

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.03.02 Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии

(код и наименование направления подготовки)

Рациональное природопользование, рециклинг и утилизация отходов

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему Организация и технология производства биосовместимых покрытий в ортопедии
на основе ZrO_2

Обучающийся

Ю.О. Тимофеева

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.т.н., доцент, В.С. Гончаров

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Тольятти 2023

Аннотация

Бакалаврскую работу выполнил: Тимофеева Ю.О.

Тема работы: «Организация и технология производства биосовместимых покрытий в ортопедии на основе ZrO_2 ».

Научный руководитель: Гончаров В.С.

Цель бакалаврской работы – получение высокоресурсных биосовместимых покрытий для заместительного эндопротезирования в массовом производстве.

Пояснительная записка работы состоит из введения, трех разделов, заключения, списка использованных источников.

В введении рассмотрена актуальность проводимых в работе исследований, сформулирована цель и поставлены решаемые задачи. Первый раздел работы посвящен анализу литературно-патентных данных в области биосовместимых и биоактивных покрытий на поверхностях имплантов применяемых в эндопротезировании и стоматологии. Рассмотрены методы и конструктивные особенности оборудования для нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий. Сделаны выводы о недостатках существующих технологий и предложено направление для дальнейших исследований. Во втором разделе представлены технические и конструктивные решения для получения биосовместимых и биоактивных покрытий имплантов в эндопротезировании, на основе газотермических и вакуумных методов напыления. Третий раздел посвящен практической реализации предлагаемой технологии в массовом производстве. Произведен подбор серийно выпускаемого оборудования и представлен баланс технологического процесса нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий.

Пояснительная записка бакалаврской работы изложена на 60 страницах, включает 29 рисунков, 11 таблиц, 40 источников используемой литературы.

Abstract

Completed bachelor's work: Timofeeva Y.O.

Subject: «Organization and technology of production of biocompatible coatings in orthopedics based on ZrO_2 ».

Scientific adviser: Goncharov V.S.

The purpose of the bachelor's work – obtaining high-resource biocompatible coatings for replacement arthroplasty in mass production.

The explanatory note of the work consists of an introduction, three sections, a conclusion, a list of sources used.

In the introduction, the relevance of the research carried out in the work is considered, the goal is formulated and the tasks to be solved are set. The first section of the work is devoted to the analysis of literature and patent data in the field of biocompatible and bioactive coatings on the surfaces of implants used in endoprosthetics and dentistry. The methods and design features of equipment for applying biocompatible and bioactive coatings are considered. Conclusions are drawn about the shortcomings of existing technologies and a direction for further research is proposed. The second section presents technical and constructive solutions for obtaining biocompatible and bioactive coatings for implants in endoprosthetics, based on gas-thermal and vacuum spraying methods. The third section is devoted to the practical implementation of the proposed technology in mass production. The selection of mass-produced equipment was made and the balance of the technological process of applying biocompatible and bioactive coatings was presented.

The explanatory note of the bachelor's work is presented on 60 pages, includes 29 figures, 11 tables, 40 sources of literature used.

Содержание

Введение.....	5
1 Литературный обзор	7
1.1 Анализ материалов и технологий для получения биосовместимых и биоактивных покрытий на поверхностях имплантов применяемых в эндопротезировании и стоматологии.....	7
1.2 Литературно-патентный анализ методов и конструктивных особенностей оборудования для нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий	22
2 Технологическая часть	27
2.1 Предлагаемые технические и конструктивные решения для получения биосовместимых и биоактивных покрытий имплантов в эндопротезировании, на основе газотермических и вакуумных методов напыления	27
3 Практическая реализация в массовом производстве.....	35
3.1 Баланс технологического процесса нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий	35
3.2 Проведение технико-экономической оценки оборудования, технологий и компонентов для организации технологического процесса нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий в ортопедии	37
Заключение	55
Список используемой литературы и используемых источников.....	56

Введение

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в медицине является разработка биоактивных и биосовместимых протезов. На данный момент широко используются протезы на основе металлов, полимеров и керамики. Титан выбрали для широкого применения в медицине благодаря своим прочностным свойствам. Однако ни один металл не является биоинертными, вызывает отторжение организмом и другие побочные эффекты, но должен находиться в организме и выполнять функции утраченных органов. Титан отторгается организмом в 5-10 % случаев [24], [25].

В настоящее время активно разрабатываются материалы и методы нанесения для безопасного протезирования: керамика ZrO_2 и гидроксиапатит кальция (ГАП) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Эти материалы являются биосовместимыми и не вызывают аллергических реакций.

Сегодня для создания индивидуальных эндопротезов по-прежнему используются металлы и их сплавы. Тем не менее, металлические сплавы, в частности широко применяемый в эндопротезировании титановый сплав ВТ-6, в некоторых случаях вызывают аллергические реакции, аутоиммунный ответ и ухудшают общее состояние организма. Для решения этой проблемы применяют методы ионно-плазменного или магнетронного осаждения на поверхность изделий защитных биосовместимых пленок. На текущий момент существует потребность в металлах с повышенной бионейтральностью. В настоящее время таким материалом является сплав циркония, который широко применяется в практической медицине [26]. На сегодняшний день существует множество материалов, которые могут быть использованы для создания индивидуальных эндопротезов, и каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Важно выбрать материал, который наилучшим образом подходит для конкретного пациента и его потребностей.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы является: получение высокоресурсных биосовместимых покрытий для заместительного эндопротезирования в массовом производстве.

Достижение поставленной в работе цели выполняется решением следующих задач:

- проанализировать материалы, применяемые в эндопротезировании и челюстно-лицевой хирургии;
- проанализировать возможность применения диоксида циркония и гидроксиапатита, в качестве перспективных материалов, применяемых в эндопротезировании и челюстно-лицевой хирургии;
- произвести подбор технологии и оборудования для организации получения слоистых металлокерамических покрытий на основе диоксида циркония и гидроксиапатита в серийном производстве.

1 Литературный обзор

1.1 Анализ материалов и технологий для получения биосовместимых и биоактивных покрытий на поверхностях имплантов применяемых в эндопротезировании и стоматологии

В ортопедии повсеместно применяют токсичные металлы, которые отторгаются организмом, выбраны комбинированные биосовместимые покрытия диоксид циркония и гидроксиапатит.

Вредность магния. Магний один из токсичных металлов, который используют в ортопедии. В ходе исследований стало известно, что быстрое растворение медицинских изделий из Mg приводит к быстрой деградации тканей, а также негативной реакцией организма, например, остеомалация, гипотензия, нарушение нервно-мышечной импульсации, кома. Таким образом, скорость биодеградации магниевового сплава не должна превышать скорость регенерации тканей и вызывать преждевременное разрушение имплантата, продукты деградации, включая легирующие элементы, должны усваиваться организмом без токсических эффектов [23].

При коррозии имплантатов из сплава магния идёт высвобождение побочных продуктов реакции (60 % – фосфаты магния и аммония $MgNH_4PO_4(6H_2O)$, 20 % – карбонат магния $MgCO_3$, 10 % – гидроокись $Mg(OH)_2$, 10 % – карбонат кальция $CaCO_3$) и сопутствующих газов водорода и азота. Продукты реакции повышают осмотическое давление и изменяют pH [10].

Исследование на крысах имплантатов с магнием показал результат, через 1-2 года они полностью рассосались. Во время эксперимента организм животных активно реагировал на магний, результатом стало образование бактериальной биоплёнки, а также началось развитие инфекционных осложнений остеосинтеза введение антибиотиков не помогло.

Магний является биodeградируемым материалом, а, следовательно, неэффективным для остеоинтеграции.

В Южной Корее проведено длительное клиническое исследование винтов из Mg-5Ca-1Zn сплава при несрастающемся дистальном радиальном переломе ладьевидной кости запястья у 53 добровольцев. Через 1 год отмечено полное срастание места перелома с формированием новой кости взамен практически полностью растворившихся винтов с отсутствием болевых ощущений и ограничений подвижности сустава [13].

В Китайской Народной Республике, согласно обзорам, проведены клинические испытания Mg сплавов для остеосинтеза. Среди опубликованных данных следует выделить работу D. Zhao и соавт., которые с 2013 г. в течение года наблюдали за состоянием 25 пациентов после фиксации винтами из чистого Mg головки бедренной кости при остеонекрозе с удовлетворительными результатами высокой степени согласно шкале Харриса. Многообещающие результаты клинического изучения пластин, спиц и скаффолдов на основе Mg сплавов далеки до завершения и коммерциализации.

Выраженные газообразование, отек и болевые ощущения в первую неделю после имплантации, согласно, остаются, в большинстве случаев, нерешенными клиническими проблемами Mg сплавов.

Многие экстракты чистого и легированного магния, прежде всего Mg-1Ag композита, проявляли статистически значимую цитотоксичность.

Вредность оксида алюминия. Оксид алюминия входит в состав многих продуктов и материалов народного потребления: пищевая промышленность, медицинская промышленность, металлургия. Каждый день мы употребляем пищевые продукты, с которыми в наш организм попадает алюминий, находящийся в красителях, консервантах и т.д., что несёт с собой массу проблем для здоровья. Al_2O_3 накапливается в кишечнике, лимфосистеме, разрушая гематоэнцефалический. Накапливается в мозге, кишечнике, почках, печени, системе кровообращения, вызывая их патологии. В металлургии

наноразмерные частицы металла попадают ингаляционным путём через лёгкие, где оседают и вызывают воспаления и даже через эпителий и аккумулируется в разных органах, соответствующим путям попадания в организм. При попадании частиц меньше 20 нм могут начаться кардиоваскулярные заболевания, тромбоз в результате свёртывания крови.

«В ходе гистопатологического исследования установлено, что вещество вызывает повреждение сердца у экспериментальных животных в виде некроза, воспалительных клеточных инфильтратов и интромаиокардиального кровоизлияния.

Установлено, что наночастицы оксида алюминия повреждают ДНК клеток линии мышинной лимфомы, проявляют дозозависимую генотоксичность в кровяных клетках крыс и клетках яичника китайского хомяка. При исследовании микроядер и клеток периферической крови крыс после воздействия наночастиц оксида алюминия установлены значительные хромосомные изменения. Причина генотоксичности исследуемого наноматериала может быть связана с провоспалительными эффектами, вызванными АФК» [9].

«При исследовании цитотоксичности на клеточных линиях эпителия почки африканской зелёной мартышки, человеческом эпителии типа 2, аденокарциноме молочной железы человека и аденокарциноме базальных клеток альвеол человека установлено, что наноразмерный оксид алюминия, снижая скорость пролиферации клеток, приводит к уменьшению значения абсорбции и снижает жизнеспособность как нормальных клеток, так и клеток карцином в дозозависимой манере» [18].

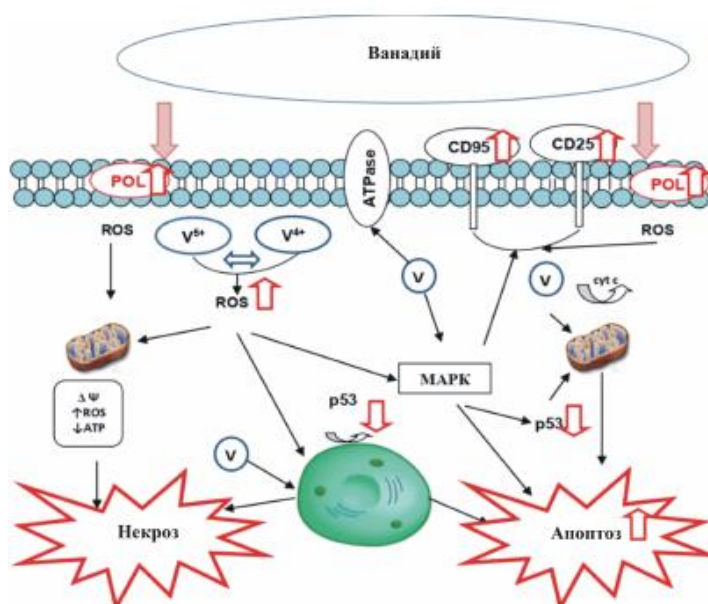
«Наночастицы оксида алюминия проявляют специфические и отдалённые эффекты токсичности: канцерогенное и иммунотоксическое действия. По данным, представленным на сайте Международного агентства по изучению рака, у работающих на производстве алюминия повышен риск возникновения рака лёгких и мочевого пузыря» [11].

Вредность ванадия. Ванадий один из загрязнителей окружающей среды, который находится в воздухе. Он способен изменять функцию митохондрий, что в свою очередь, приводит к нарушению работы клетки, дыхательную систему, сердечнососудистую, репродуктивную, оказывая нейротоксический и иммунотоксические эффекты, влияет на гены. На ДНК это отражается хромосомной абберацией и окислением азотистых оснований. Зачастую металл попадает в организм ингаляционным путём и перорально. От размера частиц зависит скорость поглощения в дыхательных путях. В эксперименте на крысах под воздействием ванадия было отмечено изменение лёгочной ткани, началось воспаление и избыточное образование клеток альвеол и бронхов. У рабочих на металлургическом предприятии замечен рост апоптозных клеток и лимфоцитов. То же самое замечено и у детей, проживающих в городах с развитой металлургической промышленностью, у них в 4 раза превышена частота встречи мутантного гена в сравнении с детьми, не подвергавшихся негативному воздействию ванадия, следовательно, это относится и к взрослым, проживающим в городе с активной металлургией, не работающих на специализированном металлургическом производстве.

В разных средах внутри организма ванадий способен менять степень окисления, скорость, с которой изменяется металл влияет на силу поглощения тканями и органами. На разнообразие изменений вещества влияют и другие находящиеся вредные примеси в самом организме. Попадая в кровоток, он способен связываться с белками плазмы крови, входе превращения в ванадаты они попадают на кости, где заменяют собой фосфаты, которые так необходимы костной ткани, накапливаются там и долго сохраняются. Ванадий способствует высвобождению из внутриклеточных депо Ca^{2+} , концентрация которого регулирует обмен кальция. Вследствие этого может начаться ингибирование или катализация процессов и также гибель клеток.

Международное агентство по изучению рака (МАИР) причисляет пятиокись ванадия к категории 2В - «вероятно канцерогенные для человека».

Гипотетический механизм клеточной гибели, модифицированный соединениями ванадия техногенной природы, представлен на рисунке 1.



POL – перекисное окисление липидов, MAPK – митогенактивируемые протеинкиназные каскады; ROS – активные формы кислорода;
 cyt c – цитохром c; $\Delta\Psi$ – коллапс митохондриального потенциала

Рисунок 1 – Гипотетический механизма клеточной гибели, модифицированный соединениями ванадия техногенной природы

У мышей в условиях аэрогенного поступления ванадия (V) через 6 ч отмечался воспалительный процесс в легких, через 72 ч – значительное повышение апоптотических клеток. Абсорбируемый ванадий вызывал активность митохондрий, отвечающих за реализацию апоптоза [32].

Доказано, что декаванадат, накапливаясь в митохондриях, изменяет активность антиоксидантных ферментов, а также вызывает деполяризацию митохондриальных мембран.

Вредность титана. Титан в наших реалиях является важным элементом в медицине, из него изготавливают медицинские инструменты, протезы и другие составляющие [2]. Из него изготавливают все имплантаты, врачи заявляют, что этот металл полностью биоинертен, но приходится имплантат

менять через каждые несколько лет, так как он окисляется в условиях агрессивной организменной среды и приходит в негодность, в жидкостях омываемой имплантат есть водная основа и с этим они имеют свойства электролитов, вызывая коррозию. Продукты износа вызывают аллергию и отравляют ткани вокруг и организм в целом. В эксперименте на крысах было выявлено полнокровие центральных вен, расширение синусоидов и зернистая дистрофия гепатоцитов. В печени образовались тромбы и микроабсцессы, а также жировая дистрофия, влияет на репродуктивную функцию [12], [14].

В ряде случаев на титановых изделиях обнаруживается местная коррозия пятнами, коррозионно-механическое изнашивание и коррозионное растрескивание (рисунок 2) [3-5].

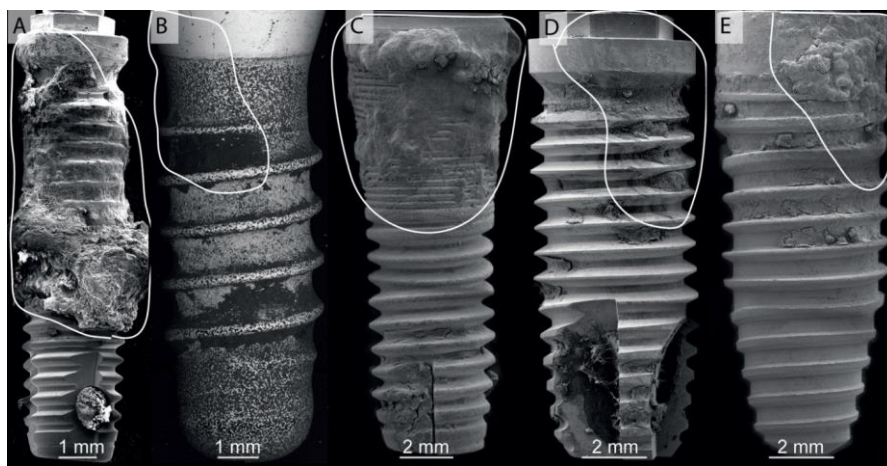
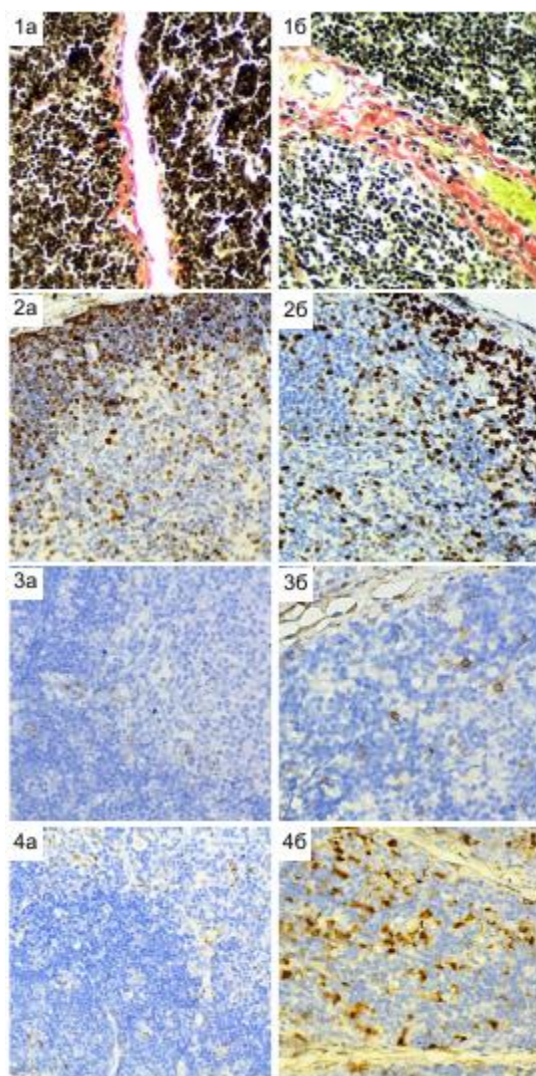


Рисунок 2 – Коррозия на имплантатах

Однако в нашей стране нет зарегистрированных имплантатов для остеосинтеза, имеющих биоинертное покрытие. Часто используемое анодирование не относится к таковым, а лишь обеспечивает цветовую дифференциацию.

Изучение препаратов тимуса, окрашенных гематоксилинэозином, показало, что в контрольной группе он имеет типичное дольчатое строение, характерное для этого вида животных. Исследование структурных особенностей тимуса животных опытной группы позволило выявить

морфологические изменения со стороны паренхиматозного и стромальнососудистого компонентов органа. Структурные преобразования тимуса крыс на фоне воздействия НЧ TiO_2 проявлялись в увеличении количества соединительно-тканного компонента (рисунок 3, поз 1), выраженном утолщении капсулы и междольковых перегородок, расширении и полнокровии сосудов микроциркуляторного русла с явлениями стаза/сладжа эритроцитов, что, возможно, связано с отеком [32].



1 – окраска по Ван Гизону; 2 – иммуногистохимическое окрашивание антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток (Ki-67). Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции ($\times 100$); 3 – иммуногистохимическое окрашивание антителами к белку p53. Непрямая стрептавидинобиотиновая система детекции ($\times 100$); 4 – иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD68-маркеру макрофагов. Непрямая стрептавидинобиотиновая система детекции ($\times 100$).

Рисунок 3 – Тимус крысы контрольной (А) и опытной (Б) групп животных

Морфометрический анализ тимуса контрольной группы показал, что площади субкапсулярной зоны и глубокой зоны коры, а также мозгового вещества дольки существенно изменяются по сравнению с аналогичными показателями животных интактной группы. Так, в тимусе экспериментальных животных установлено уменьшение доли коркового вещества на 17,6 % ($p = 0,024$). Вместе с тем в этой зоне тимуса отмечается значительное снижение плотности клеточной популяции за счет уменьшения количества тимоцитов: число лимфоцитов на единицу площади в субкапсулярной зоне снижается на 26,7 %, а в глубоком корковом веществе – на 19,3 % [27-30].

Таким образом, нами установлено, что под воздействием НЧ TiO_2 в тимусе крыс обнаруживаются реактивные изменения, заключающиеся в гибели лимфоцитов, уменьшении их относительной плотности в корковом веществе долек органа, увеличении объема междольковой соединительной ткани, возможном нарушении гемодинамики [1].

В 1960-х и начале 1970-х годов протезы, используемые для эндопротезирования тазобедренного сустава, были металлическими. Как правило, использовали сплавы металлов кобальта и хрома, которые часто вызывают реакции гиперчувствительности замедленного типа. В настоящее время в основном используют протезы, состоящие из различных комбинаций компонентов (металл и полиэтилен), в вертебрологии всё более популярными становятся динамические имплантаты, основная часть которых изготовлена из силикона и полиэтилентерефталата [31], [33].

Проблема аллергии на металл не потеряла своей актуальности в ортопедии. Так, например, реакции гиперчувствительности замедленного типа могут возникать при контакте с металлическими винтами или пластинами, используемыми в динамических имплантатах (рисунок 4).

Аллергическая реакция на металлический имплантат приводит к плохому заживлению ран, хроническому воспалению. Клинически чаще

всего она проявляется кожной реакцией (дерматит) преимущественно в области имплантированного металла и болью в замененном суставе (рисунок 5).



Рисунок 4 – Аллергическая реакция на титановый эндопротез



Рисунок 5 – Экзема рук как реакция на остеосинтез с применением титана

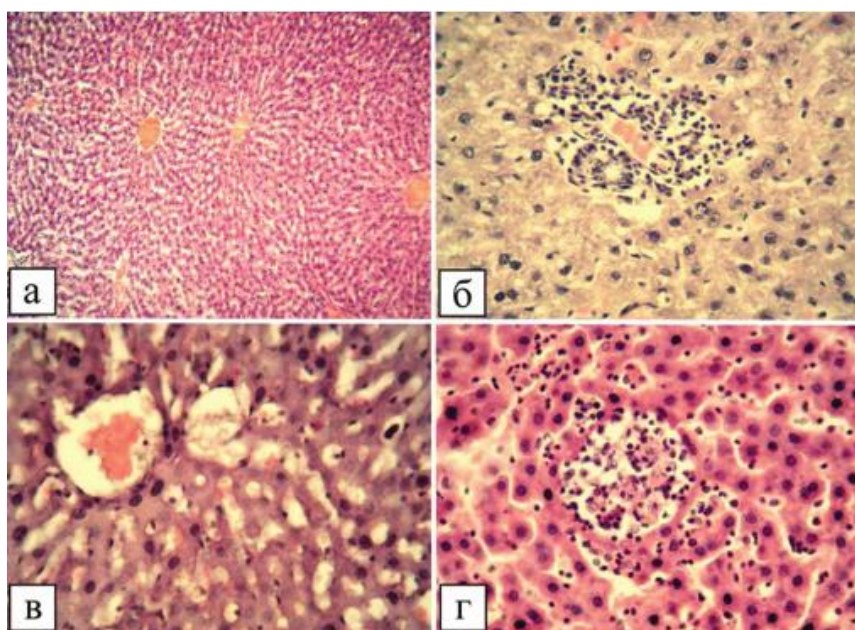
Вредность циркония. Цирконий применяется во многих отраслях промышленности, в том числе и в медицине в качестве компонента в имплантатах. Как и все металлы, он оказывает токсическое воздействие на живой организм.

В исследовании на крысах были выраженные негативные изменения показателей с протезами из $TiN + ZrN$. В литературе описаны случаи, в которых систематическое поступление в организм циркония и его соединений через дыхательные пути в виде мелкодисперсной пыли

вызывало, помимо вполне закономерных нарушений со стороны респираторной системы, еще и повышение уровня иммуноглобулина Е, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы [6].

Также известны данные, согласно которым лактат циркония и цирконата барий способны приводить к развитию стойкой хронической интерстициальной пневмонии [7].

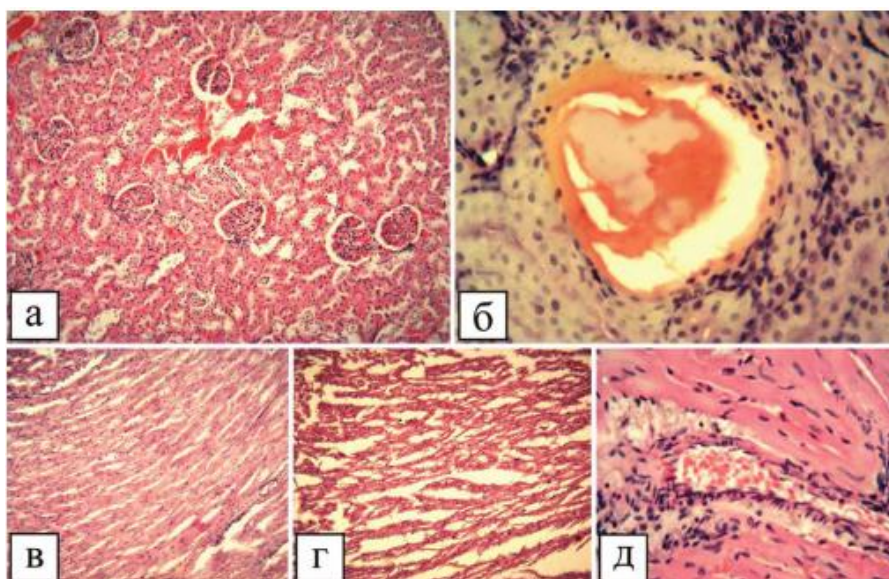
В исследовании крысам ввели протез из материала ZrN + TiN. Сроки экспериментов были определены в 10, 30, 60 и 90 суток. По окончании каждого этапа подопытных крыс выводили из опыта путем декапитации. Извлекали печень, селезёнку, лёгкие, почки, миокард для изучения результатов. На десятые сутки первым показателем были почки, гистология обнаружила интерстициальный отек, венозную гиперемию (рисунок 6, а) и



а – на 10 сутки эксперимента: полнокровие центральных вен и расширение синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$); б – периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$); в – гистограммы печени на 30-е сутки эксперимента, баллонная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$); г – гистограмма печени на 60-е сутки: микроабсцесс. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$)

Рисунок 6 – Гистограммы печени

зернистую дистрофию извитых канальцев. На тридцатые сутки отмечен рост полнокровия и отека, наличие зернистой и гиалиново-капельной дистрофии, проявление отдельных лимфогистиоцитарных инфильтратов, было отмечено серьёзное изменение лёгочной ткани (рисунок 6, г). На шестидесятые сутки негативные изменения возрастали, появились некроз и разряжение паренхимы печени с образованием пустот, отёк и полнокровие, тромбоз. На девяностые сутки всё осталось без изменений [35].



а – венозная гиперемия и интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$), 10-е сутки эксперимента; б – тромб в просвете сосуда. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$), 30-е сутки эксперимента. Гистограмма миокарда, где в – умеренный интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$), 10-е сутки эксперимента; г – выраженный периваскулярный и интерстициальный отек с дисконфлексацией мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$), 10-е сутки эксперимента; д – периваскулярный отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$), 60-е сутки эксперимента

Рисунок 7 – Гистограмма почки

Описанное в ранних статьях осложненное течение послеоперационного периода у крыс с имплантатами из стали 12Х18Н9Т с покрытием нитридами ZrN + TiN сопровождалось наличием геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивальной полости, изъязвлением слизистых оболочек носа и ротовой полости, орхитом. Патологический характер

перестройки прилежащей к погруженной конструкции костной ткани был выявлен при использовании этих же имплантатов.

Цирконий несёт такое же токсическое воздействие на организм, как и все остальные металлы. Однако у циркония в отличие от титана есть существенный недостаток – склонность к питтинговой коррозии в хлоридсодержащих электролитах. По мнению ряда авторов, коррозионные процессы в цирконии в исходном состоянии протекают более интенсивно по сравнению с титаном. Но тем не менее согласно исследованиям L. Flimondini et al (2002) керамический диск Y-TZP, изготавливаемый из кристаллов, стабилизированный иттрием, при наблюдении *in vivo* аккумулирует значительно меньше бактерий, чем титан [16].

Диоксид циркония. На данный момент в мире не широко используется диоксид циркония, этот материал только в начале своего развития и применения в медицине, хорошо себя зарекомендовал в ортопедической стоматологии. Материал имеет много плюсов, например, биосовместимость и отсутствие реакции на агрессивную среду организма, отсутствие электрохимической реакции, химически инертен, стойкость к высоким температурам. Сочетая в себе все необходимые для организма биосовместимые свойства, керамика нашла широкое применение в ортопедии. По типу химической связи диоксид циркония схож с человеческой костью. Однако, имея столько плюсов, есть и большой минус, который обнуляет всё вышесказанное, керамика очень хрупкая, не гибкая и нет развитой поровой структуры для остеоинтеграции. К тому же напряжение в костной ткани в зоне костная ткань-имплантат ниже для случая имплантат из оксида циркония, чем для случая имплантат из сплава титана [34].

Трубчатые кости человека обладают открытой пористостью от 40 % до 50 %, керамика, обладающая схожими свойствами (свыше 40 % открытой пористости), имеет низкие прочностные характеристики. Для того, чтобы повысить прочность пористых керамических материалов применяют порообразующие добавки для лучшего сцепления, обладающие

прочностными свойствами, такие как гидроксид алюминия и др. Работа имплантата в организме человека постоянно подвержена механическому воздействию, а именно прямой контакт с костной и мышечной тканями. Лимитирующим фактором долговечности эндопротеза является сопоставимость упругих свойств костной ткани и керамики, что в свою очередь препятствует их взаимному разрушению. Создание биосовместимых керамических композиций на базе диоксида циркония (ZrO_2) основано на использовании нанопорошков.

Гидроксиапатит. Ещё один биосовместимый материал, применяемый в ортопедии – это гидроксиапатит (ГАП). Являясь основным составом костей и зубов человека и животных, он прекрасно подходит для применения в медицинской отрасли в качестве материала для имплантата. При нанесении на имплантат способствует остеоинтеграции, не вызывает аллергическую реакцию. Он должен обладать пористостью.

В косметологии применяется для увеличения солнцезащитных свойств крема, гидроксиапатит обеспечивает на 9 % большую защиту, чем диоксид титана, благодаря биосовместимости. Входя в состав кремов для ухода за кожей, способствует разглаживанию глубоких морщин.

Проведено исследование М.М. Гарунова, которое показало, что использование модифицированной гиалуроновой кислоты в ГАК и ТКФ дает лучшие результаты по восстановлению костной ткани вокруг шейки дентальных имплантатов. Разработанный метод ремоделирования периимплантной зоны с использованием остеопластических материалов на основе фосфата кальция позволяет повысить эффективность дентальной имплантации даже в случае возникновения периимплантита, что подтверждается как клиническими, так и рентгенологическими данными. [15].

Исследование, проведенное Сираком С.В. на овцах, подтвердило высокую степень биосовместимости смеси гидроксиапатита кальция и р-трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, при имплантации в периимплантную область. На протяжении всего эксперимента

не было замечено воспалительной реакции ни во фронтальном (ИРРК в динамике жевательных нагрузок), ни в боковом отделе челюсти (ИРРК в статике). Кроме того, вокруг имплантированного биоматериала формировалась капсула с клетками мезенхимального происхождения, происходила резорбция биоматериала и формировалась молодая костная ткань в течение 30-90 суток после начала эксперимента. Эти результаты свидетельствуют о стимуляции остеопластического процесса компонентами имплантируемой смеси.

В настоящее время активно исследуются перспективные циркониевые эндопротезы (например, Э125) и оксидно-циркониевые сплавы. Они имеют множество преимуществ перед другими материалами, используемыми при изготовлении эндопротезов. К ним относятся минимальное содержание токсичных элементов (на 2 порядка ниже, чем в титановых сплавах), повышенная коррозионная стойкость и отсутствие аллергических реакций организма. Кроме того, эти материалы обладают более высоким пределом прочности на растяжение (710 МПа). Однако из-за высокой себестоимости производства и необходимости использования высокотехнологичного CAD/CAM фрезерования и способов 3D-печати они не получили широкого распространения.

Несущие поверхности цельнокерамических эндопротезов обладают низким коэффициентом трения и минимальным износом, что отличает их от металлических эндопротезов. Однако керамические поверхности обладают повышенной хрупкостью и неустойчивостью фазового состава, что может вызвать растрескивание поверхности с течением времени под воздействием тепла человеческого тела. Поэтому все большую популярность набирают эндопротезы с парами металл-керамика или металлокерамическими парами.

В настоящее время все большее внимание уделяется разработкам биосовместимой керамики для заместительной хирургии и эндопротезирования. К биокерамике относятся материалы с развитой пористой структурой, эксплуатационные характеристики которых определяются размером, типом и количеством пор. Такие материалы

позволяют костной ткани прорасти вглубь материала эндопротеза, обеспечивая требуемый уровень остеоинтеграции имплантата в костную ткань.

Получение керамики с развитой пористой структурой, обеспечивающей необходимое взаимодействие на границе «кость – имплантат» в сочетании с высокими прочностными свойствами, открывает принципиально новые возможности в эндопротезировании. Для повышения прочностных характеристик пористых керамических материалов применяют порообразующие добавки, обладающие армирующими свойствами, такие как гидроксид алюминия и др. Применение биоактивных керамических покрытий на основе ГАП напыленных на поверхность имплантируемых металлических конструкций и систем также является широко распространенным методом в медицинской практике.

Современные исследования направлены на создание биоматериалов на основе диоксида циркония (ZrO_2) и ГАП. Однако наиболее актуальными направлениями исследований для реконструктивной медицины являются создание и изучение комбинированных ZrO_2 + ГАП композитов, сочетающих высокие механические свойства ZrO_2 с биоактивностью ГАП. Проблемой является сопоставимость упругих свойств костной ткани и керамики, что препятствует их взаимному разрушению.

На рисунке 8 показана остеоинтеграция, благодаря биосовместимым покрытиям доступны новые возможности для интеграции.

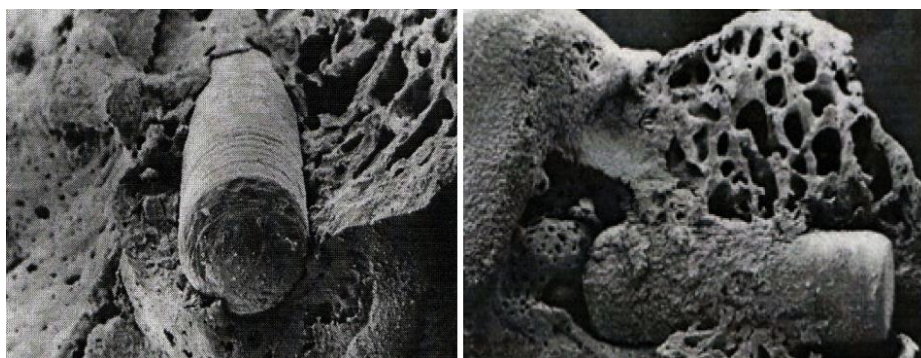


Рисунок 8 – Остеоинтеграция имплантов с покрытием ГАП

Благодаря пористой поверхности имплантата, он может активно остеоинтегрироваться в пористую натуральную кость.

1.2 Литературно-патентный анализ методов и конструктивных особенностей оборудования для нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий

В настоящее время в эндопротезировании не применяются чистый титан и цирконий как наиболее биоинертные конструкционные материалы. Вместо этого используются легированные титановые сплавы ВТ-6, которые содержат токсичный ванадий и другие упрочняющие элементы, такие как железо и алюминий, на рисунке 9. Они способствуют образованию соединительной ткани вокруг поверхности имплантата, что может привести к загрязнению живых тканей.



Рисунок 9 – эндопротез из титанового сплава ВТ-6

Однако сплавы титана, в частности ВТ-6, обладают только лишь удовлетворительной остеоинтеграцией и хорошими технологическими характеристиками, такими как возможность использования литья и обработки давлением. Но в медицинской практике известны случаи

возникновения аллергии (1-3 % случаев), аутоиммунного ответа организма и развития воспалительных реакций вследствие миграции ионов легирующих элементов (Fe, Mg, Mn и др.) в окружающие ткани [6-8]. Стоит отметить, что эти негативные сенсibilизационные процессы могут длиться несколько лет.

В то время как циркониевые эндопротезы, например, Э125, и оксидно-циркониевые сплавы обладают рядом преимуществ, таких как минимальное содержание токсичных элементов (на 2 порядка ниже, чем в титановых сплавах), повышенная коррозионная стойкость и отсутствие аллергических реакций организма. Они не получили широкого распространения из-за высокой себестоимости производства и необходимости использования высокотехнологичного CAD/CAM фрезерования и способов 3D-печати.

Несущие поверхности цельнокерамических эндопротезов обладают низким коэффициентом трения и минимальным износом сочленения выпуклой и вогнутой поверхностей в процессе эксплуатации, в отличие от металлических. Продукты износа керамических поверхностей настолько малы, что при надлежащей качественной обработке керамики они свободно выводятся из организма через мочевыделительную систему.

Однако изделия из керамики обладают повышенной хрупкостью и неустойчивостью фазового состава, вызывающим растрескивание поверхности с течением времени под воздействием тепла человеческого тела. Поэтому все большую популярность набирает производство эндопротезов с металл-керамическими парами.

В настоящее время разработка биосовместимой керамики на основе диоксида циркония (ZrO_2) основана на использовании нанопорошков. Синтез порошков-предшественников и последующая их обработка позволяют получать керамические изделия с диаметром зерен до 100 нм и высокой плотностью. Это делает их привлекательными для использования в качестве материала для изготовления эндопротезов.

Выбор материала для эндопротезирования должен учитывать множество факторов, таких как биосовместимость, механические свойства,

технологичность производства, стоимость и долговечность изделия. Несмотря на ограничения, каждый материал имеет свои преимущества, и дальнейшие исследования могут привести к созданию новых материалов, которые будут более эффективны и безопасны для пациентов.

Существует метод получения многослойного металлокерамического покрытия на поверхности зубных протезов, основанный на методе PVD напыления тонкопленочных наноструктурных композиций, который был выбран в качестве прототипа. По этому методу сначала наносится слой металла в качестве подслоя, а затем наносятся 100 слоев металла и керамики с общей толщиной многослойного покрытия до 100 мкм. Металлокерамические слои чередуются, при этом содержание керамики в слоях повышается ($Zr \sim 10\%$, $ZrN \sim 30\%$, $ZrO_2 \sim 60\%$) и пониженным содержанием керамики ($Zr \sim 60\%$, $ZrN \sim 20\%$, $ZrO_2 \sim 20\%$) обеспечивают наноразмерное упрочнение поверхности с сохранением пластичности, исключая образование трещин. (Патент РФ N 2493813, МПК A61C13/08, A61C5/10 приор. от 27.12.2011, опубл. 27.09.2013).

Предложенный метод не гарантирует необходимый уровень биоактивности наложенного покрытия из-за отсутствия требуемого состава поверхности в виде $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ГАП и достаточного уровня объемной пористости (не менее 34 %), что приводит к недостаточной фиксации эндопротеза в костной ткани, т. е. к его остеоинтеграции.

Известен метод атмосферного плазменного напыления титановых имплантатов многослойным покрытием. Порошковое покрытие состоит из пяти слоев различной дисперсности и толщины: первый и второй слои - титан (Ti) различной дисперсности; третий и четвертый слои - Ti + ГАП, с различным компонентным содержанием в слоях; пятый поверхностный слой - ГАП.

Метод отличается послойным нанесением покрытий при различных режимах, обеспечивающим плавный переход от титановой структуры основы имплантата к пористому поверхностному биоактивному слою через

многослойную систему переходных слоев. Разработано многослойное пористое биоактивное металлокерамическое покрытие, которое приближает имплантат к биологической среде, улучшая его механическую прочность и снижая риск отторжения. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что данное покрытие может быть использовано в качестве демпфера для имплантатов, повышая их эффективность и долговечность (Патент РФ N 2146535, МПК А 61 L 27/00, А 61 С 8/00 приор. от 20.07.1998, опубл. 20.03.2000).

Предложенный метод отличается высокой сложностью. Адгезионные свойства биоактивного слоя, полученного с помощью атмосферного плазменного напыления, недостаточны, что приводит к трещинам и отслоению покрытия при повышенных нагрузках на имплантат. Кроме того, следует отметить, что титановый сплав, используемый в покрытии, является токсичным материалом. Пять чередующихся слоев не обеспечивают наномасштабного упрочнения [21], [22].

Существует метод получения пористого материала на основе ZrO_2 , который обладает биологической активностью. Для этого необходимо обжечь измельченную и прессованную смесь, содержащую ZrO_2 , MgO , химически стойкое стекло марки ХС-2№29, а также аммоний фосфорнокислого двухзамещённого соединения $(NH_4)_2HPO_4$ и $CaCO_3$, в следующем массовом соотношении: 73 ZrO_2 , 5 MgO , 8 $(NH_4)_2HPO_4$, 9 $CaCO_3$, 8,5 ХС-2№29. Обжиг производят при температуре 1300°C. Метод относится к технологии создания биоактивных материалов, но в качестве конструкционного материала эндопротеза сомнителен, ввиду его высокой хрупкости. (Патент РФ N 2595703, МПК А61L 27/10, А61L 27/12, А61L 27/56, С04В 35/01, С04В 35/14, С04В 35/48, С04В 35/488, А61F 2/28 приор. от 29.10.2015, опубл. 27.08.2016).

Создан способ получения композиционного материала, применяемого для спекания формованных изделий, обладающий демпфирующими свойствами при динамическом нагружении, для производства эндопротезов

или имплантатов тазобедренных или коленных суставов, представляющего собой керамическую матрицу из оксида алюминия (Al_2O_3) около 65 об. % и эмульгированного в ней ZrO_2 (не менее 35 об. %), который в свою очередь до 99 %, находится в тетрагональной фазе [19]. Однако, ввиду порошковой структуры, данные спекаемые изделия не отличаются высокой прочностью к динамическим нагрузкам и склонны к хрупкому разрушению (Патент РФ N 2592319, МПК C04B 35/119, C04B 35/488 приор. от 16.12.2010, опублик. 20.07.2016).

Известен также способ плазменного напыления биосовместимых многослойных керамических покрытий на поверхности протезов и имплантатов для ортопедической стоматологии, и лицевой хирургии. Особой примечательностью способа является предварительное нанесение, в качестве подслоя, пористого металлического покрытия идентичного материалу подложки и последующим нанесением металлокерамических слоев, с увеличением содержания керамической составляющей в каждом слое с 20 % до 100 % в финишном керамическом слое. Общая толщина многослойного биопокрытия, в зависимости от количества слоев, составляет от 90 мкм до 200 мкм. (Патент РФ N 2223066, МПК A61C13/08, A61C5/10, приор. от 14.10.2002, опублик. 10.02.2004).

На основании вышеизложенного следует, что наиболее приемлемым способом решения проблемы отторжения внутрикостных имплантатов и их высокого срока службы является формирование на поверхности имплантата специального комбинированного композита ZrO_2 + ГАП. Причем, этот слой должен обладать определенной пористой структурой, морфологией поверхности, адгезионно-когезионными и другими свойствами, благодаря которым данная конструкция по функциональным и эксплуатационным характеристикам максимально приближалась бы к натуральному органу.

2 Технологическая часть

2.1 Предлагаемые технические и конструктивные решения для получения биосовместимых и биоактивных покрытий имплантов в эндопротезировании, на основе газотермических и вакуумных методов напыления

В соответствии с разработанной в Тольяттинском государственном университете технологией [17], [20] перед нанесением комбинированных биопокровтий была проведена механическая обработка и ионная полировка всей поверхности эндопротеза, а также струйно-абразивная обработка поверхности, на которую было нанесено биоактивное пористое покрытие. Компоненты каждого слоя были подобраны с учетом соотношения и регулировались режимами ионно-плазменного напыления. Максимальное количество слоев, которое можно было нанести, составляло 100 штук, что обеспечивало наноразмерную прочность и стойкость против образования трещин в керамических слоях. Толщина каждого металлического слоя составляла 10 нм, а керамического 100 нм. Затем были проведены газопламенное нанесение (ГПН) градиентных биоактивных порошковых композиций – ZrO_2 , ГАП (от 10 % до 100 %) + $(NH_4)_2HPO_4$ (5 %), с последующим ионно-плазменным спеканием (вакуумным отжигом) полученных композиций и испарением порообразующих элементов или ионно-плазменной пропиткой ZrO_2 , на рисунке 10 составлена схема формирования слоёв.

Исследования в области медицины и технологии производства медицинских изделий являются одними из наиболее важных направлений развития современной науки. В частности, разработка новых технологий и материалов для создания эндопротезов, которые заменяют поврежденные или утраченные суставы, играют критическую роль в улучшении качества жизни пациентов с различными заболеваниями суставов. В тяжёлых случаях метод позволяет восполнить утраченный орган.

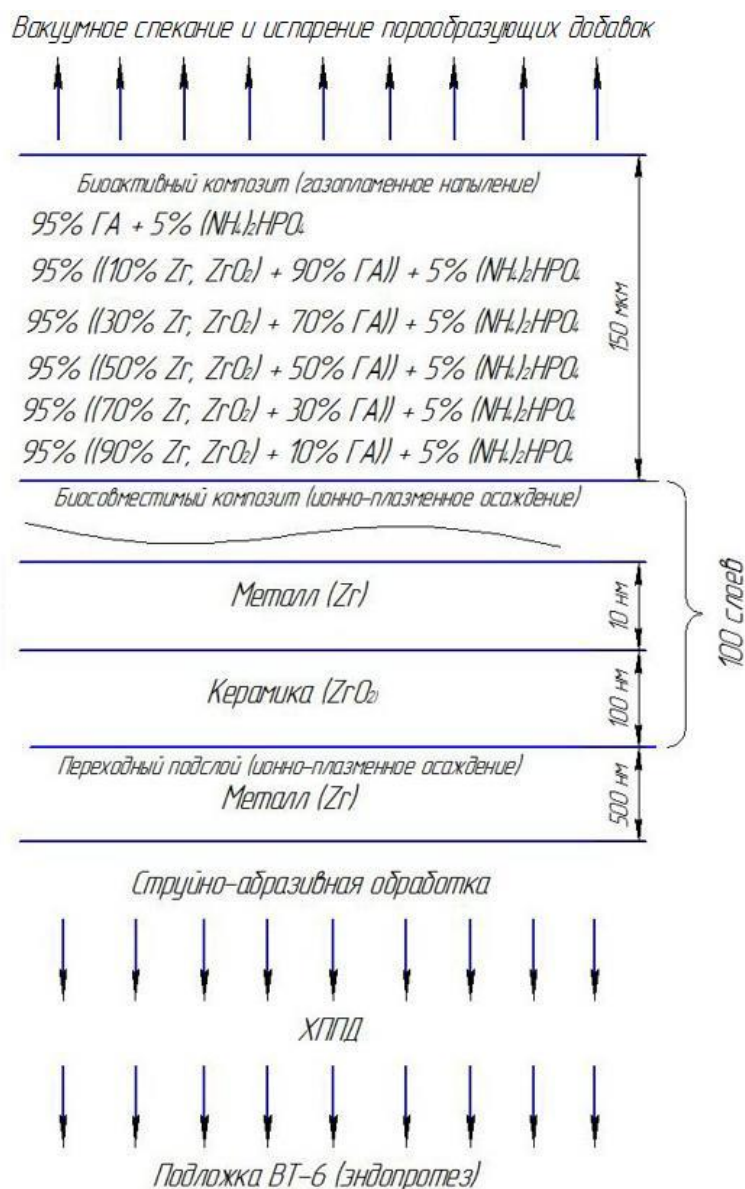


Рисунок 10 – Схема формирования слоёв

Биоматериалы, биопокртия и эндопротезы являются важным и распространенным средством восстановления функций тканей и органов в медицинской практике. Однако применение эндопротезов может сопровождаться рядом осложнений, таких как инфицирование, коррозия и изнашивание, что может ограничить их долговечность и эффективность.

Комбинированные биопокртия являются одним из перспективных направлений в разработке биоматериалов, которые могут улучшить функциональные характеристики эндопротезов и снизить риск осложнений.

Изображение структуры многослойного покрытия, полученного из биосовместимого и биоактивного композита $Zr + ZrN + ZrO_2 + \text{ГАП}$, представлено на рисунке 11. Общая толщина покрытия составляет 200 мкм.

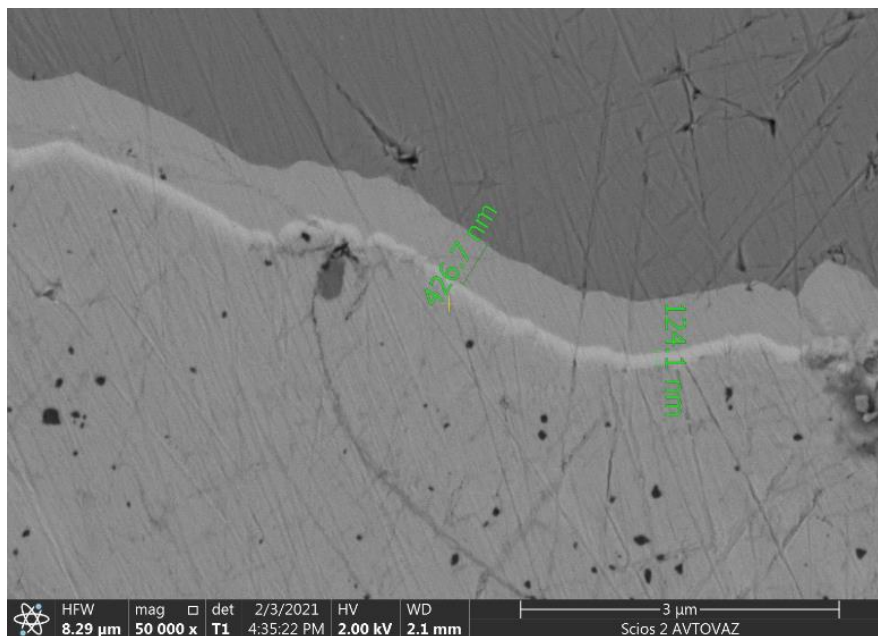


Рисунок 11 – Биосовместимый подслой $Zr + ZrN + ZrO_2$ в гибридном покрытии ($\times 50000$)

В результате, были получены комбинированные биопокрyтия, обладающие наноразмерной прочностью и стойкостью против образования трещин в керамических слоях, на рисунке 12 приведено распределение элементов по поверхности покрытия. Полученные результаты свидетельствуют о хороших свойствах комбинированных биопокрyтий, уже проводили испытания на кроликах и крысах, вживляемые имплантаты прижились без отторжения. В Тольяттинском государственном университете усовершенствовали технологию нанесения покрытий, она уникальна в своём исполнении.

Приведу сравнение микроструктур покрытий нашего производства (рисунок 13) и зарубежного (рисунок 14). На данных снимках хорошо видна поверхность и запыленный на него композит. На покрытии нашего производства видно, что структура более плотная, спрессованная и более

пористая, что обеспечивает лучшее сращивание в живом организме. А на покрытии зарубежного аналога видно, что структура спрессована меньше, это значит, что она по физическим свойствам напоминает структуру мела, который можно легко разрушить, не прилагая усилий. Следовательно, если мел можно легко разрушить, то и покрытие сойдёт легко, не выполняя свои биосовместимые функции остеointеграции.

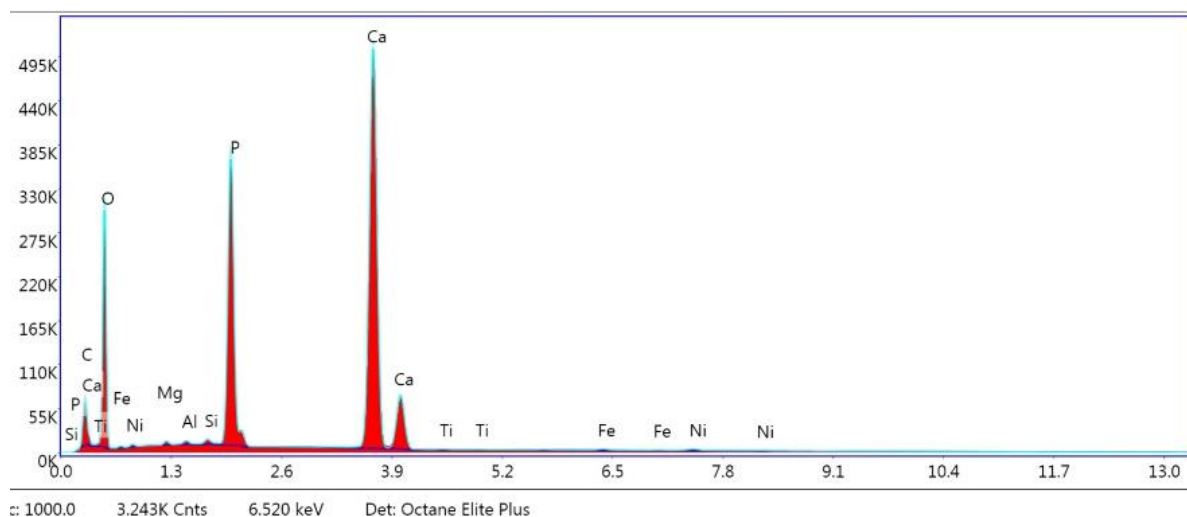


Рисунок 12 – Распределения элементов по поверхности покрытия ГАП (ГПН)

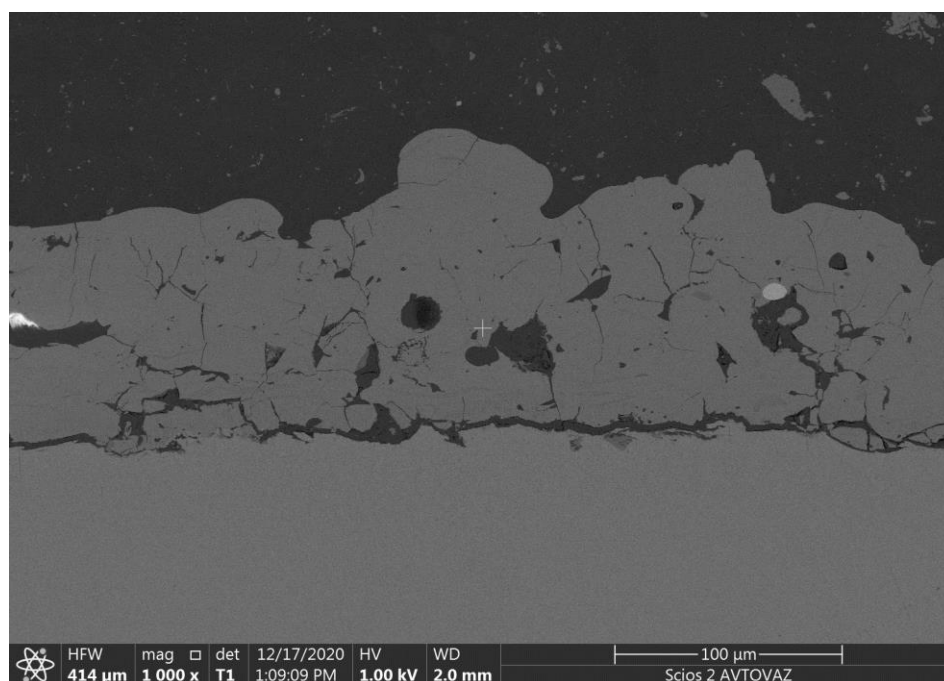


Рисунок 13 – Микроструктура покрытия производства ТГУ (×1000)

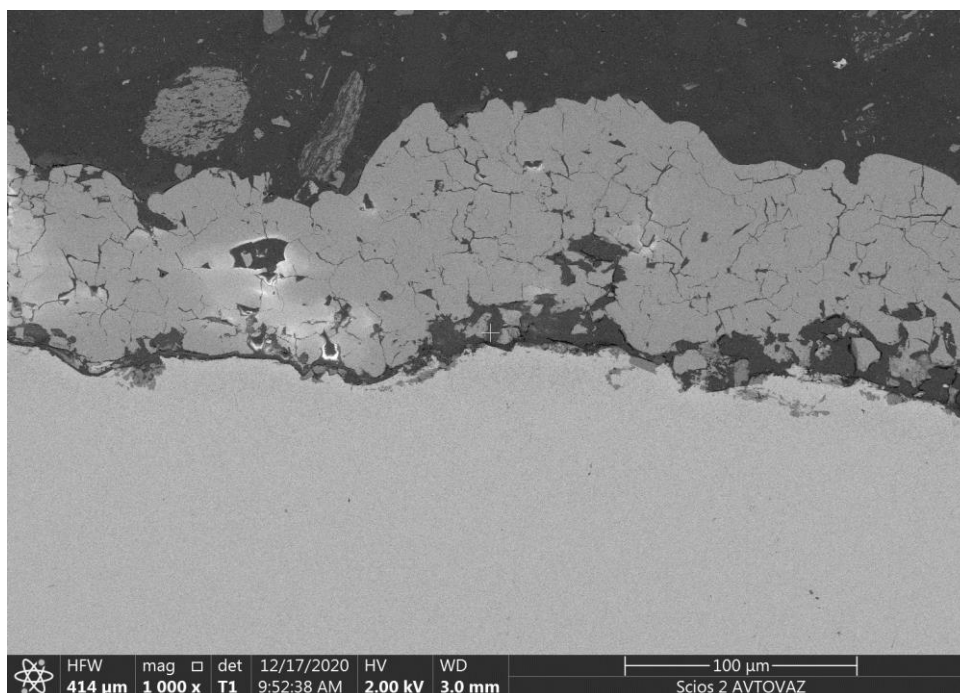


Рисунок 14 – Микроструктура покрытия зарубежного производства ($\times 1000$)

Эндопротезирование индивидуального имплантата представлен на рисунке 15, его внешний вид на рисунке 16.



Рисунок 15 – Эндопротезирование индивидуального имплантата



Рисунок 16 – Имплантат для эндопротезирования

Блок-схема технологического процесса нанесения биосовместимых биоактивных покрытий на индивидуальные эндопротезы представлена на рисунке 17.



Рисунок 17 – Блок-схема технологического процесса нанесения биосовместимых биоактивных покрытий

Первым этапом производили холодную поверхностно-пластическую деформацию (ХППД), для создания наклепа путем повышения плотности дислокаций и образования напряжений сжатия, повышающих трещиностойкость. ХППД всей поверхности эндопротеза проводили при давлении воздуха 10 атм. и фракции стальной дробы 0,5 мм.

Вторым этапом производили струйно-абразивную обработку поверхности протеза, для придания регулярной шероховатости ($R_z = 0,25$) и увеличения адгезионных свойств, проводили карбидом кремния (фракцией 0,3 мм) в области нанесения биоактивного пористого материала.

Следующим этапом проводили ионно-плазменную обработку поверхности, а именно ионную полировку и напыление биосовместимых, защитных слоев по следующим режимам:

–вакуумирование 5×10^{-5} мм.рт.ст.; косвенный нагрев 470-500 °С; время достижения вакуума 30 мин; время нагрева 20 мин; выдержка в тлеющем разряде (среда - азот, напряжение на подложке 1,5 кВ); ионная полировка (напряжение 0,3-1,5 кВ) с подогревом до температуры 500 °С.

–осаждение биосовместимого подслоя Zr (опорное напряжение 200 В, ток дуги 90 А, ток фокусирующей катушки 0,4 А, ток стабилизирующей катушки 0,6 А, время осаждения 10 мин, вакуум 5×10^{-5} мм.рт.ст., осаждение металлокерамических барьерных покрытий (опорное напряжение 200 В, ток дуги 90 А, ток фокусирующей катушки 0,4 А, ток стабилизирующей катушки 0,6 А, время осаждения каждого слоя Zr 3 сек, вакуум 5×10^{-5} мм.рт.ст., время осаждения каждого слоя ZrO_2 30 сек, давление реакционного газа (кислород) $3,2 \times 10^{-3}$ мм.рт.ст.

Следующим этапом проводили ГПН градиентных биоактивных порошковых композиций: 1-слой порошок 95 % ((90 % ZrO_2) + 10 % ГАП)) + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$; 2-слой порошок 95 % ((70 % ZrO_2) + 30 % ГАП)) + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$; 3-слой порошок 95 % ((50 % ZrO_2) + 50 % ГАП)) + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$; 4-слой порошок 95 % ((30 % ZrO_2) + 70 % ГАП)) + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$; 5-слой порошок 95 % ((10 % ZrO_2) + 90 % ГАП)) + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$; 6-слой порошок 95 % ГАП + 5 % $(NH_4)_2HPO_4$, по следующим режимам: давление воздуха 8-10 атм.; расход воздуха 3 м³/час; расход порошка 0,5-2 кг/час, фракция порошков 300 мкм.; давление кислорода 3,5-4,5 атм., расход кислорода 1 м³/час; давление ацетилена 0,3-0,5 атм, расход ацетилена 1 м³/час

Следующим этапом гибридной технологии проводили: а) вакуумное спекание и испарение порообразующих добавок. Режимы: начальный вакуум 3×10^{-5} мм.рт.ст.; косвенный нагрев 500 °С; время 120 мин; б) вакуумное спекание и испарение порообразующих добавок с упрочнением. Режимы: начальный вакуум 3×10^{-3} мм.рт.ст. (среда кислород); косвенный нагрев 500 °С; переключение на электродуговой нагрев (ток дуги 90 А, ускоряющее напряжение 1 кВ) 500 °С, осаждение ZrO_2 (опорное напряжение 200 В, ток дуги 90 А, ток фокусирующей катушки 0,4 А, ток стабилизирующей катушки 0,6 А, время осаждения 10 мин, давление реакционного газа (кислород) $3,2 \times 10^{-3}$ мм.рт.ст. На рисунке 18 представлена практическая реализация многослойных покрытий [17], [20].



Наглядное отображение слоев (слева направо): 1. $Zr + ZrO_2 + ZrN$ (ионно-плазменное напыление); 2. $Zr + ZrO_2 + ZrN + ZrO_2$ (ионно-плазменное напыление); 3. $Zr + ZrO_2 + ZrN + ZrO_2$ (ионно-плазменное напыление) + Ti (ГПН); 4. $Zr + ZrO_2 + ZrN + ZrO_2$ (ионно-плазменное напыление) + Ti + ГАП (ГПН) + вакуумное спекание, отработка режимов для исключения черных включений

Рисунок 18 – Образец с биосовместимым покрытием

В заключительном этапе разработки технологии проводятся испытания микротвердости, адгезионной прочности и пластичности методами индентирования, склерометрии и сканирующей электронной микроскопии. Эти методы позволяют получить подробную информацию о физических свойствах материала, которые могут влиять на его работоспособность и долговечность.

3 Практическая реализация в массовом производстве

3.1 Баланс технологического процесса нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий

Результаты энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, проведенной в Тольяттинском государственном университете [18] (рисунок 19) демонстрируют, что распределение элементов по поверхности покрытия, полученного по предлагаемой технологии ТГУ, коррелирует с распределением элементов в зарубежном покрытии аналоге (рисунок 20, таблица 1) и с относительной массовой долей элементов минеральной части костной ткани (таблица 2).

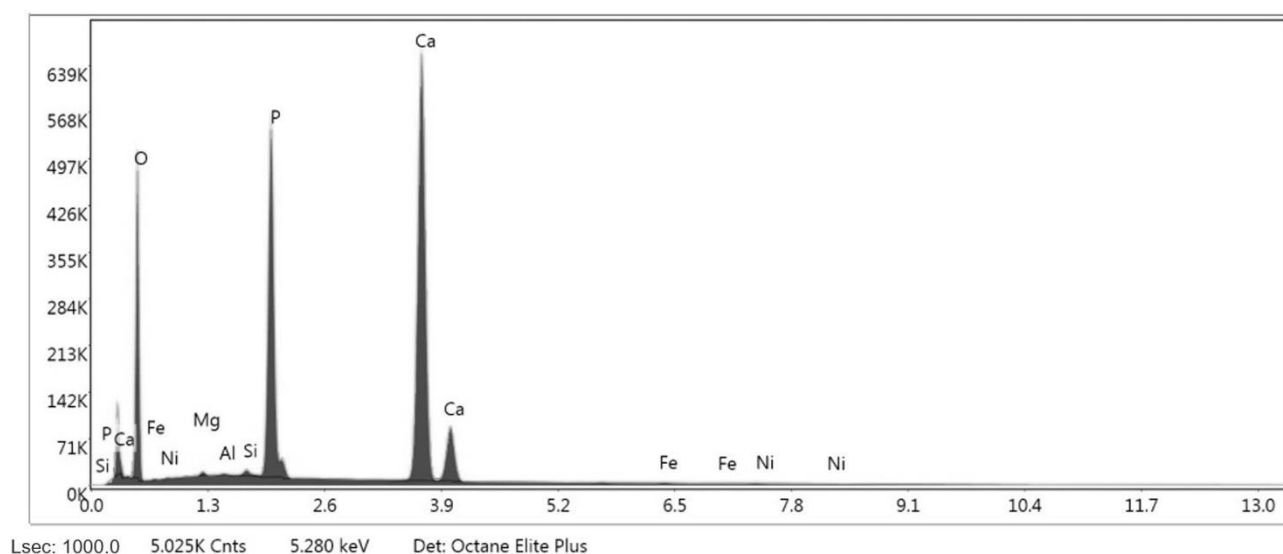


Рисунок 19 – Распределение элементов по поверхности покрытия ГАП (ТГУ)

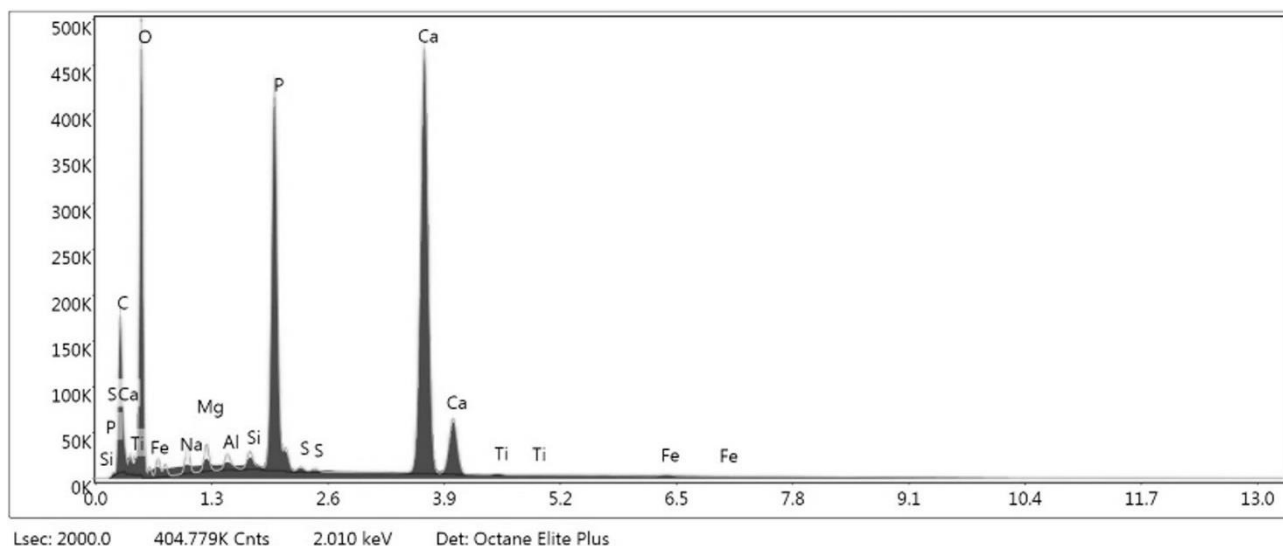


Рисунок 20 – Распределения элементов по поверхности покрытия ГАП (зарубежный аналог)

Таблица 1 – Распределение элементов по поверхности покрытия ГАП (зарубежный аналог), покрытие ГАП (ТГУ)

Elements	Покровтие ГАП (зарубежный аналог)				Покровтие ГАП (ТГУ)			
	Weight, %	Atomic, %	Net Int.	Error, %	Weight, %	Atomic, %	Net Int.	Error, %
C	0.00	0.00	0.00	18.17	0.00	0.00	0.00	99.99
O	61.49	77.64	2248.97	13.45	62.31	79.23	3995.73	15.34
Na	1.88	1.65	103.44	9.41	-	-	-	-
Mg	0.98	0.81	100.82	7.65	0.16	0.14	31.93	9.36
Al	0.45	0.34	61.24	6.18	0.11	0.08	28.77	7.80
Si	0.42	0.30	71.27	4.80	0.13	0.09	42.85	6.59
P	11.76	7.67	1774.91	3.20	11.99	7.19	3130.70	3.20
S	0.15	0.09	21.77	5.27	-	-	-	-
Ca	22.66	11.42	2504.74	1.48	25.98	13.18	5461.31	1.43
Ti	0.07	0.03	6.66	10.54	0.04	0.02	6.83	21.18
Fe	0.15	0.05	8.98	9.85	0.18	0.07	20.72	6.37

Таблица 2 – Относительная массовая доля элементов в синтетическом ГАП и минеральной части костной ткани

Элемент	Содержание, % массовые	
	Костная ткань	Синтетический гидроксиапатит
Na	0,76	0,11
Ka	0,26	0,11
Mg	0,43	0,35
Ca	23,47	21,42
P	14,05	12,79
Cu	0,012	0,009
Fe	0,071	0,058
S	0,07	0,013
Cl	0,072	< 0,01

Исходные компоненты

Состав покрытия

ГАП $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$:

Ca 25,98 %, P 11,99 %, O₂ 62,31 %

Ca 21,42 %, P 12,79 %, пламя C₂

H₂/O₂ 60 %/40 %

Табличный анализ баланса основных компонентов фосфор, кальций, кислород, показал полную идентичность этих элементов как в составе кости, так и в порошке гидроксиапатита и в покрытии в зарубежном аналоге и технологии Тольяттинского государственного университета.

3.2 Проведение технико-экономической оценки оборудования, технологий и компонентов для организации технологического процесса нанесения биосовместимых и биоактивных покрытий в ортопедии

Для того, чтобы получить металлокерамические биосовместимые и биоактивные покрытия на поверхности титановых эндопротезов, требуются методы на основе вакуума и газотермических процессов.

Следуя, разработанной технологии, перед нанесением комбинированных биопокровтий производится механический наклеп и

ионная полировка всей поверхности эндопротеза, и струйно-абразивную обработку поверхности протеза, подлежащей нанесению биоактивного пористого покрытия.

3.2.1 Установка (камера) для дробеструйной ХППД и струйно-абразивной обработки

Согласно предлагаемой технологии первым этапом производится ХППД, предназначенная для создания повышенной плотности дислокаций, обеспечивающих взаимодействие примесных атомов покрытия с ними, что приводит к обеспечению адгезии наносимых ионно-плазменных покрытий на атомарном уровне.

Операция струйно-абразивной подготовки, предназначена для создания регулярной шероховатости (R_z20) подложки, требуемой для ГПН и обеспечивающей максимальное механическое сцепление ГПН покрытия с подложкой.

Для подготовки поверхностей изделий перед нанесением покрытий, а также для нанесения ГПН покрытий, рекомендуется использовать специальные установки. Они могут обрабатывать поверхности воздушно-пескоструйным способом, упрочнять и полировать поверхности.

В камере установки для обработки находятся только руки оператора. Поэтому для работы с установкой не требуется выделять отдельное помещение или создавать специальные площадки. Оператору также не нужна спецодежда.

Для нанесения ГПН покрытий требуется установка с фронтальной загрузкой. Она позволяет наносить ГПН покрытия ручным или автоматизированным способом.

Установка должна быть обеспечена системой вытяжной вентиляции или собственным пылеуловителем и освещением. Кроме того, рекомендуется комплектовать установку пистолетом струйно-абразивной/дробеударной обработки эжекторного типа с набором сменных керамических сопел для удобства работы оператора.

Пескоструйная камера Great 10.111, является наиболее подходящей серийно выпускаемой установкой для струйно-абразивной обработки изделий (рисунок 21). Технические характеристики Great 10.111 представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Технические характеристики Great 10.111

Расход воздуха	л/мин	283-452
Объем камеры	л	990
Давление	атм	4-8
Комплект керамических сопел	мм	6, 6, 7, 7
Штуцер входной	дюйм	3/8-19" мама
Дополнительные насадки	шт	Пистолет обдув очный
Вес нетто	кг	160
Вес брутто	кг	198
Габариты в упаковке Д×Ш×В	мм	1330×960×1070



Рисунок 21 – Внешний вид струйно-абразивной установки Great 10.111

Для оптимизации временных и трудовых затрат при серийном производстве разрабатываемой технологии рекомендуется использование двух установок. Первая установка предназначена для струйно-абразивной обработки, а вторая для выполнения операций ХППД и нанесения ГПН

покрытий. Это также позволит поддерживать поверхность в чистоте между операциями.

3.2.2 Установка ионно-плазменного и/или магнетронного осаждения

В соответствии с разработанной технологией на предварительно обработанную поверхность наносится слоистое тонкопленочное ионно-плазменное покрытие из Zr и ZrO_2 , которое эффективно предотвращает миграцию токсинов из сплава ВТ-6 в живую ткань организма. Для обеспечения прочности керамики ZrO_2 используется чередование с металлом Zr. В нашей установке применяются системы высокочастотного магнетронного распыления, обеспечивающие качество наносимых слоев на наномасштабном уровне. Для модернизации существующего оборудования (в опытных образцах использовалась ННВ 6.6.-И1) или приобретения нового требуются следующие основные параметры:

- установка системы высокопроизводительной безмаслянной откачки;
- установка системы магнетронного высокочастотного распыления (2 и более);
- установка системы автоматизированного управления откачкой, магнетронной и газовой системой;
- установка станции охлаждения;
- двух (или трехканальной) системой подачи рабочего газа;
- планетарным механизмом вращения изделий;
- источником питания подложки, работающим как в постоянном, так и импульсном режиме;
- малогабаритными высокочастотными источниками питания;
- системой косвенного нагрева;
- современной микропроцессорной системой управления.

Вакуумное технологическое оборудование Elato-600 (далее – ВТО, рисунок 22) предназначено для нанесения тонкопленочных покрытий на подложки методом магнетронного распыления материала мишени в вакууме

с предварительной ионной очисткой и нагревом. Технические характеристики Elato-600 представлены в таблице 4.



Рисунок 22 – Внешний вид установки магнетронного напыления Elato-600

Таблица 4 – Технические характеристики Elato-600

Оборудование	Тип оборудования	Вакуумное технологическое оборудование периодического действия
Подложкодержатель	Тип	Планетарного типа с двойным вращением
	Загрузка-выгрузка подложек	Ручная
	Неравномерность покрытия по толщине	$\leq 10 \%$
Система нагрева	Максимальная температура нагрева подложек	400 °С
	Контроль температуры подложек	Термопарный, косвенный, с выводом цифровой информации на экране монитора оператора
	Точность поддержания температуры	$\pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Система контроля параметров покрытия	Контроль толщины покрытия	По времени

Продолжение таблицы 4

Вакуумная система	Предельное остаточное давление в чистой сухой технологической вакуумной камере (не хуже)	6×10^{-4} Па
	Давление начала процесса	8×10^{-4} Па
	Форвакуумный насос	Безмасляный механический насос
	Высоковакуумные насосы	Турбомолекулярный насос
Масса и габариты оборудования	Максимальная масса оборудования	1500 кг
	Габаритные размеры оборудования с зоной обслуживания Д×Ш×В	3500×3000×2000 мм
Система электрическая	Потребляемая мощность	Не более 20 кВт

Основными особенностями предлагаемого ВТО являются:

- магнетроны в качестве технологических устройств;
- сухая вакуумная откачка на базе высоковакуумного турбомолекулярного насоса (ТМН);
- возможность проведения технологического процесса как в ручном, так и автоматическом режимах;
- составление различных рецептов технологических процессов, хранение их в памяти, редактирование и проведение процесса по выбранному рецепту;
- гибкая система управления: возможность на любом этапе автоматической работы по выбранному рецепту остановить работу, откорректировать незавершенные шаги и воспроизвести их с момента остановки;
- возможность оптимизации программы управления под требования Заказчика;
- автоматическое ведение протоколов проведения технологического процесса;
- управление с помощью сенсорного экрана;

– система удаленного доступа, предназначенная для удаленного управления, диагностики оборудования и обновления программного обеспечения;

– в установке применены решения, позволяющие эксплуатацию установки в чистых производственных помещениях ГОСТ Р ИСО 14644-1-2002 (6-7 класс).

3.2.3 Установка газопламенного нанесения покрытий

В соответствии с технологическим регламентом после нанесения ионно-плазменных/магнетронных металлокерамических покрытий на поверхность имплантата наносятся слоистые биоактивные порошковые композиции методом ГПН. Для обеспечения высокой степени остеоинтеграции имплантата в костную ткань используются покрытия на основе ГАП, $((\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4)$ и ZrO_2 , которые обеспечивают формирование развитой пористой структуры и высокие прочностные характеристики покрытия.

Результаты экспериментов и расчетов показали, что скорость частиц при методе ГПН оказывает значительное влияние на адгезионные свойства покрытий к подложке. В связи с этим первый слой покрытия на основе ГПН, наиболее близкий по химическому составу к барьерному ионно-плазменному/магнетронному композиту, наносится методом сверхзвукового HVAF напыления.

В качестве подходящего серийного оборудования HVAF напыления, выбрана портативная установка Plakart HVA-7, с горелкой АК-05 (рисунок 23), позволяющая выполнять напыление функциональных покрытий на высоких скоростях до нескольких скоростей звука.

Технические характеристики Plakart HVA-7, в комплектации с горелкой АК-05 представлены в таблице 5.



Рисунок 23 – Внешний вид установки Plakart HVA-7

Таблица 5 – Технические характеристики Plakart HVA-7

Мощность, кВт	80
Максимальная производительность напыления, кг/час:	
карбидов	до 5
металлов	до 3
Охлаждение	воздушное
Размер горелки, мм:	
с длинным соплом	365×90×90
с коротким соплом	265×90×90
Вес горелки, кг	2,3 (1 ручка)
Применяемое топливо	пропан, марки ПА или ПБА, ГОСТ27578-87 метан, ГОСТ27577-2000 водород, ГОСТ3022(А)
Окислитель	воздух (кислород воздуха)
Транспортирующий газ	аргон или азот
Давление газов	
пропан	0,65-0,75 МПа
метан	1,0-1,2 Мпа
водород	1,0-1,2 МПа
окислитель	0,75-0,95 МПа
транспортирующий газ	0,7-1,26 МПа

Продолжение таблицы 5

Расход газов при работе без водорода:	
пропан	до 250 л/мин
метан	до 400 л/мин
окислитель	до 9 000 л/мин
транспортирующий газ	до 20 л/мин
Расход газов при работе с водородом:	
пропан	до 200 л/мин
метан	до 350 л/мин
водород	до 25 л/мин
окислитель	до 9 000 л/мин
транспортирующий газ	до 20 л/мин
Материал, порошки	металлы, карбиды
Фракционный состав порошков	5-53 мкм
Объем колбы для порошка	3,3 л, с подогревом
Толщина напыляемого слоя	от 0,03 мм
Пористость	менее 1,0%
Адгезия	более 80 МПа

Для создания покрытий необходимой толщины из ГПН композита используется метод ГПН с дозвуковым истечением рабочей смеси, так как HVAF метод нанесения покрытий является затруднительным и неэффективным.

Для ГПН напыления можно использовать серийное оборудование - установку FR (рисунок 24), которая обеспечивает высокое качество напыления защитных покрытий, таких как износостойкие, коррозионностойкие, жаропрочные и керамические покрытия. Кроме того, данная установка может применяться для напыления самофлюсующихся сплавов с последующим оплавлением.

В комплектацию оборудования входит:

- горелка FR в стандартном исполнении (подача порошка из встроенной колбы);
- блок ротаметров, с регуляторами расхода;
- блок воздушной подготовки;
- комплект газовых рукавов с предохранительными клапанами;

- колба для порошка;
- эксплуатационная документация;
- комплект ЗИП.

Технические характеристики установки ГР представлены в таблице 6.



Рисунок 24 – Внешний вид горелки установки ГПН ГР

Таблица 6 – Технические характеристики установки ГПН ГР

Горючие газы	ацетилен, ГОСТ 5457-75 или водород, ГОСТ 3022-80(А)
Окислитель	кислород, ГОСТ 5583-78
Транспортирующие газы	азот, аргон, сжатый воздух
Производительность (в зависимости от типа материалов)	до 12,0 кг/ч
Адгезия покрытия (при напылении)	15-50 МПа
Адгезия покрытия (при напылении с оплавлением)	100-250 МПа
Пористость покрытия (при напылении)	5-15 %
Пористость покрытия (при напылении с оплавлением)	менее 1%
Толщина покрытия	от 0,3 мм
Давление кислорода	0,25 МПа
Давление ацетилена	0,1-0,15 МПа
Давление водорода	0,08-0,12 МПа
Давление сжатого воздуха	0,5 МПа
Расход кислорода	до 50 л/мин
Расход ацетилена	до 18 л/мин
Расход сжатого воздуха	0,8-1,2 м ³ /мин

Совокупность применения сверхзвуковых и дозвуковых способов нанесения ГПН покрытий позволяют получить необходимую, для остеоинтеграции, толщину пористого слоистого ГАП покрытия, при высоких показателях его адгезионной прочности.

3.2.4 Электродпечь сопротивления камерная вакуумная

Спекание обрабатываемых деталей в вакуумной электродпечи является заключительной операцией при формировании слоистого металлокерамического композита (рисунок 25). Эта технологическая операция нацелена на упрочнение покрытий на основе ZrO_2 , ГАП и порообразователя $(NH_4)_2HPO_4$. В процессе её протекания происходит испарение $(NH_4)_2HPO_4$, что в комплексе с микропористостью ГАП приводит к образованию открытой пористости на уровне 40 %, при сохранении высоких прочностных и адгезионно-когезионных свойств финишного металлокерамического композита.

Для спекания используют вакуумные печи, так как это позволяет нагревать детали без окисления и обеспечивает высокую чистоту поверхности благодаря вакууму. Кроме того, вакуум защищает нагреватели от окисления, что позволяет значительно повысить рабочие температуры в печи.

Для осуществления работ по разработанной технологии предлагается использование электродпечи сопротивления камерной вакуумной СНВЭ-1.3.1/20 И5, технические характеристики которой представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Технические характеристики электродпечи вакуумной СНВЭ-1.3.1/20 И5

Мощность установления	кВт	20
Номинальная мощность (нагрев камеры)	кВт	18
Номинальная температура	°С	2000
Среда в рабочем пространстве		Вакуум
Предельное остаточное давление в холодном состоянии	Па	$6,65 \times 10^{-3}$
Размер рабочего пространства:		
ширина	мм	100
длина	мм	300

Продолжение таблицы 7

высота	мм	100
Габаритные размеры:		
ширина	мм	1450
длина	мм	1800
высота	мм	1850
Масса садки	кг	15±0,3
Номинальное напряжение питающей сети	В	380/220
Номинальная частота тока	Гц	50
Число фаз питающей сети		3
Расход воды на охлаждение	м³/ч	0,8±0,1
Стабильность поддержания номинальной t при управлении нагревом системой автоматического регулирования	°С	5
Масса электропечи	т	0,8



Рисунок 25 – Внешний электропечи вакуумной СНВЭ-1.3.1/20 И5

Одной из ключевых особенностей этого оборудования является шкаф управления, в котором установлена компьютерная система регулирования технологического процесса на базе программируемого логического контроллера Directlogic 06 с 10-дюймовой сенсорной панелью оператора и четырехканальным прибором «Термодат-19Е6». Эта система предоставляет возможность управлять технологическим процессом как в автоматическом, так и в ручном режиме. Печь оборудована системой фиксации и

архивирования параметров технологического процесса с возможностью сохранения на USB Flash-накопитель, обработки в электронных таблицах Microsoft Office Excel, других приложениях и распечатки процесса на бумажном носителе с оформлением необходимых протоколов. Шкаф укомплектован светодиодной колонной сигнализации четырех цветов, которая позволяет обслуживающему персоналу дистанционно контролировать ход и стадии технологического процесса, проводимого в печи.

3.2.5 Контрольно-измерительное и дополнительное оборудование

Окончательный контроль деталей индивидуальных эндопротезов с покрытием осуществляется через выходной контроль (ОТК). Контроль представляет собой визуальный осмотр на наличие сколов, вздутий, трещин, отслаиваний поверхностных слоев ГПН покрытия, а также инструментальный контроль, включающий испытания на адгезионную прочность, твердость и микротвердость покрытия. Для оценки толщины покрытия и отсутствия миграции токсичных включений основы на поверхность деталей индивидуальных эндопротезов производится подготовка образцов для исследования микрорентгеноспектральным методом. Испытания на адгезию рекомендуется проводить методом штифтовой пробы.

Для измерения поверхностной твердости ГПН покрытий (ГАП + ZrO_2) рекомендуется проводить с помощью твердомера ТЭМП-3 (рисунок 26), технические характеристики которого представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Твердомер портативный ТЭМП-3. Технические характеристики

Шкалы твердости	HL, HB, HRC, HV, HSD, Rm и другие по выбору заказчика (в виде переводных таблиц)
Диапазоны измерения твердости по шкалам:	
Роквелла	22-68 HRC
Бринелля	100-450 HB
Шора	22-99 HSD
Виккерса	100-950 HV

Продолжение таблицы 8

Шор А	40-75 HSA
Количество записанных шкал	1 шкала HL
Абсолютная погрешность показаний твердомера на образцовых мерах твердости:	
МТП-1 ГОСТ 9031-78 (25 ± 5 , 45 ± 5 , 65 ± 5 HRC)	$\pm 1,5$ HRC
МТВ-1 ГОСТ 9031-78 (100 ± 25 , 200 ± 50 , 400 ± 50 HB)	± 10 HB
МТВ-1 ГОСТ 9031-78 (450 ± 50 , 800 ± 75 HV)	± 12 HV
МТШ ГОСТ 8.426-81 (30 ± 7 , 60 ± 7 , 95 ± 7 HSD)	± 2 HSD
*погрешность прибора при твердости 65 ± 5 HRC, не более	*1%
Калибровка (корректировка) шкал - возможность подстройки шкал Заказчиком по образцовым мерам твердости или по образцам материалов с различной твердостью	Есть
Время одного измерения, с	2
Минимальная масса измеряемой детали	от 2 кг и выше без ограничений; от 0,03 г (при толщине изделия не менее 3 мм) до 2 кг при использовании методик (например, методика притирки) или оснастки
Минимальная толщина закаленных слоев, мм	0,8
Напряжение питания прибора от 2-х элементов типа АА, В	3
Рабочий диапазон температур, ° С	от -20 до +60
Шероховатость контролируемой поверхности не более, Ra	2,5
Толщина стенки контролируемого изделия, мм	от 2 мм и выше
Прибор обеспечивает индикацию при понижении напряжения питания до, В	1,6
Диаметр шаровидного индентора, мм	3
Твердость материала индентора	1600 HV



Рисунок 26 – Твердомер портативный ТЭМП-3

Измерение микротвердости наноградиентных слоев, полученных методами ионно-плазменного/магнетронного осаждения, осуществляют с помощью твердомера, микротвердомера DuraScan-20 (рисунок 27), технические характеристики которого представлены в таблице 9.



Рисунок 27 – Микротвердомер DuraScan-20

Таблица 9 – Микротвердомер DuraScan-20. Технические характеристики

Метод испытаний	Виккерс, Кнуп, Бринелль
Нагрузка	0,00025 - 62,5 кг
Предметный стол (тип)	Механический
Предметный стол (габариты)	25×25 мм или 50×50 мм (опционально)
Обзорная камера	Нет
Выбор нагрузки	Автоматический
Гурель	Ручная 3-х позиционная (моторизованная 6 позиционная опционально)
Корпус	Литой алюминиевый
Безопасность	Кнопка аварийной остановки
Анализ отпечатка	Автоматический
Тип	Стационарный

Перед загрузкой деталей в камеру установки ионно-плазменного/магнетронного осаждения, они проходят обезжиривание в щелочном растворе КМ-1. Для этого используются ультразвуковые ванны, которые позволяют очищать и дезинфицировать предметы при помощи ультразвука. Детали помещаются в резервуар ванны, заполненный очищающим раствором, после чего ультразвук начинает воздействовать на них. Ультразвуковые колебания вызывают различные физические явления, такие как эффект кавитации, акустическое течение, ультразвуковые волны, упругие колебания среды и звукокапиллярный эффект. Все эти явления вместе приводят к тому, что загрязнения на поверхности предмета разрушаются и удаляются.

Для производства индивидуальных деталей эндопротезов выбирают ультразвуковую ванну Vilitek VBS-20H (рисунок 28), удовлетворяющую требуемой производительности и габаритным размерам. Технические характеристики ванны представлены в таблице 10.



Рисунок 28 – Ванна ультразвуковая Vilitek VBS-20H

Таблица 10 – Ванна ультразвуковая Vilitek VBS-20H. Технические характеристики

Объем, л	20
Мощность ультразвука, Вт	480
Мощность нагрева, Вт	500
Внутренние/внешние размеры, Д×Ш×Г, мм	496×292×150/530×330×330
Масса брутто, кг	13,1
Механический таймер	1-20 мин.
Функция подогрева жидкости	до 60 °С

При выборе воздушного компрессора для мелкосерийного производства металлокерамических композитов на индивидуальные эндопротезы необходимо учитывать технологические параметры подбираемого оборудования, а также особенности разработанной технологии. Важно удовлетворить основные требования, предъявляемые к оборудованию:

- давление, атм. – не менее 10;
- производительность, л/мин – не менее 2500;
- ресивер, л – не менее 500;
- наличие осушителя – обязательно.

На основании требований выбираем компрессор воздушный винтовой ESK-25D-500D (рисунок 29, таблица 11).

Таблица 11 – Компрессор воздушный винтовой ESK-25B-500D. Технические характеристики

Производительность, л/мин	2600
Давление, бар	10
Мощность, кВт	18,5
Ресивер, л	500
Питание	380В
Исполнение	Стационарный
Тип привода	Ременной
С осушителем	Да
Уровень шума, дБ	65
Габариты, мм	1880×950×2050
Вес, кг	690



Рисунок 29 – Компрессор воздушный винтовой ESK-25D-500D

Таким образом, подобранное оборудование основное технологическое и контрольно-измерительное позволяют наносить комбинированные высокоресурсные биосовместимые ионноплазменные и магнетронные и биоактивные пористые, газопламенный метод и вакуумное испарение порообразовательное, согласно разработанной технологии для промышленного использования.

Заключение

Доказана токсичность всех применяемых металлов. Металлические сплавы, используемые в настоящее время для изготовления имплантатов, являются токсичными. Это может оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов, которые получают имплантаты. В связи с этим, было предложено заменить имплантаты из титановых сплавов, которые широко используются в ортопедии, на имплантаты из циркония, керамики (ZrO_2) и гидроксиапатита. В результате таких замен возможно увеличение срока эксплуатации имплантатов и уменьшение возможных рисков.

Для получения высокопрочных покрытий на поверхности имплантатов была предложена гибридная технология, которая включает в себя ионно-плазменное и газопламенное напыление. Эта технология позволяет создавать более качественные и прочные покрытия, что снижает риск отторжения имплантата и повышает его долговечность.

Представлена апробация биоактивных биосовместимых покрытий на поверхностях индивидуальных эндопротезов. Эти покрытия позволяют ускорить процесс интеграции имплантата с тканями организма и снижают возможные риски послеоперационных осложнений.

Был осуществлен выбор технологического оборудования для реализации серийного производства по нанесению биоактивных и биосовместимых покрытий в эндопротезировании и челюстно-лицевой хирургии. Это позволяет массово производить более безопасные и качественные имплантаты, что может улучшить качество жизни многих людей.

Новые методы и технологии могут быть широко применены в ортопедии и челюстно-лицевой хирургии, что может положительно повлиять на качество жизни пациентов. Более безопасные и качественные имплантаты позволяют снизить риск возможных осложнений и увеличить долговечность имплантатов, что в свою очередь улучшает качество жизни пациентов.

Список используемой литературы и используемых источников

1. Абдуллин И.Ш., Гребенщикова М.М. Цитотоксические свойства плазменных конденсатов // Вестник Казанского технологического университета. 2010. № 1. С. 388-391.
2. Аляхнович, Н. С. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. - 2015. - № 1. - С. 71-77.
3. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Яруллин А.Р., Зайдуллин Д.Г., Гасангусейнова Э.К., Сидорук Е.И. Морфофункциональная характеристика системного воздействия имплантов с покрытием на основе сверхтвердых соединений // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 3. С. 324-329.
4. Гарунов М.М. Клинико-рентгенологическая оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов после ремодулирования периимплантной зоны // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. С. 700.
5. Гатина Э.Б., Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Манирамбона Ж.К. Клиническое исследование влияния имплантатов, изготовленных из различных видов металлов, на физическое состояние подопытных животных // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018. № 4. С. 75-79.
6. Дианова Д.Г., Долгих О.В. Экспозиция ванадием как фактор негативной активации лимфоцитов // Уральский медицинский журнал. - 2012. - Т. 102, № 10. - С. 78-80.
7. Долгих О.В. Ванадий в среде обитания как фактор риска негативной модификации клеточной гибели: научный обзор // Научный обзор. 2020. С. 157-163.
8. Жданова-Заплесвичко И. Г., Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 461-469.

9. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., Пескова Е. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ // Экология человека. 2020. № 3. С. 47-53.
10. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Степанков М. С., Игнатова А. М. Научное прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности наночастиц оксида магния для здоровья человека // Экология человека. 2019. № 2. С. 39-44.
11. Игнатова А.М, Землянова М.А.. Биологическая оценка воздействия микро- и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности. Токсикологический вестник. 2020. С. 33-40.
12. Легостаева Е.В. Закономерности формирования структуры и свойств кальцийфосфатных покрытий на поверхности биоинертных сплавов титана и циркония: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2014. 378 с.
13. Лукьянченко В.В., Малясова М.Г. Металлы в имплантологии // Ортопедия, травматология и протезирование. 2010. № 3. С. 130-132.
14. Наумович С. А. Влияние металлических сплавов, применяемых при несъемном протезировании, и в протезах, фиксируемых на имплантатах // Современная стоматология. 2018. С. 18-19.
15. Наумович С.А. Электрохимическая совместимость сплавов металлов, применяемых в Республике Беларусь при несъемном протезировании на дентальных имплантатах // Научные исследования. 2019. С. 77-81.
16. Няшин Ю.И., Рогожников Г.И., Никитин В.Н., Асташина Н.Б. Биомеханический анализ зубных имплантатов из сплава титана и диоксида циркония // Российский журнал биомеханики. 2012. № 1. С. 102-109.
17. Пат. 2790959 Российская Федерация. А61L27/28, А61L27/32. Способ получения многослойных металлокерамических покрытий на поверхности эндопротезов / Гончаров В.С., Гончаров М.В., Криштал М.М., Колсанов А.В., Николаенко А.Н., Ушаков А.А., Иванов В.В., Шорин И.С.;

заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ООО «МЕД-ТЭК». – № 2021127181; заявл. 2021; опубл. 28.02.2023. – 6 с

18. Побожьева Л.В., Конечкий И.С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения // Лечебное дело. 2012. № 2. С 25-30.

19. Пористая керамика $ZrO_2-Al_2O_3$ / И.А. Жуков [и др.] // Изв. вузов. Физика. – 2011. – т. 54, №9/2. – С. 120-124.

20. Разработка режимов напыления интегрирующих покрытий на основе гидроксиапатита и диоксида циркония на поверхность образцов титановых эндопротезов в рамках разработки и создания остеоинтегрирующих покрытий : отчет о НИР (заключит.) / рук. Гончаров В.С. – Тольятти: Тольяттинский государственный университет, 2022. – 105 с.

21. Сирак С. В. Влияние нагрузки на процесс моделирования и ремодулирования костной ткани при экспериментальном периимплантит // Оригинальные исследования. 2020. С. 365-368.

22. Султанов А.А. Физико-химические свойства имплантатов и их взаимодействие с окружающими тканями и средами полости рта (обзор литературы). 2019. С. 81-83.

23. Хлусов И.А. Краткий обзор биомедицинских свойств и применения магниевых сплавов для биоинженерии костной ткани // Бюллетень сибирской медицины. 2019. С. 274-286.

24. Шарафутдинова Л.А. Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса // Казанский мед. ж. 2018; 99 (6): 947-953.

25. Шарафутдинова Л.А. Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса // Казанский медицинский журнал. 2018. С. 948-952.

26. Шевченко А.В. Высокотехнологичная керамика на основе диоксида циркония / А.В. Шевченко, А.К. Рубан, Е.В.Дудник // Огнеупоры и техническая керамика. – № 9. – 2000. – С. 2-8.
27. Adam M.S.S., Elsayy H. Biological potential of oxo-vanadium salicyladiene amino-acid complexes as cytotoxic, antimicrobial, antioxidant and DNA interaction // J. Photoch. Photobio. B. - 2018. - № 184. - P. 34-43.
28. Gu X., Zheng Y., Cheng Y., Zhong S., Xi T. In vitro corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys. Biomaterials. 2009. C. 484-498.
29. Hadjimichael O.C., Brubaker R.E. Evaluation of an occupational respiratory exposure to a zirconium-containing dust // J. Occup. Med. 1981. Vol. 23, No 8. P. 543-547.
30. Hayat S., Muzammil S., Rasool M. H. et al. In vitro antibiofilm and antiadhesion effects of magnesium oxide nanoparticles against antibiotic resistant bacteria. Microbiol. Immunol. 2018. C. 211-220.
31. Johnson H. J. Biocompatibility test procedures for materials evaluation in vitro. Objective methods of toxicity assessment. J Biomed Mater Res. 1985; 19 (5): 489-508.
32. Karimipour M., Zirak Javanmard M., Ahmadi A., Ja-fari A. Oral administration of titanium dioxide nanoparticle through ovarian tissue alterations impairs mice embryonic development. J. Reprod. Biomed (Yazd). 2018; C. 397-404.
33. Scurria M.S., Morgan Z.V., Guckes A.D. et al. Prognostic variables associated with implant failure: a retrospective effectiveness study. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 1998; 13 (3): 410-416.
34. Xue W., Zhu Q., Jin Q. Characterization of ceramic coatings fabricated on zirconium alloy by plasma electrolytic oxidation in silicate electrolyte. Mater Chem Phys. 2010. C. 656-660.
35. Yoshiaki I., Kazuhiro T. Improved Biocompatibility of Titanium-Zirconium (Ti-Zr) Alloy: Tissue Reaction and Sensitization to Ti-Zr Alloy

Compared with Pure Ti and Zr in Rat Implantation Study. 2005; 46 (10): 2260-2267.