

А.А. Гайдаш¹, В.Я. Апчел¹, Р.С. Баширов¹,
Е.В. Ивченко¹, В.Ф. Пичугин², Р.А. Сурменев²,
М.В. Чайкина³, И.В. Шемякина⁴, А.Н. Пель⁵

Структурные механизмы консолидации костной ткани с Al_2O_3 – ZrO_2 -керамикой, функционализированной механосинтезированным гидроксиапатитом

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Национальный исследовательский институт «Томский политехнический университет», Томск

³Научно-исследовательский институт химии твёрдого тела и механохимии, Новосибирск

⁴Холдинговая компания «Новосибирский электровакуумный завод-Союз», Новосибирск

⁵Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск

Резюме. Используя сканирующую электронную микроскопию изучены структурные механизмы консолидации костной ткани с Al_2O_3 – ZrO_2 -керамикой, функционализированной механосинтезированным гидроксиапатитом. Эксперименты выполнены на половозрелых самцах крыс линии Вистар. Имплантаты изготовлены на основе пористой керамики композиционного состава Al_2O_3 – ZrO_2 с добавлением нанопорошка оксида алюминия. Общая пористость имплантатов колеблется в пределах 20–35% и носит открытый характер, а размер пор варьирует от 10 до 600 мкм. Прочность на сжатие составляет 50–70 МПа. Гидроксиапатит с отношением $Ca/P=1,67$ и дисперсностью частиц 80 нм получен путём механосинтеза. Для напыления тонких кальций-фосфатных плёнок использовали высокочастотное магнетронное распыление на промышленной установке плазмохимической обработки «08ПХО-100Т-005». Установлено, что гидроксиапатит формирует биоактивное Ca - P -покрытие, способствующее адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток в остеогенном направлении. Основным механизмом консолидации костной ткани с Al_2O_3 – ZrO_2 -керамикой является фиброинтеграция. Скорость растворения гидроксиапатита, как минимум, определяется такими факторами как способ напыления, составом и конечной структурой кристаллов, прочностью связи с подлежащей матрицей, а также микроструктурными особенностями регенерирующей костной ткани. На ранних сроках имплантации в контактной зоне костно-керамического блока осуществляются процессы химической консолидации. На более поздних – в глубинных слоях имплантатов формируются «якорные структуры», образованные коллагеновыми волокнами, прочно адгезированных к поверхности керамических сферолитов. Структурные особенности пор (геометрия, относительный объем) Al_2O_3 – ZrO_2 -матриц способствуют трансформации костных пластинок эмбрионального типа в зрелую костную ткань.

Ключевые слова: высокочастотное магнетронное распыление, консолидация костной ткани, регенерирующая костная ткань, фиброинтеграция, механосинтезированный гидроксиапатит, костно-керамический блок, керамические сферолиты, имплантаты.

Введение. Известно, что в зоне контакта имплантат-костная ткань формируется слой аморфного вещества, не содержащий клеток, но включающий коллагеновые волокна. Слой состоит из клейких субстанций – гликозаминогликанов и мукополисахаридов, что обеспечивает прочную физико-химическую, но достаточно подвижную связь [13]. Это означает наличие свободных поверхностей, свойства которых можно модифицировать. Например, покрыть биоактивной плёнкой на основе неорганических кальций-фосфатов (Ca/P). Обычно используют изоморфные разновидности синтезированного гидроксиапатита (ГАП) заданного гранулометрического и элементного составов, получаемого, в частности, путём механохимического синтеза (МХС) [4]. При нанесении покрытий конструирование наноразмерного рельефа имитирующего костный матрикс является одним из целевых мотивов и технологически достигается

с помощью высокочастотного (ВЧ) магнетронного распыления [2, 5]. Способ обеспечивает получение высоко адгезивных и тонких покрытий (в пределах 0,1 мкм) с составом близким к ГАП [14, 16].

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 14 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой тела 300 г. Протоколы согласованы локальным этическим комитетом Военной медицинской академии им. С.М. Кирова. Все манипуляции, включая эвтаназию, осуществлены над животными, погруженными в наркоз с помощью зоветила, что соответствует Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (РФ) утверждённых Приказом Министерства здравоохранения РФ №267 [3]. Керамические имплантаты виде штифтов диаметром 2–3 мм вводили в кортикальные пластинки диафизов бедренных костей. Все крысы были разделены на две равные группы по 7 особей в каждой: 1 группа – крысы, которым вво-

дили имплантаты с ГАП-покрытием; 2 группа – крысы, которым вводили имплантаты без ГАП-покрытий. Продолжительность экспозиции от 2 до 16 недель. Имплантаты изготовлены на основе пористой керамики композиционного состава $Al_2O_3-ZrO_2$ с добавлением нанопорошка оксида алюминия. Дифференциальное распределение пор микронного размера достигнуто введением органических и неорганических порообразователей. Общая пористость имплантатов колеблется в пределах 20–35% и носит открытый характер, а размер пор варьирует от 10 до 600 мкм. Прочность на сжатие составляет 50–70 МПа. ГАП с отношением $Ca/P = 1,67$ и дисперсностью частиц 80 нм получен путём МХС [5]. Для напыления тонких $Ca-P$ -плёнок использовали промышленную установку плазмохимической обработки «08ПХО-100Т-005» [1]. Сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) выполнили с помощью микроскопа «S-3400N» фирмы «Hitachi» (Япония), снабжённого анализатором «EDAX», позволяющего определять локальные концентрации химических элементов. Сколы костей в одном блоке с имплантатами высушивали и напыляли золотом.

Результаты и их обсуждение. Типичная морфология поверхности $Ca-P$ -покрытий, сформированных методом ВЧ-магнетронного распыления, представлена на рисунке 1.

Элементный состав покрытий: кальций ($33,6 \pm 1,6$ ат.%), фосфор ($16,5 \pm 1,5$ ат.%) и кислорода ($48,6 \pm 1,2$ ат.%), т.е. покрытие не содержит никаких примесей и инородных включений. Средняя величина Ca/P в пределах $1,82-1,86$, что выше стехиометрического отношения в ГАП (1,67). Нанокристаллическая фаза представлена гидроксиапатитом с преимущественно кристаллографической ориентацией. Структура поверхности полученных $Ca-P$ -покрытий субмикрозернистая, «чешуйчатая» без видимых дефектов со средним размером зерна 25 нм. Покрытие однородное, плотное, не содержит видимых дефектов, пор и микротрещин по всей площади. Показатель нанотвердости 10 ГПа, модуль Юнга 113 ГПа. Покрытие проявляет высокую адгезионную и когезионную прочность. Структура

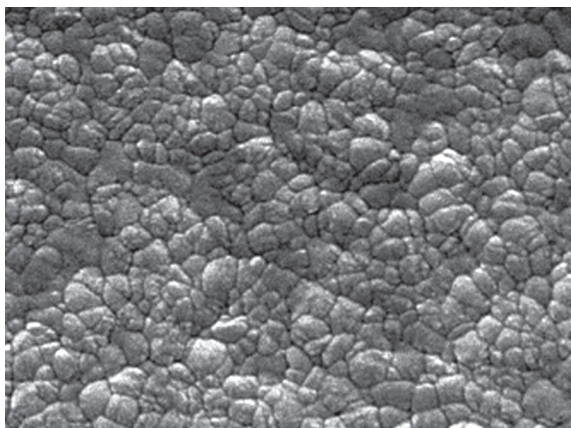


Рис. 1. СЭМ изображение поверхности магнетронного $Ca-P$ -покрытия на титане. Ув. $\times 100000$

сформированных тонких $Ca-P$ -покрытий скорее всего представляет собой суперпозицию кристаллических и аморфных областей.

Структура поверхности имплантатов на основе $Al_2O_3-ZrO_2$ -керамики, покрытых с помощью ВЧ-магнетронного распыления МХС ГАП представлена на рисунке 2.

Из рисунка 2 следует, что поверхность имплантата имеет зернистую структуру. Размеры зёрен колеблются от 50 до 300 нм. Зерна стремятся к упорядоченному расположению, формируя цепочные структуры, схожие с таковыми в костном матриксе (рис. 3).

Таким образом, используя ВЧ-магнетронное распыление вполне можно достичь структурных характеристик поверхности имплантата близких к мезоструктуре костного матрикса.

Через 2 недели экспонирования в контактной зоне формируются костный цемент в виде тонкой прослойки уплотнения и организации интерстициальной жидкости. По данным СЭМ высокого разрешения, на поверхности керамических сферолитов обнару-

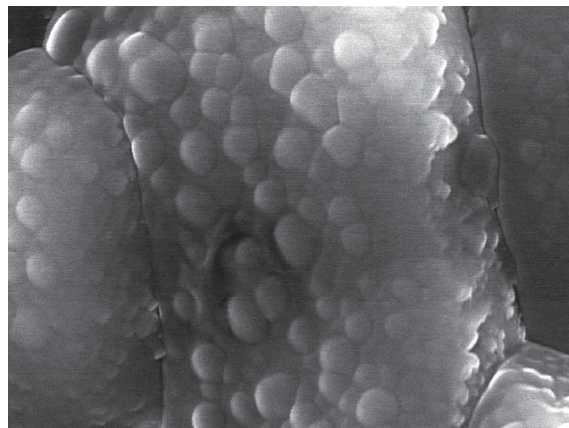


Рис. 2. СЭМ-изображение поверхности керамических имплантатов после ВЧ-осаждения покрытия ГАП (до имплантации). Ув. $\times 30000$



Рис. 3. Атомно-силовая микроскопия диафиза бедренной кости здоровой крысы. Размер скана 20 мкм. Видны линейные гранулярно-цепочные структуры в костном матриксе

жены частицы диаметром 3–5 нм, в состав которых входит кальций, фосфор, кислород, углерод и азот. Частицы имеют сферическую форму, объединяются в агрегаты размерами до 80 нм, располагающиеся, преимущественно, в бороздах и на гребнях линий рекристаллизации. Размерный диапазон сферолитов ВЧ-магнетронных ГАП покрытий, по крайней мере его наименьших фракций, совпадает с размерными характеристиками D-периодов коллагеновых волокон и колеблется в пределах 60–70 нм. По длинной оси размер кристаллитов варьирует 40 до 226 нм в зависимости от биологического вида. Однако толщина достаточно жёстко удерживается в пределах 2 нм, что соответствует примерно 2-м элементарным ячейкам решётки ГАП. Кристаллизация биоапатита – это сложный процесс, который начинается с гетерогенного образования ядер – атомных кластеров фосфата кальция на органических матрицах костного матрикса. Собственно, кластеры фосфата кальция образуются через формирование предшественника $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Отдельные структурные единицы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ объединяются, в так называемые, группы Поснера: $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3$ – энергетически самые устойчивые конфигурации апатитовых прото-ядер [9, 18, 11]. Учитывая вышеприведённые данные и в соответствии с принципом структурного подобия, полагаем, что на ранних стадиях консолидации костной ткани с Al_2O_3 – ZrO_2 -имплантатом, одним из наиболее вероятных механизмов коммуникации может быть сближение и слияние центров нуклеации эндо- и экзогенного гидроксиапатитов с последующим эпитаксиальным ростом ГАП-кристаллов на коллагеновых матрицах. Происходит это, возможно, по механизму гетерогенного роста слоёв на границе имплантат-костная ткань, путём осаждения кальций-фосфатов на керамической и коллагеновой подложках. Термодинамика процесса роста слоя такова, что требует минимизации величины поверхностной энергии на границе раздела подложка – растущий слой. Плохое сочетание подложка – растущий слой (решёточное несовпадение) увеличивает энергию механических напряжений, возникающих за счет упругой деформации слоя, и приводит к росту изобарного потенциала образования зародыша. Процесс ориентированного наращивания слоя имитирует кристаллографическую ориентацию подложки (эпитаксиальный рост) и в термодинамическом смысле является оптимальным. Это имеет место тогда, когда срастающиеся кристаллы имеют одинаковый тип химической связи и являются изоструктурными с расхождением периодов решеток не более 12%, так как в этом случае энергия упругих деформаций пленки настолько возрастает, что когерентное срастание кристаллитов становится энергетически невыгодным. Этим самым структура «клеточных ниш» ГАП-покрытия имитирует нано- и мезоструктуру костного матрикса. О морфогенетической эффективности размерного и топологического сходства сферолитов ГАП-покрытия с зёрнами нано- и мезоструктуры костного матрикса свидетельствуют появление гранулярно-нитчатых структур в глубоких слоях имплантата (рис. 4).

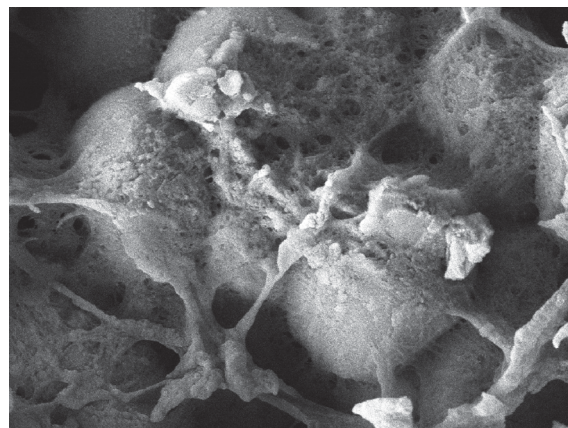


Рис. 4. СЭМ поверхности имплантата через 2 недели экспозиции. Пространство между керамическими сферолитами заполнено нитчатыми структурами, на поверхности которых расположены наногранулы с периодом 70 нм. Ув. $\times 20000$

Диффундировавшая в поры межгранулярного пространства имплантата интерстициальная жидкость пересыщена кальцием и фосфором, дополнительным источником которых может быть растворяющееся Ca – P -покрытие. Это ускоряет процессы образования новых кристаллов ГАП на поверхностях коллагеновых фибрилл, выполняющих роль кристаллических модуляторов, преобразующих метастабильную аморфную фазу фосфата кальция в термодинамически устойчивый ГАП [10]. Возможно, что процессы кристаллизации гидроксиапатита на матрицах коллагена обеспечивают структурообразующие модуляции связанной воды поверхностных слоёв Ca – P центров нуклеации и коллагеновых фибрилл [17]. Дальнейшая минерализация коллагеновых фибрилл происходит путём преимущественного увеличения количества центров нуклеации и ростом кристаллов по направлениям в концевые отделы протоколлагеновых нитей [7]. В ходе роста коллагеновые волокна упорядоченно проникают вглубь имплантата и находят участки для адгезионных взаимодействий.

Уже на ранних стадиях (2 недели) экспозиции в пограничной зоне формируются связующие коммуникации в виде отростков, песочных часов и широких пластинок. Отростчатые коммуникации появляются первыми и имеют вид нитей, соединённых в срединных участках узлом (рис. 5).

Это придаёт им форму схожую с частицами CaF -апатит-желатиновых композитов. Апатиты такого рода слабо насыщены карбонатом и формируются путём фрактального роста, свойственного ранним стадиям образования частиц нано-и мезофазного гидроксиапатита [15]. Позже появляются пластинчатые коммуникации, охватывающие по периметру имплантата участки протяжённостью до нескольких сотен микрометров. Некоторые из них имеют форму близкую к песочным часам, которая в соответствии с принципом подобия аппроксимируются к гексаго-

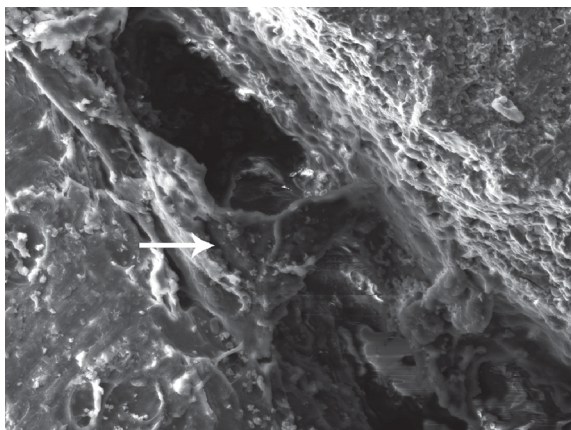


Рис. 5. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 2 недели. Отростчатые коммуникации между кортикальной пластинкой и имплантатом с ГАП-покрытием. Ув. $\times 500$

нальным бипирамидам гидроксиапатита с той особенностью, что основания пирамид разделены, как бы перевёрнуты и располагаются на контралатеральных поверхностях контактной зоны (рис. 6).



Рис. 6. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 10 недель. Коммуникации в форме «песочных часов» между кортикальной пластинкой и имплантатом с ГАП-покрытием. Ув. $\times 200$

Сформировавшиеся коммуникации делают единой и непрерывной органическую и минеральную фазы в контактной зоне и достаточно прочно скрепляет имплантат с костью на ранних сроках экспозиции. Об этом свидетельствуют результаты механических испытаний – через 3 недели с момента имплантации более, чем в 5 раз увеличивается сила выдавливания имплантатов из костного ложа с 12,9 Н (1-я неделя) и 77,8 Н и существенно снижается их подвижность с 0,86 мм и до 0,65 мм.

К 10 неделям экспозиции формируются костные пластинки. На самых ранних стадиях костные пластинки представляют собой безволокнустую, организовавшуюся интерстициальную жидкость (рис. 7).

Более зрелые пластинки принимают характерный вид – это плоские, неправильной формы широкие проростки, которые достаточно прочно «склеиваются» с

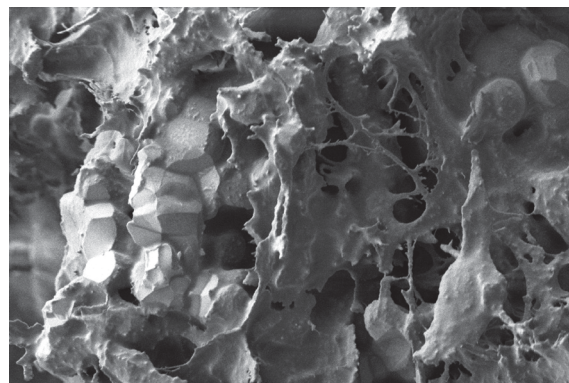


Рис. 7. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 10 недель. Организация аморфного вещества с формированием сетчатых структур в межзеренном пространстве глубинных участков имплантата с ГАП-покрытием. Ув. $\times 10000$

поверхностью керамических сферолитов и врастают в глубокие слои имплантата. Прорастая вглубь имплантата и обволакивая керамические сферолиты минерализованные коллагеновые фибриллы совместно с костными пластинками в конечном итоге формируют структуры «якорной» фиксации (рис. 8).

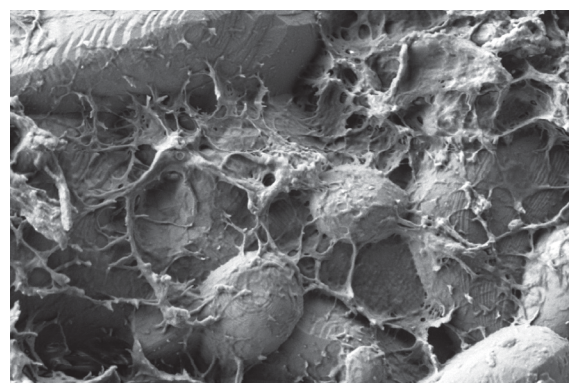


Рис. 8. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 11 недель. Сформировавшиеся «якорные» структуры в матрице пористого имплантата с ГАП-покрытием. Ув. $\times 30000$

Вышеописанные события происходят без разрастания фиброзной капсулы. Структурная эволюция пластинок определяется интенсивностью локального Са-Р метаболизма. В прикраевых слоях имплантата, пластинки довольно быстро насыщаются кальцием и отношение Са/Р (по данным EDAX) колеблется в пределах $1,13 \pm 0,03$ (в кости 1,21). В пластинках, расположенных в глубоких слоях, кальций и фосфор выявляются только в следовых количествах.

Врастание костных структур в пограничной области поддерживается гаверсификацией регенерирующей кости, с образованием эритроцит-содержащих кровеносных сосудов (рис. 9).

В группе животных с внедрёнными имплантатами, имеющих ГАП-покрытие объем фракции гаверсовых

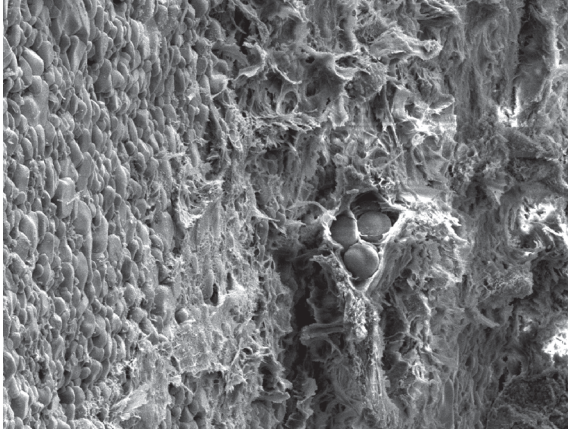


Рис. 9. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 12 недель. Прорастание в зону костно-керамической интеграции кровеносных сосудов, заполненных эритроцитами. Ув. $\times 1500$

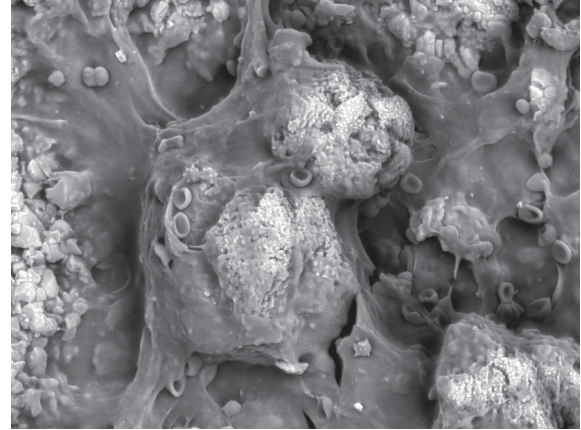


Рис. 10. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 2 недели. Отростчатая клетка в состоянии телофазы митотического деления, адгезированная к поверхности имплантата с ГАП-покрытием. Ув. $\times 1000$

каналов на сроке экспозиции 12 недель не превышает 5% от объема новообразованной костной ткани в контактной зоне. Что же касается крыс с имплантатами без ГАП-покрытия, то в контактной зоне регенерации кости гаверсовых каналов, заполненных эритроцитами ни у одного животного не обнаружено. Костные пластинки, вросшие в краевые поры, и поддержанные адекватным ростом кровеносных сосудов имеют все структурные и химические предпосылки для трансформации в зрелые костные трабекулы. Толщина балок колеблется в пределах 21–55 мкм (в среднем $33,3 \pm 3,4$ мкм, в контроле $80,1 \pm 9,3$ мкм, длина в пределах 57–262 мкм (в среднем $182,6 \pm 14,6$ мкм, в контроле в $164,4 \pm 9,9$). Таким образом, новообразованные костные балки в сравнении с таковыми в контроле тоньше, но длиннее. Это свидетельствует о центростремительном росте трабекул, устремляющихся вглубь имплантата. Края балок гладкие. Большая часть балок содержит типичные остеоны. Морфологически новообразованные остеоны имеют характерный вид: в центре располагается кровеносный сосуд, а по периферии контурируются четкие спайновые линии. Диаметр остеонов колеблется в пределах 57–125 мкм, составляя в среднем $76,7 \pm 10,1$ мкм (в контроле $45,4 \pm 4,5$ мкм). Соотношение указанных размеров свидетельствует о том, что остеоны в контактной зоне находятся в состоянии регенераторной гипертрофии.

Фундаментальным условием структурного и химического оформления костных трабекул является непосредственное взаимодействие костных пластинок с остеогенными клетками, которые электронно-микроскопически верифицировались как отростчатые клетки. На ранних сроках (2 недели) отростчатые клетки появляются преимущественно на интрамедуллярной поверхности имплантатов. Клетки хорошо распластаны и проявляют способность к митотическому делению (рис. 10).

На этом достаточно раннем сроке экспозиции появляются структуры подобные трабекулам с четко

оформленными каналцами. По мере увеличения сроков экспозиции клеточные механизмы принимают все более активное участие в процессах консолидации. Так, на сроках экспозиции 3 и 5 месяцев отростчатые клетки появляются не только в прикраевых порах, но и в порах, расположенных в глубинных слоях имплантатов. В глубоких порах, а также на поверхностях проросших костных пластинок появляются и недифференцированные клетки.

Процессы консолидации определяются структурой и геометрией пор, которые приемлемо увеличивают микроподвижность имплантата и значительно усиливают остеоиндуктивность материала, если диаметр пор колеблется в пределах 100–600 мкм [6, 8, 12]. В поры пирамидальной формы, широкое основание которых обращено в пограничную зону, костные структуры вторгаются по механизму «провала» – быстро и полностью занимают внутреннее пространство. Если диаметр входа меньше внутреннего диаметра поры возникает эффект запирания, так как «выход» затруднен вследствие заполнения внутреннего пространства остеобразующими элементами (рис. 11).

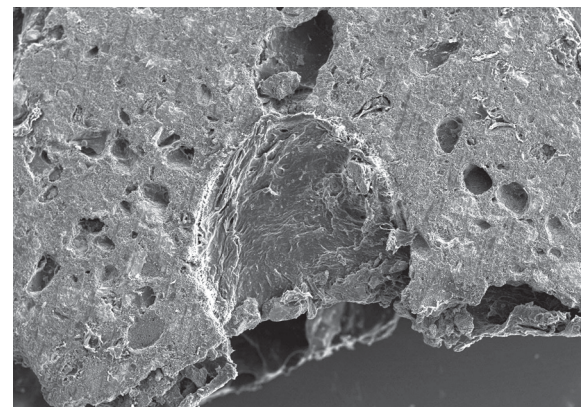


Рис. 11. СЭМ поверхности имплантата. Экспозиция 16 недель. Вращение костной пластинки в краевую пору по механизму «провала» с эффектом «запирания». Ув. $\times 50$

Скорость растворения гидроксиапатита, как минимум, определяется такими факторами как способ напыления, составом и конечной структурой кристаллов, прочностью связи с подлежащей матрицей, а также микроструктурными особенностями регенерирующей костной ткани. По данным инфракрасной спектроскопии (ИКС) имплантатов с ГАП-покрытием, при сроке экспозиции 3 месяца определяются характерные полосы ГАП, исчезающие на более поздних сроках. При этом интенсивность характеристических полос в интрамедуллярных участках в сравнении с торцевыми участками имплантатов (контактировавших только с компактной костью) значительно меньше. Интрамедуллярные участки диафизарных имплантатов достаточно плотно интегрированы с новообразованной трабекулярной костной тканью. По-видимому, в губчатой кости с относительно большим содержанием костного мозга, процессы лизиса ГАП более интенсивны, чем на поверхностях, контактирующих с кортикальной пластинкой компактной кости, где костного мозга намного меньше. Именно этим объясняется уменьшение интенсивности характеристических полос, снятых с поверхности интрамедуллярных участков имплантатов. По нашему мнению, это полезное технологическое обстоятельство, так как различная скорость растворения гидроксиапатита позволяет создавать такие конструкции имплантатов, в которых ГАП-покрытие можно наносить преимущественно на тех участках, где из-за малой скорости деградации и/или медленного роста кристаллов гидроксиапатит успеет инициировать механизмы химической и структурной остеоинтеграции. Прежде всего, это касается дентальных имплантатов, предназначенных для внедрения в челюстные кости. Высокая скорость растворения гидроксиапатита, лизис которого непременно активирует костные макрофаги, а, следовательно, и развитие вторичных остеорезорбтивных процессов, делает неактуальным нанесение гидроксиапатита на поверхность участков имплантата, погружаемых в губчатую часть. На это прямо указывает присутствие фиброзной капсулы вокруг мандибулярных циркониевых имплантатов, обнаруженное у крыс при сроке экспозиции 5 месяцев. В то же время присутствие ГАП-субстанции в верхних этажах имплантата за счет указанных скоростных особенностей лизиса ГАП может оказаться полезным. Как бы не было, но очевидно, что плёнка, созданная с помощью применённых технологий, структурирует поверхность имплантатов в биомиметическом направлении.

Выводы

1. Гидроксиапатит, полученный путём МХС и нанесенный на поверхность $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--ZrO}_2$ -керамических матриц ВЧ-магнетронным распылением, формирует биоактивное **Са-Р-покрытие, способствующее адгезии, пролиферации и дифференцировки клеток в остеогенном направлении.**

2. Основным механизмом консолидации костной ткани с $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--ZrO}_2$ -керамикой является фиброинтеграция. На ранних сроках имплантации в контактной

зоне костно-керамического блока осуществляются процессы химической консолидации. На более поздних – в глубинных слоях имплантатов формируются «якорные структуры», образованные коллагеновыми волокнами, прочно адгезированных к поверхности керамических сферолитов.

3. Структурные особенности пор (геометрия, относительный объем), $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--ZrO}_2$ -матриц способствуют трансформации костных пластинок эмбрионального типа в зрелую костную ткань.

Литература

1. Пичугин, В.Ф. Получение кальций-фосфатных биосовместимых покрытий методом магнетронного распыления и их свойства / В.Ф. Пичугин [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2006. – №7. – С. 72–77.
2. Пичугин, В.Ф. Исследование физико-химических и биологических свойств кальций-фосфатных покрытий, созданных методом ВЧ-магнетронного распыления кремнийзамещенного гидроксиапатита / В.Ф. Пичугин [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2011. – №9. – С. 54–61.
3. Федеральный закон № 86 «О лекарственных средствах» (с изменениями и дополнениями) // Собрание законодательства Российской Федерации, 03.02.2003, № 2, ст. 167. – М., 2003. – С. 50.
4. Чайкина, М.В. Механохимический синтез изоморфных разновидностей апатита в качестве материалов для биокерамики / М.В. Чайкина [и др.] // Физическая мезомеханика. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 101–110.
5. Чайкина, М.В. Механохимический синтез гидроксиапатита с замещениями для нанесения покрытий на медицинские имплантаты методом высокочастотного магнетронного распыления / М.В. Чайкина [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2009. – Т. 17. – С. 513–520.
6. Alexander, D. Analysis of OPLA scaffolds for bone engineering constructs using human jaw periosteal cells / D. Alexander [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2008. – Vol. 19. – P. 965–974.
7. Beniash, E. Biominerals-hierarchical nanocomposites: the example of bone / E. Beniash [et al.] // Nanomed. Nanobi. – 2011. – № 3. – P. 47–69.
8. Bose, S. Processing and characterization of porous alumina scaffolds / S. Bose [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 23–28.
9. Cazalbou, S. Adaptive physico-chemistry of bio-related calcium phosphates / S. Cazalbou [et al.] // Journal of Materials Chemistry. – 2004. – № 14. – P. 2148–2153.
10. Gajjaraman, S. George Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite / S. Gajjaraman [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – № 282. – P. 1193–1204.
11. Glimcher, M.J. Bone: Nature of the calcium phosphate crystals and cellular, structural, and physical chemical mechanisms in their formation / M.J. Glimcher [et al.] // Medical Mineralogy and Geochemistry. Reviews in Mineralogy & Geochemistry. – 2006. – № 64. – P. 223–282.
12. Holden, C. Ultrastructural in vitro characterization of a porous hydroxylapatite/bone cell interface / C. Holden [et al.] // J. Oral. Implantol. – 2009. – № 2. – P. 86–93.
13. Mangano, C. Evaluation of Peri-Implant Bone Response in Implants Retrieved for Fracture after More Than 20 Years of Loading: A Case Series / C. Mangano [et al.] // J. Oral. Implantology. – 2015. – Vol. 41 – № 4. – P. 414–418.
14. Pichugin, V.F. The preparation of calciumphosphate coatings on titanium and nickel–titanium by rf-magnetron-sputtered deposition: Composition, structure and micromechanical

- properties / V.F. Pichugin [et al.] // Surface & Coatings Technology. – 2008. – P. 202.
15. Rosseeva, E.V. Morphogenesis and characterization of A biomimetic organic-mineral:carbonated fluorapatite nanocomposites, a new approach for biomineralization of hard tissues / E.V. Rosseeva, [et al.] // Мат. VI международного симпозиума «Минералогические музеи» Санкт-Петербург. – 2008. – С. 265–267.
 16. Surmenev, R.A. The influence of the deposition parameters on the properties of an rf-magnetron-deposited nanostructured calcium phosphate coating and a possible growth mechanism / R.A. Surmenev [et al.] // Surface and coatings technology. – 2011. – Vol. 205. – № 12. – P. 3600–3606.
 17. Veis, A. Biomineralization mechanisms: a new paradigm for crystal nucleation in organic matrices / A. Veis [et al.] // Calcif. Tissue. Int. – 2013. – Vol. 4. – № 307. – P. 15.
 18. Wopenka, B. A mineralogical perspective on the apatite in bone / B. Wopenka // Materials Science and Engineering. – 2005. – Vol. 25. – № 131. – P. 143.

A.A. Gaidash, V.Ya. Apchel, R.S. Bashirov, E.V. Ivchenko, V.F. Pichugin,
R.A. Surmenev, M.V. Chaikin, I.V. Shemiakin, A.N. Pel

Structural mechanisms of bone tissue consolidation with Al_2O_3 – ZrO_2 -ceramics functionalized by mechanosynthesized hydroxyapatite

Abstract. The structural mechanisms of consolidation of the bone tissue with Al_2O_3 – ZrO_2 -ceramics functionalized by mechanosynthesized hydroxyapatite have been studied by scanning electron microscopy. The experiments were performed on adult Wistar male rats. The implants were made on the basis of Al_2O_3 – ZrO_2 porous ceramics supplemented with aluminum oxide nanopowder. The implants total porosity fluctuated within the limits of 20–35% and was of open character. The pore size varied from 10 to 600 mcm. Compressive strength was 50 to 70 Mpa. Hydroxyapatite with Ca/P ratio 1,67 and 80 nm particle dispersity was obtained by means of mechanosynthesis. To produce thin calcium-phosphorus films deposition the high frequency magnetron spraying with «08ILXO-100T-005» industrial plasma chemical processing device was employed. It has been established that hydroxyapatite forms bioactive Ca–P coating which promotes adhesion, proliferation, and cell differentiation in the osteogenic direction. The main mechanism of bone tissue with c Al_2O_3 – ZrO_2 -ceramics consolidation is fiber integration. The hydroxyapatite dissolution speed is determined by the factors such as method of spraying, composition and final crystal structure, binding to the underlining matrix strength, as well as microstructure of regenerating bone tissue peculiarities. At the early stage of implantation in the contact zone of bone–ceramics block the processes of chemical consolidation are taken place. At the later stages in the deep layers of the implant «anchor structures» are formed. They are built of collagen fibers with firm adhesion to the surface of ceramics spheruliths. The Al_2O_3 – ZrO_2 -matrices pores structural peculiarities (geometry, specific volume) promote embryonic type bone plates transformation into the mature bone tissue.

Key words: high frequency magnetron spraying, bone tissue consolidation, regenerating bone tissue, bone-ceramics block, fiber integration, ceramics spheruliths, mechanosynthesized hydroxyapatite, implants.

Контактный телефон: 8-911-172-39-01; e-mail: jack200@ngs.ru