

**В.А. Белоус¹, В.М. Хороших¹, Г.И. Носов¹, С.А. Леонов¹,
А.А. Комарь¹, В.Д. Овчаренко¹, А.С. Куприн¹, Е.Н. Решетняк¹, М.Г. Холомеев¹,
В.А. Радченко², Н.В. Дедух², С.В. Малишкіна², Ф.С. Леонтьева²,
О.А. Никольченко², К.М. Самойлова²**

¹ Национальный научный центр «Харьковский физико-технический институт», Харьков

² ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

ОТРАБОТКА ИОННО-ПЛАЗМЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ БАКТЕРИЦИДНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТЫ И ФИКСИРУЮЩИЕ УСТРОЙСТВА. ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОПЫТНОЙ ПАРТИИ ЭТИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВЕРИФИКАЦИИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ



Разработана технология создания покрытий на основе оксида титана, обладающих ярко выраженными бактерицидными свойствами, которые проявляются при рентгеновском и УФ-облучении. В ходе биологических исследований показано, что полученные покрытия являются биосовместимыми и не оказывают цитотоксического действия на культивируемые фибробласты, на клеточный состав подкожно-жировой клетчатки и на перестройку костной ткани. Установлено, что оптимальным комплексом свойств обладают наноструктурные покрытия со структурой анатаза и толщиной ≥ 9 мкм, которые имплантированы ионами молибдена. Создан участок по осадению бактерицидных покрытий на ортопедические импланты.

Ключевые слова: вакуумно-дуговые методы, бактерицидные покрытия, диоксид титана, культура фибробластов, костная ткань, титановые импланты.

Одной из актуальных задач ортопедии и травматологии является поиск и разработка новых безопасных эффективных фиксаторов для остеосинтеза. Особо важной является разработка фиксаторов для людей преклонных лет и пациентов с различными метаболическими заболеваниями костной ткани, которые сопровождаются снижением минеральной плотности костей.

В последнее время в связи с увеличением числа неудовлетворительных результатов лечения переломов костей (расшатывание фиксаторов, которое приводит к нестабильности фиксирующих конструкций, к возникновению повторных переломов и нарушению консолидации обломков) наблюдается некоторый отход от традиционных методов остеосинтеза. Разрабатываются методы малоинвазивного и «биологического» остеосинтеза.

Для снижения воспалительного процесса в области импланта и повышения стабильности фиксации предлагается придать поверхности фиксаторов бактерицидные свойства с помо-

© В.А. БЕЛОУС, В.М. ХОРОШИХ, Г.И. НОСОВ,
С.А. ЛЕОНОВ, А.А. КОМАРЬ, В.Д. ОВЧАРЕНКО,
А.С. КУПРИН, Е.Н. РЕШЕТНЯК, М.Г. ХОЛОМЕЕВ,
В.А. РАДЧЕНКО, Н.В. ДЕДУХ, С.В. МАЛИШКИНА,
Ф.С. ЛЕОНТЬЕВА, О.А. НИКОЛЬЧЕНКО,
К.М. САМОЙЛОВА, 2013

щью нанесения различных покрытий, таких, как оксид титана, серебро и др. Однако бактерицидное покрытие (напр., из серебра) при длительном использовании действует угнетающе на окружающие ткани, что приводит к различным осложнениям в процессе лечения. Предлагается использовать покрытия с *регулируемой* бактерицидностью, что позволит активизировать бактерицидные свойства поверхности импланта только при возникновении воспалительного процесса.

В основу разработки имплантов с регулируемым бактерицидным покрытием положен патент № 66537 [1], в котором предлагается стимулировать бактерицидные свойства покрытий из оксида титана, имплантированных ионами Mo^+ путём рентгеновского облучения имплантов как до, так и после их введения в организм.

Целью проекта являлась разработка бактерицидных покрытий на имплантах и экспериментальная проверка их эффективности, что позволило бы повысить эффективность хирургического лечения пациентов с травматическими повреждениями костей и ортопедической патологией.

Для обоснования использования разработанных покрытий на металлические фиксаторы в клинических условиях были проведены медико-биологические исследования, которые включали анализ биосовместимости и цитотоксичности покрытий в культуре клеток (*in vitro*) и в экспериментах на животных (*in vivo*).

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БАКТЕРИЦИДНЫХ ПОКРЫТИЙ

Эксперименты по получению покрытий проводили на модернизированной установке типа «Булат-6» и на специально созданном участке с вакуумной электродуговой установкой (рис. 1) повышенной производительности, которые состоят из вакуумно-плазменных агрегатов, выпрямителей ионной бомбардировки, источников питания дуги и стоек управления. В состав вакуумно-плазменного агрегата входят: вакуумная камера с источниками плазмы и по-

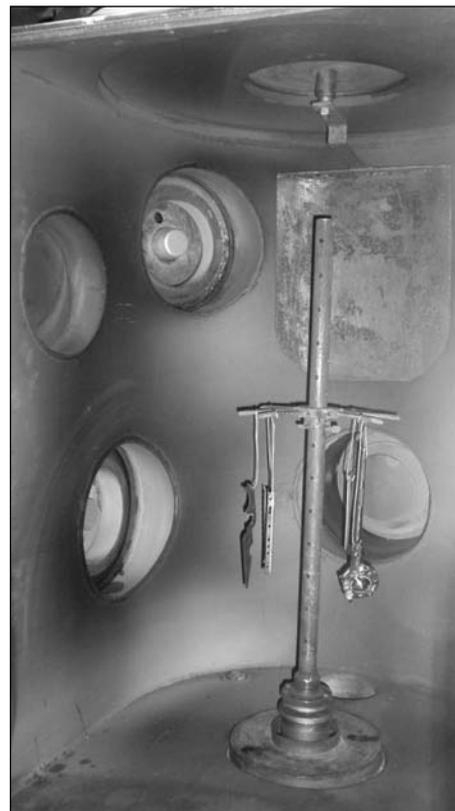


Рис. 1. Вакуумная камера с источниками плазмы

воротным устройством, система откачки, гидросистема и система подачи газа. Образцы имели форму дисков из титанового сплава ВТ-6 диаметром 5 мм и высотой 1–2 мм и прутков диаметром 2 мм и длиной 30 мм. После токарной обработки образцы полировались с помощью набора алмазных паст.

Перед нанесением покрытий поверхность образцов подвергалась распылению путем бомбардировки высокоэнергетическими ионами титана в вакууме (0,002 Па) в течение 1 мин, при токе дуги в источнике плазмы ~80 А, напряжении на подложке ~1 кВ. При этом образцы нагревались до температуры ~550 °С. Отдельная серия образцов подвергалась очистке тлеющим разрядом в аргоне (температура подложки не превышала 300 °С). Пленку из диоксида титана получали конденсацией потока титановой плазмы в разреженной атмосфере кисло-

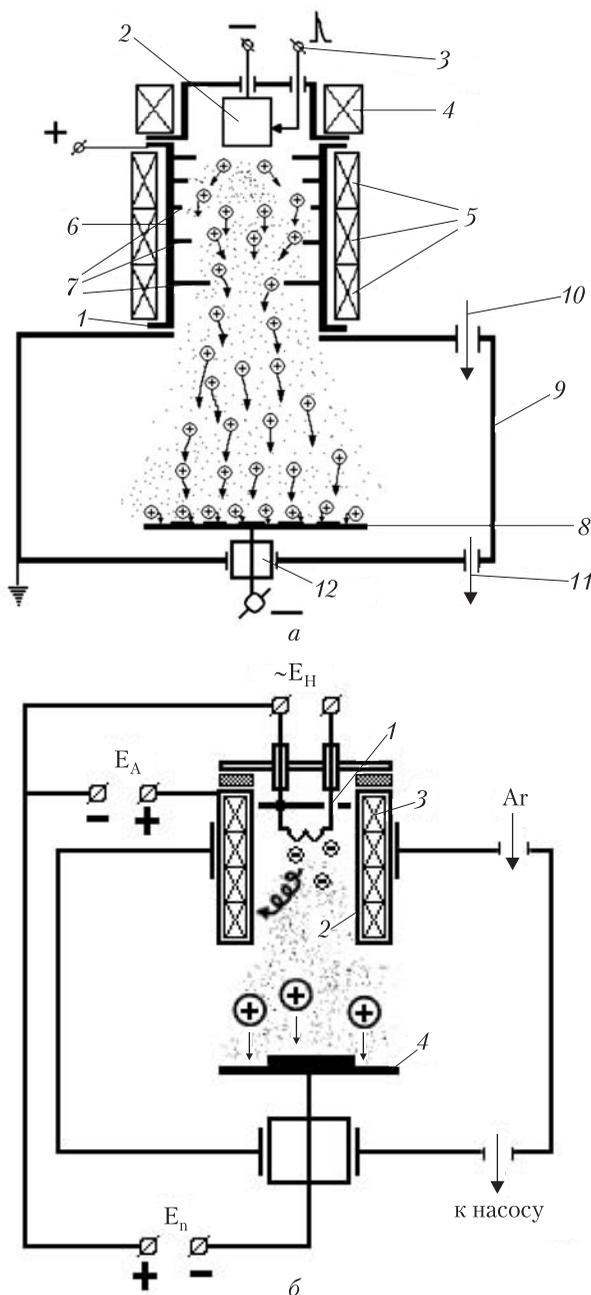


Рис. 2. Схематический чертеж установки с источником металлической (а) и газовой (б) плазмы. а: 1 – экраны; 2 – катод; 3 – поджиг дуги; 4 – система стабилизации катодного пятна; 5 – магнитная система анода; 6 – анод; 7 – система сепарации; 8 – подложка с образцами; 9 – вакуумная камера; 10 – напуск рабочего газа; 11 – откачка; 12 – высоковольтный токоввод; б: 1 – накаливаемый вольфрамовый катод; 2 – цилиндрический анод; 3 – магнитная система анода; 4 – подложка с образцами

рода при отрицательном плавающем потенциале на подложке, который составлял ~ 12 В. Время осаждения – 5÷30 мин., давление кислорода – 0,01÷4 Па.

Толщина покрытий измерялась на микроинтерферометре МИИ-4 методом «теневых ножей» на образцах-свидетелях.

ОБЛУЧЕНИЕ ПЛЕНОК ПЛАЗМЕННЫМИ ПОТОКАМИ

Легирование поверхности образцов с покрытиями из TiO_2 ионами различных элементов, как следует из [2–5], является эффективным способом улучшения фотокаталитических свойств покрытий. Наиболее часто применяемыми способами легирования являются: внедрение ионов переходных металлов в пленки диоксида титана методом ионной имплантации [6–12]; облучение пленок TiO_2 ионами Ag^+ низких и средних энергий [9–18]; обработка пленок TiO_2 в газовой плазме (H_2 , N_2) [10–18]; получение смешанных TiO_2 -покрытий с другими окислами или элементами [12, 19–24].

Нами легирование поверхности образцов проводилось путем облучения ионами металлов и газов, которые вытягивались из металлической или газовой плазмы на мишень, находящуюся под высоким отрицательным потенциалом. Для этого использовали вакуумную установку, оснащенную электродуговым источником сепарированной металлической плазмы (рис. 2, а), термоэмиссионным источником газовой плазмы (рис. 2, б), системой ускорения ионов, высоковольтным токовводом с подложкой и устройствами электропитания. Сепарация металлической плазмы осуществлялась с помощью устройства с осесимметричными магнитоэлектрическими транспортирующими полями и с лабиринтной системой экранов. В такой системе процессы генерации плазмы и ионной бомбардировки разделены, что позволяло управлять энергией ионов путём изменения величины ускоряющего отрицательного потенциала на подложке с образцами. Величина отрицательного ускоряющего потенциала,

которий прикладывается к подложке, при облучении образцов с покрытиями из диоксида титана ионами металлов составляла 15 кВ. Поскольку в металлической плазме, получаемой в электродуговых источниках, присутствуют ионы разной зарядности (от 1 до 4) [2], то это позволяло получать полиэнергетичные потоки ионов металлов с энергией ионов 15÷60 кэВ. При имплантации газовых ионов потенциал подложки с образцами составлял 20 кВ.

Доза ионного облучения при имплантации находилась в пределах 10^{17} ÷ 10^{18} ион/см² и рассчитывалась по формуле

$$D_i = j_i t / (Z e), \quad (1)$$

где D_i – доза, ион/см²; j_i – плотность ионного тока на поверхность образцов, А/см²; t – время облучения, с; Z – кратность заряда иона; e – заряд электрона, Кл.

Давление в вакуумной камере в процессе ионного облучения составляло $\sim 10^{-3}$ Па. Температура образцов при не превышала 500 °С.

Титановые образцы с TiO₂-покрытиями облучались ионами Sr⁺, Mo⁺, Ag⁺ после оптимизации режимов облучения. В табл. 1 приведены основные параметры ионного облучения в указанном диапазоне энергий.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА ПОКРЫТИЙ СИСТЕМЫ ТI-О

Фазовый состав и субструктура покрытий системы Ti–O были изучены методом рентгеноструктурного анализа на дифрактометре ДРОН-3 в фильтрованном излучении медного анода. Съемка дифрактограмм для фазового анализа проводилась в схеме θ – 2θ сканирования с фокусировкой по Брегу–Брентано в интервале углов 20–70°. Обработка дифрактограмм производилась при помощи компьютерной программы New Profile.

Для расшифровки дифрактограмм использовались таблицы международного центра дифракционных данных (JCPDS). В исследованных покрытиях в зависимости от параметров осаждения были выявлены три кристалличес-

кие фазы системы Ti–O: оксид – TiO – и две модификации диоксида – TiO₂ (рутил и анатаз). Оксид – TiO – имеет кубическую структуру типа NaCl. Рутил обладает тетрагональной решеткой, а анатаз – объемно-центрированной тетрагональной (ОЦТ) решеткой.

Было установлено, что в исследованном диапазоне изменения параметров осаждения фазовый состав покрытий существенно отличается. Важным фактором, влияющим на фазовый состав покрытий, является температура подложки, которая сильно зависит от способа очистки подложки перед нанесением покрытий. На рис. 3 представлены дифрактограммы образцов, полученных в одинаковых условиях осаждения при давлении кислорода 1 Па, но при разных способах подготовки подложки. На дифрактограмме 1 формируется анатаз, что находится в соответствии с равновесной диаграммой состояния системы Ti–O, поскольку температура не превышала 300 °С при очистке её тлеющим разрядом в аргоне. Линии анатаза на рентгенограмме этого образца очень слабые, несмотря на достаточно большую толщину пленок (около 3 мкм). Можно предположить, что в пленке реализуется аморфно-кристаллическая структура.

При использовании очистки металлической плазмой, которая сильнее разогревает подложку, на дифрактограмме 2 видны только следы анатаза, а основной кристаллической фазой в покрытии является высокотемпературная фа-

Таблица 1

Основные характеристики системы ионного облучения

№ пор.	Параметры	Значение
1	Давление, Па	10^{-2} ÷ 10^{-4}
2	Ионы, которые вытягиваются	Ag ⁺ , Sr ⁺ , Mo ⁺
3	Энергия ионов на подложке, кэВ	5÷60
4	Плотность тока ионов, А/м ²	1÷300
5	Дозы ионного облучения, ион/см ²	10^{16} ÷ 10^{18}
6	Площадь зоны обработки, м ²	0,04

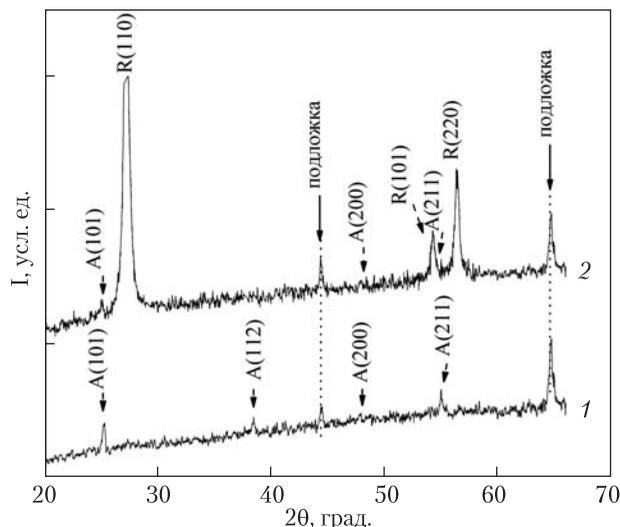


Рис. 3. Дифрактограммы покрытий TiO_2 , полученных при давлении кислорода $8 \cdot 10^{-3}$ Торр и разных способах подготовки подложки: 1 – тлеющий разряд в аргоне; 2 – металлическая плазма (обозначения: R – рутил, A – анатаз)

за – рутил. Следует отметить, что в этом случае температура подложки не превосходит 500–600 °С, что на равновесной диаграмме состояния еще находится в области существования анатаза. По-видимому, формирование рутила является результатом ионной бомбардировки поверхности растущей пленки в процессе осаждения, которое приводит к дополнительному локальному повышению температуры в термоупругих пиках. Этим может быть обусловлено и формирование сильной аксиальной текстуры рутила. На дифрактограмме пленки присутствуют всего два сильных отражения рутила: (110) и (220), что свидетельствует о пре-

имущественной ориентации зерен рутила кристаллографическими плоскостями (110) параллельно поверхности пленки.

Важной характеристикой, которая влияет на свойства наноструктурных пленок, является размер кристаллитов. Среди косвенных методов определения размеров частиц в кристаллах важное место принадлежит методу рентгеновской дифракции. Определение дифракционным методом размера зерен или блоков (областей когерентного рассеяния, дальше – ОКР) основано на уширении профиля дифракционного отражения при уменьшении размера зерен. Наиболее простым способом оценки размера ОКР является использование формулы Шеррера для отражения, расположенного на малых углах дифракции:

$$L = \lambda / (\cos\theta \cdot \beta_{2\theta}), \quad (2)$$

где L – усредненный размер частицы в направлении нормали к отражающей плоскости; θ – угол дифракции; λ – длина волны излучения; $\beta_{2\theta}$ – ширина дифракционной линии на половине высоты с учетом инструментального уширения (истинное физическое уширение).

Результаты расчетов размера ОКР для исследованных покрытий системы Ti–O приведены в табл. 2. Видно, что размер кристаллитов находится на наноуровне. Для пленок, полученных при давлении 1 Па, размер ОКР рутила составляет 24 нм, а анатаза – 35 нм.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ

Для анализа фотокаталитической активности (бактерицидных свойств) получаемых пок-

Таблица 2

Фазовый состав и размеры кристаллитов в пленках Ti–O, полученных при разном давлении кислорода

Давление газа, Па	Подготовка подложки	Кристаллические фазы	Ориентация	Размер ОКР, нм
1	металлическая плазма	рутил, следы анатаза	(110)	24
	тлеющий разряд	анатаз	–	35
0,08	тлеющий разряд	анатаз,	–	51
		рутил	(110)	10
0,04	тлеющий разряд	TiO	(100)	14

рытий был выбран электрохимический метод. Этот метод заключается в следующем:

- ✦ на рабочем электроде происходит пространственное разделение реакций окисления, а на вспомогательном электроде происходит реакция восстановления, что исключает влияние окислительного восстановления на результат. Это упрощает систему эксперимента и позволяет проводить исследование фотокаталитического окисления (разрушение) без влияния реакций восстановления и их кинетики;

- ✦ метод отличается простотой и может быть применен к большому количеству материалов.

Для исследования покрытий использовали потенциостат ИРС2000-Pro MF. Процесс изучения фотокаталитической активности образцов с пленками диоксида титана заключается в сравнении потенциостатических кривых, которые получаются при отсутствии и при наличии ультрафиолетового (УФ) или рентгеновского облучения в водном растворе NaCl 0,9 %. В экспериментах УФ-облучение образцов проводили лампой ДРТ-400. Для образцов с различными покрытиями сравнивали вольт-амперные характеристики и потенциал поверхности в темноте и при воздействии УФ-облучения (рис. 4).

Поскольку измерение потенциала поверхности проводится в отсутствие внешнего напряжения (по измеряемому хипотенциалу поверхности) при действии УФ- или рентгеновского излучения, можно судить о заряде частиц, выходящих на поверхность. Измерения показали, что практически для всех образцов под действием УФ-облучения потенциал поверхности уменьшался до 300 мВ.

Из полученных вольт-амперных характеристик определено общее количество электричества Q для каждого образца, которое образовалось в пленке TiO_2 в результате УФ-облучения. В табл. 3 представлены данные для образцов, полученных при разных давлениях кислорода. На основании этих данных установлено, что наилучшими фотокаталитическими свойствами

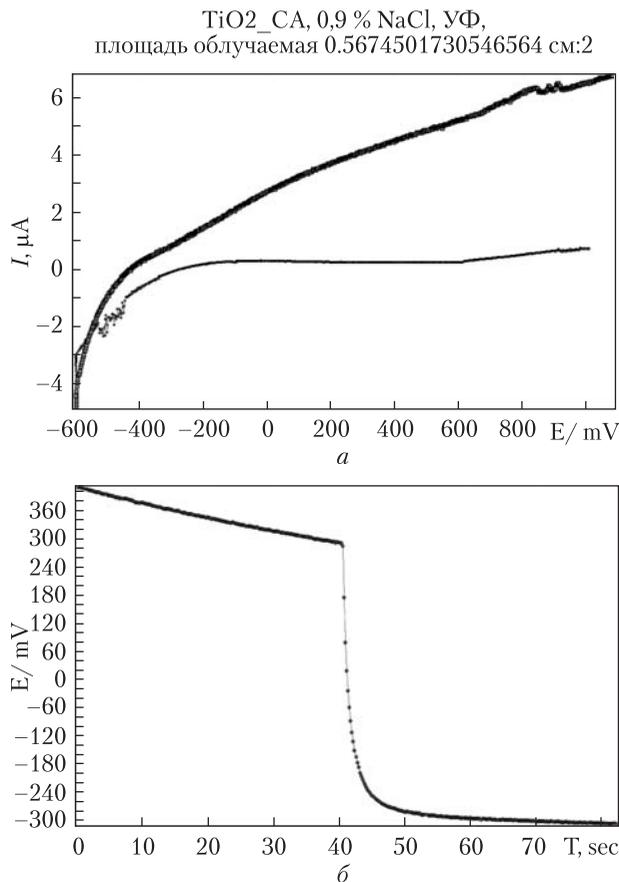


Рис. 4. *a* — Вольт-амперные характеристики для пленки оксида титана в отсутствие (внизу) и под воздействием УФ-излучения; *б* — скачок потенциала под воздействием УФ-излучения. Толщина пленки — 1 мкм, давление кислорода — 0,26 Па

Таблица 3

Количество электричества ΔQ , образованного в пленке TiO_2 , и скачок потенциала ΔU поверхности пленки под УФ-облучением для образцов, полученных при различных давлениях кислорода

№ пор.	P_{O_2} , Па	ΔU , мВ	ΔQ , мкК
2	4,0	-350	76,5
3	0,46	-420	433,6
4	0,26	-600	506,9
5	0,1	-470	335,2
5	0,066	-750	41,0

ми обладает покрытие, полученное при давлении 0,26 Па.

Кроме изучения фотокаталитической активности под действием УФ-излучения исследовали реакцию пленок на рентгеновское излучение. Для облучения рентгеном использовался рентгеновский аппарат РУМ-4М. Расстояние от источника рентгеновского излучения до поверхности образца составляло 30 см. Образцы подвергались воздействию импульсного рентгеновского излучения. Длительность импульса составляла 1,5 с, анодное напряжение – 72 кВ. О фотокаталитических свойствах покрытий после воздействия рентгеновского облучения судили по величине скачка потенциала поверхности исследуемого образца. Наибольшее изменение потенциала – $6 \div 10$ мВ – зарегистрированы на образцах с покрытием TiO_2 , полученных при давлении кислорода 1 Па. Образцы с покрытием TiO_2 , которые получали при других давлениях кислорода, обладали меньшей фотокаталитической активностью, и амплитуда изменения потенциала составляла $0,5 \div 2,5$ мВ.

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИМПЛАНТОВ С ПОКРЫТИЯМИ *in vitro* (С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КУЛЬТУРЫ ФИБРОБЛАСТОВ) И *in vivo* (НА ЖИВОТНЫХ)

Медико-биологические исследования разработанных покрытий заключались в следующем:

- ✦ исследования *in vitro* биосовместимости и адгезивных свойств разработанных покрытий на титановых образцах (в культуре фибробластов). Степень адгезии клеток характеризует их способность воспринимать разработанные покрытия как естественную матрицу, т. е. опосредствовано характеризует остеокондуктивность и остеоинтеграцию;
- ✦ исследования *in vivo* в экспериментах на крысах остеоинтеграции созданных покрытий и их биосовместимости при имплантации образцов в смоделированные костные дефекты;
- ✦ исследования *in vivo* в экспериментах на крысах при вживлении образцов в подкож-

но-жировую клетчатку, что позволило охарактеризовать реакцию мягких тканей на разработанные покрытия.

В экспериментах по определению биосовместимости и токсичности *in vitro* (в культуре клеток) и *in vivo* при вживлении образцов в подкожно-жировую клетчатку, а также при определении адгезивных и бактерицидных качеств исследовали титановые образцы в виде дисков (диаметр – 5 мм, высота – 2 мм):

- ✦ с покрытием TiO_2 , с включением Cr^+ (опыт 1);
- ✦ с покрытием TiO_2 , с включением Mo^+ (опыт 2);
- ✦ только с покрытием TiO_2 (опыт 3);

Контролем служили культуры клеток без образцов, а при изучении адгезии клеток были использованы титановые образцы без покрытий.

Для исследования в культуре клеток металлические образцы были стерилизованы в растворе этилового спирта (75°) на протяжении 15 мин., промыты стерильной дистиллированной водой, а затем в стерильных стеклянных контейнерах подвержены рентгеновскому облучению.

В экспериментах по определению остеоинтеграционных качеств исследуемых покрытий использовали титановые образцы в виде цилиндров (диаметр – 2 мм, высота – 3 мм):

- ✦ с покрытием TiO_2 , с включением Cr^+ (опыт 1);
- ✦ с покрытием TiO_2 , с включением Mo^+ (опыт 2);
- ✦ только с покрытием TiO_2 (опыт 3);

В качестве контроля использовали титановые образцы без покрытий.

Оперативные вмешательства по имплантации образцов в подкожно-жировую клетчатку и кость у крыс осуществляли в условиях общего обезболивания (тиопентал натрия, в/м, 25 мг/кг), эвтаназия – путем передозировки тиопентала натрия. Эксперименты на животных выполнены в соответствии с современными требованиями биоэтики, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных [25].

Для морфологических исследований материал (сформировавшиеся капсулы вокруг имплантов и фрагменты бедренных костей с им-

плантированными образцами) фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина и дальше подготавливали по стандартной гистологической методике для каждого типа тканей [26]. Гистологические срезы изготавливали на санном микротоме Reichert и окрашивали гематоксилином Вейгерта и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Срезы исследовали под световыми микроскопами «Primo Star» и «Axiostar Plus». Морфометрические исследования толщины образовавшихся капсул вокруг имплантов и относительных площадей новообразованных тканей вокруг образцов, имплантированных в кость, выполняли по методу Г.Г. Автандилова [27]. Определяли также индекс остеоинтеграции, который характеризует величину непосредственного контакта поверхности имплантата с костной тканью [28]. Полученные цифровые данные измерений обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимой считали разницу при $P < 0,05$.

При исследовании биосовместимости разработанных покрытий в культуре клеток использовалась первичная культура фибробластов, полученная из подкожно-жировой клетчатки лабораторных крыс по методике [29, 30]. Изучение культуры фибробластов обусловлено тем, что при проведении токсикологических исследований новых биоматериалов или их комбинаций образцы вживляют в подкожно-жировую клетчатку, т. е. реакция организма опосредствуется через систему соединительной ткани, основными структурными элементами которой являются клетки фибробластического диферона и клетки соединительной ткани. Преимуществом данного метода является то, что исследование культуры этих клеток позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии у биоматериалов цитотоксичности, об их биосовместимости, а также дает возможность изучать динамику роста клеток в культурах с образцами и делать вывод о сохранении клетками их фенотипа.

Общее количество клеток в культурах с образцами определяли после снятия их со сте-

кол, на которых они культивировались [31, 32], или с исследуемых образцов (при определении адгезии) в различные сроки культивирования. Для этого использовали методику, изложенную в Методических рекомендациях [31, 32]. Для определения количества нежизнеспособных клеток применяли окраску трипановым синим, который быстро проникает в цитоплазму мертвых клеток, окрашивая их [32].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании общего количества клеток в культурах с титановыми образцами с покрытиями было установлено, что их число увеличивается с повышением срока культивирования. Это свидетельствует о том, что клетки были жизнеспособными и активно пролиферировали. Достоверных отличий в количестве клеток в культурах на протяжении времени исследования с разными образцами установлено не было, однако наблюдалась тенденция к уменьшению их количества с образцами с покрытием TiO_2 , имплантированных Cr^+ . Среднее количество клеток в культурах с исследуемыми образцами по срокам наблюдения представлено в табл. 4.

Как свидетельствуют данные таблицы, общее количество клеток в опыте № 1 (покрытие с Cr^+) на третьи на пятые сутки было достоверно меньшим по сравнению с показателями контроля. Общее количество клеток по срокам наблюдения в опытах 2 и 3 не отличалось от контроля. Не было установлено достоверных отличий и между показателями всех опытных серий.

При оценке нежизнеспособных клеток было установлено, что их количество в культурах с образцами статистически не отличалось как от контрольных показателей, так и между собой, и было в пределах от 7,1 до 9,0 % на пятые сутки. Такой процент нежизнеспособных клеток допускается для первичных культур.

Таким образом, при оценке общего количества клеток в культурах с исследуемыми образцами и нежизнеспособных клеток в культурах за время наблюдения можно утверждать, что

пролиферативная активность культивируемых фибробластов с образцами разработанных покрытий была высокой и в опытах 2 и 3 не отличалась от контроля. Не установлено отличий в общем количестве клеток и между опытными культурами. Число погибших клеток во всех опытных группах было сравнимым и не превышало показателей, характерных для первичных культур. Полученные данные свидетельствуют о биосовместимости и нетоксичности разработанных покрытий.

Было проведено также исследование адгезии культивируемых фибробластов к поверхности образцов по количеству прикрепившихся клеток к образцам в различные сроки наблюдения. Количественные данные представлены в табл. 5.

Как свидетельствуют данные таблицы, количество клеток на образцах с разработанными покрытиями в исследованный временной интервал увеличивалось, однако достоверно не отличалось в опытных сериях, что свидетельствует о практически одинаково выраженных адгезивных качествах покрытий. При сравнении показателей адгезии разработанных покрытий (по количеству прикрепившихся клеток) с контролем (титан) установлено, что они

были достоверно выше через 35 мин соответственно для образцов с покрытием TiO_2 с хромом – в 1,9 раза; TiO_2 с молибденом – в 2 раза и для TiO_2 – в 2,5 раз. Эти данные указывают на преимущество разработанных покрытий по сравнению с чистым титаном и свидетельствуют о совместимости клеток организма с составом покрытия. Полученные данные опосредствовано свидетельствуют об остеointеграционных качествах поверхности и состава покрытий.

Исследование биосовместимости разработанных покрытий в опытах *in vivo* проводили при имплантации образцов в форме дисков в подкожно-жировую клетчатку крыс, а также при имплантации образцов в форме цилиндров в смоделированные дырчатые дефекты бедренных костей животных. Через 30 и 180 суток крысы были выведены из эксперимента.

Образовавшиеся вокруг образцов капсулы после фиксации в 10%-м растворе формалина были отделены от образцов. Визуально через 30 суток образцы были окружены тонкой прозрачной капсулой, структура которой вокруг титановых образцов с разным покрытием была однотипной. Признаков деструкции окружающих тканей не обнаружено.

Таблица 4

Количество клеток в культурах с образцами в разные сроки ($n = 7$)

Серии экспериментов	Трое суток		Пятеро суток	
	Общее количество клеток ($M \pm m$)	Количество мертвых клеток ($M \pm m$) и их процент	Общее количество клеток ($M \pm m$)	Количество мертвых клеток ($M \pm m$) и их процент
Контроль	$407,6 \pm 38,9$	$22,8 \pm 1,9$ 5,6 %	$502,4 \pm 39,1$	$35,7 \pm 3,2$ 7,1 %
Опыт № 1	$285,6 \pm 27,1$ $P1 < 0,05$	$26,8 \pm 2,3$ 9,4 %	$369,9 \pm 33,7$ $P1 < 0,05$	$36,6 \pm 2,9$ 9,9 %
Опыт № 2	$324,6 \pm 39,9$ $P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$	$28,6 \pm 2,2$ 8,8 %	$398,7 \pm 45,9$ $P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$	$35,9 \pm 2,8$ 9,0 %
Опыт № 3	$342,6 \pm 36,3$ $P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$	$27,1 \pm 2,5$ 7,9 %	$430,4 \pm 48,7$ $P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$	$36,1 \pm 3,7$ 8,4 %

Примечание. P1 – статистические отличия количества клеток на образцах от показателя в контроле; P2 – статистические отличия количества клеток от образца № 1.

При микроскопическом исследовании было установлено, что капсулы вокруг всех 4-х видов исследуемых образцов по структурной организации и клеточному составу были подобны. Мышечная ткань и зона дермы вокруг имплантатов имели характерную для нормы структурную организацию. Признаков деструкции не обнаружено.

Через 180 суток капсулы вокруг образцов с разработанными покрытиями имели аналогичное строение. Толщина капсул вокруг опытных образцов не отличалась от показателей контроля.

Таким образом, биологическая реакция подкожных тканей на титановые импланты с разработанными покрытиями свидетельствует об отсутствии негативных локальных явлений, связанных с токсическим действием имплантированного материала. Структурная организация капсул, их клеточный состав и толщина указывают на биосовместимость материала покрытий и отсутствие токсического влияния на прилегающую соединительную ткань.

При изучении реакции костной ткани на имплантируемые образцы с разработанными покрытиями было установлено, что вокруг образцов наблюдается однотипная перестройка костной ткани. Нанесенные покрытия не нарушают временные и стадийные характеристики остеопарации. Вокруг имплантов формируется костная ткань, а также небольшие участки плотной соединительной ткани. Тип и территории новообразованных тканей вокруг образцов зависят от покрытия. Вокруг титана преобладает плотная фиброзная ткань, а вокруг образцов с разработанными покрытиями – костная ткань. Индекс остеоинтеграции у исследуемых образцов с покрытиями на все сроки наблюдения был выше, чем в контроле. Полученные результаты свидетельствуют о биосовместимости разработанных покрытий и об их высоких остеоинтеграционных качествах.

Изучение бактерицидных качеств разработанных покрытий проводилось с использованием культур микроорганизмов *St.Aureus* и *E.coli*. Необходимо отметить, что фотокатали-

тическая активность плёнок (покрытия) обусловлена образованием и выходом свободных электронов в результате взаимодействия с рентгеновским излучением. Выход электронов из мишени толщиной ΔX , [см] из расчёта на 1 γ -квант:

$$N_e = N_i \sigma_\gamma \Phi_\gamma \Delta x, \quad (3)$$

где N_i – концентрация атомов i -го сорта в 1 см^3 ; σ_γ – микроскопическое сечение процесса взаимодействия γ -кванта с атомом, $\Phi_\gamma = 1$.

Для используемых энергий рентгеновского излучения (60 кэВ) выход свободных электронов возрастает более чем на порядок при увеличении толщины в несколько раз.

Исследование бактерицидности покрытий TiO_2 со структурой анатаза разной толщины после облучения рентгеновским излучением подтверждает эту закономерность.

Анализ культур со *St.Aureus* вокруг исследуемых образцов в чашках Петри показал, что спустя сутки после расположения имплантов с разработанными покрытиями, которые были подвергнуты действию рентгеновского облучения, в чашках с высевным *St.Aureus* отмечены зоны просветления, что указывает на задержку роста микроорганизмов (рис. 5). Отличия между исследуемыми образцами были незначительными. Количественные показате-

Таблица 5

Среднее количество клеток, снятых с образцов в разные сроки культивирования ($n = 7$)

Серии экспериментов	15 мин	35 мин
	Количество клеток ($M \pm m$)	Количество клеток ($M \pm m$)
Контроль Ti1-0	54,2 ± 12,4	98,2 ± 17,2
Опыт № 1	79,5 ± 15,9 P > 0,05	187,5 ± 21,2 P < 0,01
Опыт № 2	72,4 ± 16,1 P > 0,05	196,7 ± 19,5 P < 0,01
Опыт № 3	111,7 ± 29,4 P > 0,05	235,7 ± 22,5 P < 0,001

Примечание. P – достоверные отличия количества клеток, снятых с исследуемых образцов, от показателей в контроле.

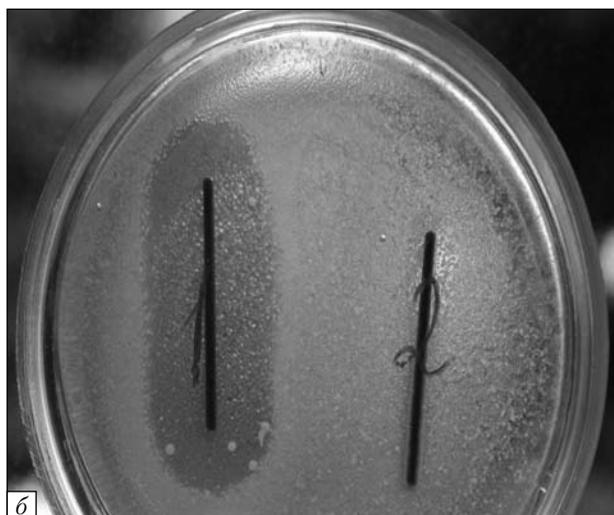


Рис. 5. Чашки Петри с образцами покрытий: *a* – образцы с TiO_2 , имплантированные ионами Cr^+ и Mo^+ ; *б* – образцы с TiO_2 -покрытием без имплантации ионов и контрольный титановый образец. Четко проявляются зоны задержки роста микроорганизмов *St.Aureus* вокруг образцов с покрытиями

ли измерений диаметров задержки роста микроорганизмов со временем исследования представлены в табл. 6.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже спустя сутки отмечается бактерицидное действие разработанных покрытий после действия на образцы рентгеновского излучения. Диаметры областей лизиса вокруг имплантата незначительно увеличиваются на вто-

рые и третьи сутки, что свидетельствует о задержке роста микроорганизмов. На титановом образце №4 (без покрытия) в эксперименте со штаммом *St.Aureus* задержки роста микроорганизмов не наблюдалось. Наиболее выраженное бактерицидное действие проявляется на третьи сутки.

В таблице также представлены данные о бактерицидных качествах (оценено в баллах – относит. ед.) покрытий TiO_2 (образцы № 5–№ 8) различной толщины с имплантацией Mo^+ и без неё. В соответствии с приведенными показателями бактерицидность покрытий TiO_2 со структурой анатаза после облучения рентге-

Таблица 6

Количественные данные относительно диаметров задержки роста микроорганизмов *St.Aureus* ($n = 3$)

Исследуемые образцы	Диаметры задержки роста <i>St.Aureus</i> (мм)		
	1 сутки	2 суток	3 суток
№ 1	7	10	11
№ 2	8	11	12
№ 3	8	12	12
№ 4	отсутствует	отсутствует	отсутствует
	Толщина покрытий, мкм	Бактерицидное действие, баллы	
		1 сутки	3 суток
№ 5	3,6	1	0
№ 6 Mo^+	2,6	4	3
№ 7	9,5	4–5	4
№ 8 Mo^+	9,5	4–5	2–3

Таблица 7

Диаметры (мм) областей лизиса *E.coli* вокруг образцов с покрытием на различные сроки исследования ($n = 3$)

Исследуемые образцы	Диаметры задержки роста <i>E.coli</i> (мм)		
	1 сутки	2 суток	3 суток
№ 1	24	35	39
№ 2	28	39	42
№ 3	21	24	26
№ 4	отсутствует	отсутствует	отсутствует

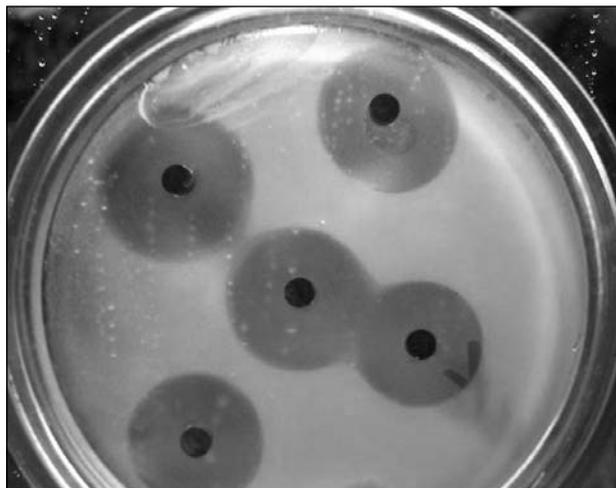


Рис. 6. Зоны просветления (диаметры задержки роста) гибели *E.coli* на исследуемых образцах с покрытиями



Рис. 7. Установка для нанесения покрытий

новским излучением при увеличении толщины конденсата от 2,6 до 9,5 мкм значительно возрастает.

Исследования бактерицидных качеств образцов с использованием культуры микроорганизмов *E.coli* показали, что в чашках Петри вокруг исследуемых образцов также отмечены участки просветления, что указывает на задержку роста микроорганизмов (рис. 6). Диаметры задержки роста микроорганизмов на сроки исследования представлены в табл. 7.

Полученные данные свидетельствуют о наличии и выраженности бактерицидных качеств у разработанных покрытий, которые проявляются после действия на образцы рентгеновского излучения. Без действия на образцы рентгеновского облучения в эксперименте со штаммом *E.coli* задержки роста микроорганизмов не наблюдалось.

Как и в эксперименте со стафилококком бактерицидность покрытий проявляется и на третьи сутки. Выраженность бактерицидного действия на протяжении трех суток является положительной характеристикой бактерицидных качеств разработанных покрытий.

Следовательно, выполненные исследования свидетельствуют о том, что созданные покрытия на титановых образцах обнаруживают бактерицидные свойства относительно *St.Aureus* и *E.coli*.

Таким образом, в результате выполнения проекта были обосновано выбраны нетоксичные, биосовместимые, не вызывающие воспалительного процесса и иммунного конфликта материалы покрытий, способствующие остеоинтеграции и остеорепарации. Была разработана технология нанесения покрытий на внутрикостные фиксаторы, исследованы свойства осаждаемых покрытий, их физико-механические характеристики, определены структура и оптимальная толщина пленок.

ОТРАБОТКА ИОННО-ПЛАЗМЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЙ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ

При отработке лабораторной технологии для производства имплантатов учитывались:

- ✦ особенности их конструкции;
- ✦ свойства материала, из которого они изготовлены;
- ✦ возможность получения покрытий с высокими бактерицидными свойствами;
- ✦ проведение технических и технологических мероприятий, снижающих возникновение дефектов при нанесении покрытия.

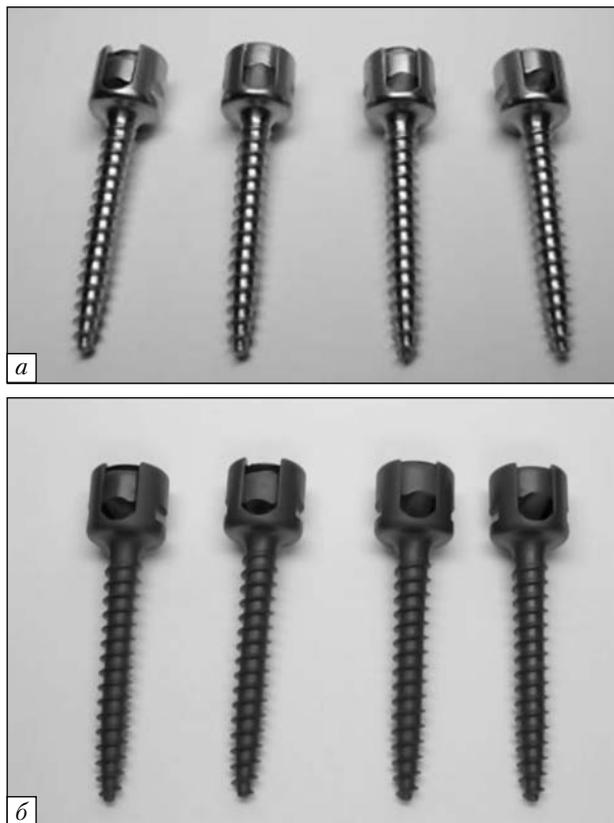


Рис. 8. Образцы имплантатов без покрытий (вверху) и с покрытиями (внизу)

С учетом вышесказанного была спроектирована и смонтирована вакуумная электродуговая установка, на которой реализуется процесс нанесения покрытий на имплантаты. Для обеспечения высокой производительности, а также возможности наносить покрытие на детали большой длины (больше 50 см) используется вакуумная камера высотой 100 см и внутренним диаметром 65 см. Для обеспечения равномерного нанесения покрытия установка обеспечена поворотным устройством, а источники плазмы расположены на двух ярусах. Такое расположение источников плазмы позволяет в случае небольшого размера деталей разместить их в камере в два раза больше, а также дает возможность наносить покрытие на детали большой длины. Внешний вид установки приведен на рис. 7. На данной установ-

ке была отработана лабораторная технология массового осаждения покрытий на имплантатах. Фотографии имплантатов с покрытиями и без покрытий приведены на рис. 8.

ВЫВОДЫ

1. На основе патента № 66537 [1] разработаны перспективные варианты состава наноструктурированных (размер ОКР 24–34 нм) бактерицидных покрытий на основе оксида титана, легированного другими металлами, которые повышают бактерицидные свойства покрытий.

2. Подготовлено оборудование, отработана электрохимическая методика и проведено тестирование покрытий.

3. Проведено тестирование эффективности имплантатов с покрытиями *in vitro* (с использованием культуры фибробластов) и *in vivo* (на животных). Установлено, что исследуемые образцы с покрытиями обнаруживают выраженные бактерицидные качества и не оказывают цитотоксического действия на культивируемые фибробласты, т. е. являются биосовместимыми. Разработанные покрытия выявляют выраженные остеоинтеграционные качества.

4. Определены типы покрытий, наиболее перспективные для остеоинтеграции и изготовления опытной партии ортопедических имплантов, необходимых для обеспечения последующих верификационных мероприятий по этим изделиям. Из исследуемых титановых образцов с покрытиями наиболее перспективными для практического использования в отрасли создания ортопедических имплантов являются покрытия с преимущественной структурой анатаза (толщиной ≥ 9 мкм), полученные при давлении кислорода ~ 1 Па и имплантированные ионами молибдена.

5. Отработана ионно-плазменная технология нанесения покрытий, пригодная для использования в производстве ортопедических имплантов. Получена опытная партия имплантов с бактерицидными покрытиями различного назначения, которая была передана в ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф.

М.И. Ситенко НАМН Украины» для использования в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корж М.О., Радченко В.О., Дідух Н.В. та ін. Спосіб ініціювання бактерицидності покриття з оксиду титану на поверхні титанового імплантата // Патент України № 66537 С25D 11/00, А61В 17/58, Бюл. №1 10.01.2012.
2. Аксенов И.И., Андреев А.А., Романов А.А. и др. Покрyтия, полученные конденсацией плазменных потоков в вакууме (способ конденсации с ионной бомбардировкой) // УФЖ. – 1979. – Т. 24, № 4. – С. 515–525.
3. Хороших В.М., Белоус В.А. Пленки диоксида титана для фотокатализа и медицины // ФИП. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 223–238.
4. Szymanowski H., Sobczyk A., Gazicki-Lipman M. et al. Plasma enhanced CVD deposition of titanium oxide for biomedical applications // Surface & Coatings Technology. – 2005. – Vol. 200. – P. 1036–1040.
5. Yunxia J., Guanghai L., Yong Z. et al. Photoluminescence of anatase TiO₂ thin films achieved by the addition of ZnFe₂O₄. // Journ. Phys. / Condens. Matter. – 2001. – **13**, № 44. – P. 913–918.
6. Белоус В.А., Заливадная И.В. Фотокаталитические покрытия на основе диоксида титана // Физика и химия обработки материалов. – 2006. – № 1. – С. 31–35.
7. Tay B.K., Zhao Z.W., Chua D.H.C. Review of metal oxide films deposited by filtered cathodic vacuum arc technique // Mater. Science and Engineering. – 2006. – R 52. – P. 1–48.
8. Marta I. Litter. Review. Heterogeneous photocatalysis transition metal ions in photocatalytic systems // Applied catalysis B: Environmental. – 1999. – **23**. – P. 89–114.
9. Anpo M. Use of visible light. Second-generation titanium oxide photocatalysts prepared by application of an advanced metal ion-implantation method // Pure Appl. Chem. – 2000. – Vol. 72, № 9. – P 1787–1792.
10. Anpo M., Takeuchi M. The design and development of highly reactive titanium oxide photocatalysts operating under visible light irradiation // J. of Catalysis. – 2003. – **216**. – P. 505–516.
11. Umebayashi T., Yamaki T., Itoh H., Asai K. Analysis of electronic structures of 3d transition metal-doped TiO₂ based on band calculations // J. Phys. and Chemistry of Solids. – 2002. – **63**. – P. 1909–1920.
12. Wang Da-Yung, Lin Hsiao-Cheng, Chung-Chih. Yen Influence of metal plasma ion implantation on photo-sensitivity of anatase TiO₂ thin films // Thin Solid Films. – 2006. – **515**. – P. 1047–1052.
13. Sumita I.T., Yamaki T., Yamamoto S., Miyashita A. Photo-induced charge separation in Cr-implanted TiO₂ thin film // Thin Solid Films. – 2002. – **416**. – P. 82–84.
14. Sumita I.T., Yamaki T., Yamamoto S., Miyashita A. Ion beam modification of photo-induced charge separation in TiO₂ films // Nucl. Instr. and Methods in Phys. Res. B. – 2003. **206**. – P. 246–248.
15. Tzyganov T., Maitz M.F., Wieser E. et al. Structure and properties of titanium oxide layers prepared by metal plasma immersion ion implantation and deposition // Surf. Coat. Technol. – 2003. – **174**. P. 591–596.
16. Tzyganov T., Maitz M.F., Wieser E. et al. Correlation between blood compatibility and physical surface properties of titanium-based coatings // Surf. Coat. Technol. – 2005. **200**. – P. 1041–1044.
17. Takeuchi M., Onozaki Y., Matsumura Y. et al. Photoinduced hydrophilicity of TiO₂ thin film modified by Ar ion beam irradiation // Nucl. Instr. and Methods in Phys. Res. B. – 2003. – **206**. P. 259–263.
18. Sumita T., Otsuka H., Kubota H. et al. Ion-beam modification of TiO₂ film to multilayered photocatalyst // Nucl. Instr. and Methods in Phys. Res. B. – 1999. – **148**. – P. 758–761.
19. Cheng X., Hu S., Zeng P. et al. Structure and properties of TiO₂ films prepared by ion beam assisted deposition // Surface and Coating Technology. – 2007. – **201**. – P. 552–555.
20. Nakamura I., Negishi N., Sugihara S., Takeuchi K. Role of oxygen vacancy in the plasma-treated TiO₂ photocatalyst with visible light activity for NO removal // J. of Molec. Catalysis A: Chemical. – 2000. – **161**. – P. 205–212.
21. Miao L., Tanemura S., Watanabe H. et al. The improvement of optical reactivity for TiO₂ thin films by N₂–H₂ plasma surface-treatment // J. of Crystal Growth. – 2004. – **260**, Issues 1–2. – P. 118–124.
22. Sanz J.M., Gonzalez-Elipe A.R., Fernández A. et al. A resonant photoemission study of the ZrO₂ valence band // Surf. Sci. – 1994. – **307/309**. – P. 848–853.
23. Prokes S.M., Carlos W.E., Gole J.L. et al. Surface modification and optical behavior of TiO₂ nanostructures // Mat. Res. Soc. Symp. Proc. – 2003. – **738**. – P. 239–244.
24. Chan Mu-Hsuan, Ho Wei-Yo, Wang Da-Yung, Lu Fu-Hsing. Characterization of Cr-doped TiO₂ thin films prepared by cathode arc plasma deposition // Surface and Coating Technology. – 2007. **202**. – P. 118–124.
25. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
26. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника [Текст] / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
27. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия [Текст] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 381 с.

28. *Малишкіна С.В., Дєдух Н.В.* Медико-біологічні дослідження штучних біоматеріалів для ортопедії та травматології // Ортопедія, травматологія і протезирование. — 2010. — № 2. — С. 93–101.
29. *Bordji K.* Cytocompatibility of Ti-6Al-4V and Ti-5Al-2.5 Fealloys according to three surface treatments, using human fibroblasts and osteoblasts / K. Bordji, J. Jouzeau, D. Mainard [et al] // *Biomaterials*. — 1996. — Vol. 17. — P. 929–940.
30. *Галатенко Н.А.* Визначення гістотоксичності полімерів медичного призначення з використанням тканинної культури / Яценко В.П., Пхакадзе Г.О., Ліпатова Т.Е. // *Доповіді Академії наук УРСР. Серія Б. Геологічні, хімічні та біологічні науки*. — 1982. — № 9. — С. 52–59.
31. *Методические* рекомендации по криоконсервированию и цитологическому контролю качества культур клеток и фрагментов ткани. — Харьков: НИИ экспериментальной ветеринарии. — 1981. — 27 с.
32. *Методические* рекомендации по получению, культивированию и использованию в научных и производственных ветеринарных лабораториях первичных, перевиваемых и диплоидных культур клеток живого происхождения. — М. — 1978. — 30 с.

*В.А. Білоус, В.М. Хороших, Г.І. Носов,
С.О. Леонов, А.А. Комар, В.Д. Овчаренко,
О.С. Купрін, Е.М. Решетняк, М.Г. Холомєєв,
В.О. Радченко, Н.В. Дєдух, С.В. Малишкіна,
Ф.С. Леонтєва, О.А. Нікольченко, К.М. Самойлова*

ОПРАЦЮВАННЯ ІОННО-ПЛАЗМОВОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ НАНЕСЕННЯ
НАНОСТРУКТУРОВАНИХ БАКТЕРИЦИДНИХ
ПОКРИТТІВ НА ОРТОПЕДИЧНІ ІМПЛАНТИ
І ФІКСУЮЧІ ЗАСОБИ. ВИГОТОВЛЕННЯ
ДОСЛІДНОЇ ПАРТІЇ ЦИХ ВИРОБІВ
ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ВЕРИФІКАЦІЇ
ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЧНИХ УМОВАХ

Розроблено технологію створення покриттів на основі оксиду титану з яскраво вираженими бактерицидними властивостями, що проявляються при рентгенівсько-

му та УФ-опроміненні. В ході біологічних досліджень показано, що отриманні покриття біосумісні та не чинять цитотоксичного впливу на культивовані фібробласти, на клітинний склад підшкірно-жировий клітковини та на перебудову кісткової тканини. Встановлено, що оптимальний комплекс властивостей мають наноструктурні імплантовані іонами молібдену покриття із структурою анатазу та товщиною ≥ 9 мкм. Створено дільницю по осадженню бактерицидних покриттів на ортопедичні імпланти.

Ключові слова: вакуумно-дугові методи, бактерицидні покриття, діоксид титану, культура фібробластів, кісткова тканина, титанові імпланти.

*V.A. Belous, V.M. Khoroshikh, G.I. Nosov, S.A. Leonov,
A.A. Komar, V.D. Ovcharenko, A.S. Kuprin, E.N. Reshetnyak,
M.G. Kholomeev, V.A. Radchenko, N.V. Dedukh,
S.V. Malishkina, F.S. Leont'eva, O.A. Nikol'chenko,
K.M. Samoylova*

DEVELOPMENT OF ION-PLASMA TECHNOLOGY
OF DEPOSITION OF THE NANOSTRUCTURE
BACTERICIDAL COATINGS ON ORTHOPAEDIC
IMPLANTATS AND FIXATIVE DEVICES.
PRODUCTION OF PILOT SAMPLES FOR
VERIFICATION OF THEIR USE IN CLINIC

Technology for creating coatings based on titanium oxide, which have pronounced antibacterial properties manifested upon X-ray and UV irradiation has been developed. Biological research showed that the obtained coatings are biocompatible and do not exert cytotoxic effect on cultured fibroblasts, cellular composition of subcutaneous fat and restructure of bone tissue. It is found that nanostructured coatings with anatase structure and thickness of ≥ 9 microns, implanted with molybdenum ions, have an optimum combination of properties. The department for the deposition of antibacterial coatings on orthopedic implants is created.

Key words: vacuum-arc methods, bactericidal coatings, titanium dioxide, fibroblasts culture, bone fabric, titanic implants.

Стаття надійшла до редакції 12.06.13