

УДК 66

## Модификация поверхности ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов

© 2020 А.М. ЦАРЕВА<sup>1\*</sup>, Е.О. НАСАКИНА<sup>1</sup>, М.А. СЕВОСТЬЯНОВ<sup>1</sup>, А.Г. КОЛМАКОВ<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова» Российской академии наук, Москва, 101000

\*e-mail: a.m.tsareva@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.03.2020 г.

После доработки 28.05.2020 г.

Принята к публикации 14.09.2020 г.

В обзоре рассмотрены современные технологии поверхностных модификаций ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов, которые позволяют улучшить характеристики коррозионной стойкости, биосовместимости и остеоинтеграции. Обсуждаются модифицированные поверхности на основе гидроксиапатита и фосфата кальция, многофункциональных полимерных и антибактериальных покрытий. На основании проведенного мета-анализа мы пришли к выводу, что материал имплантата обеспечивает лишь определенную степень биосовместимости и коррозионной стойкости изделия и именно природа и конструкция его поверхности оказывают сильное влияние на реакцию организма. Модификация поверхности имплантатов – один из важнейших подходов к решению различных проблем, связанных с недостатками титановых сплавов как основы ортопедических имплантатов.

*Ключевые слова:* титановые сплавы, ортопедический имплантат, функциональные покрытия, керамические покрытия, полимерные покрытия, антибактериальные покрытия

**doi:** 10.21519/0234-2758-2020-36-5-31-40

В настоящее время особую актуальность приобретает вопрос увеличения продолжительности и качества жизни, что, в свою очередь, предполагает создание биосовместимых материалов, наиболее приближенных по комплексу свойств к тканям и органам человека. Десятилетиями изучалось взаимодействие между биоматериалами и тканями, благодаря чему был сделан вывод, что материал имплантата может обеспечить лишь определенную степень биосовместимости. Реакция человеческого организма на имплантат зависит именно от природы и дизайна поверхности материала [1]. Выбор конкретного материала для имплантатов в значительной степени зависит и от его медицинского назначения. Одним из перспективных материалов для медицинского применения является титан и его сплавы, которые обладают рядом необходимых свойств: биосовместимость, коррозионная стойкость в жидкой среде организма, низкий модуль упругости, высокая механическая прочность и т. д. [2–6]. Биосовместимость — это способность встроенного в организм материала функционировать по назначению, не оказывая

неблагоприятного воздействия на окружающие ткани и организм в целом. Это может быть раздражение, воспаление, токсичность, мутагенное и канцерогенное действие [7]. Основным успех имплантатов зависит от уровня совместимости и принятия его организмом человека. Биосовместимость материала в значительной степени обусловлена его коррозионной устойчивостью, так как при коррозии в организм поступают ионы, оказывающие токсическое действие, что повышает риск побочных эффектов [8–10].

На настоящий момент нельзя сказать, что биосовместимые титановые сплавы полностью соответствуют всем критериям. Остро стоит вопрос относительно их механических свойств, коррозионной стойкости и остеоинтеграции. Эти неоптимизированные характеристики влекут к ранней поломке имплантата и деградации живой кости. В настоящее время для усовершенствования характеристик титановых сплавов разработан новый подход — модификация поверхности имплантата. Это позволяет решить ряд таких вопросов, как повышение коррозионной стойкости, стимуляция остеогенеза,

снижение модуля упругости между имплантатом и костной тканью и оказание бактерицидного действия.

Взаимодействие между клетками ткани и биоматериалом происходит на границе ткань–имплантат, поэтому поверхность имплантата играет важную роль как в реакции организма на него, так и в реакции встроенного инородного материала на ближайшее окружение. Правильная конструкция материала имплантата обеспечивает необходимую прочность, функциональность и биологическую реакцию организма. Долговечность и функциональность определяются объемными свойствами материала. Биологическая реакция зависит от химического состава, рельефа, шероховатости и смачиваемости поверхности. Кроме того, одно из требований к имплантатам – их механическая прочность. В настоящее время большинство исследований в этой области направлено на разработку модификаций поверхностей биосовместимых сплавов с целью увеличения коррозионной стойкости материала, а также улучшения его механических показателей.

Стабильная фиксация имплантатов в костной ткани гарантирует их долговечность и функциональность. Биологическая интеграция является основным фактором, выступающим в качестве гарантии долгосрочной стабильности имплантата, которая основывается на возникновении анатомической и функциональной взаимосвязи путем врастания кости в поверхность имплантата под влиянием физиологических нагрузок. Имплантаты без специальных покрытий не всегда обеспечивают надежную фиксацию [11].

Представленный обзор посвящен рассмотрению различных поверхностных модификаций ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов (Ti-6Al-4V, Ti5Al и др.), которые позволяют улучшить такие показатели, как коррозионная стойкость, биосовместимость и остеоинтеграция.

## МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА

Ортопедические имплантаты на основе титановых сплавов предназначены для восстановления функции несущих соединений, которые в процессе нормальной деятельности подвергаются высокому уровню механических напряжений, износа и усталости. Именно модификация поверхности ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов позволяет решить проблемы, связанные с недостатками материала. Современные исследования по созданию

покрытий для имплантатов и приданию им определенных свойств идут по следующим основным направлениям:

- модификация поверхности с целью улучшения коррозионных свойств;
- создание покрытия, стимулирующего процесс остеогенеза;
- создание технологий формирования покрытий;
- разработка покрытий из композиционного материала;
- создание покрытия с целью снижения модулей упругости между имплантатом и костной тканью;
- создание покрытий с бактерицидными свойствами.

Исследования показывают, что большинство имплантатов в лучшем случае начинают выходить из строя по истечении 10–12 лет [12]. Модификация поверхности медицинского изделия позволит значительно увеличить срок службы имплантата.

Выделяют несколько видов модификаций поверхности биоимплантатов:

- 1) керамические покрытия;
- 2) полимерные покрытия;
- 3) антибактериальные покрытия.

### Керамические покрытия

В качестве альтернативы цементированной фиксации в конце 1960-х годов была предложена биологическая фиксация имплантатов с использованием биоактивных гидроксипатитных покрытий [13]. Биологическая фиксация — это процесс, при котором компоненты протеза прочно связываются с человеческой костью при врастании, или встраивание без использования костного цемента [14]. Гидроксипатит ( $\text{ГАП}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) и фосфаты кальция (ФК) являются аналогами компонентов минерального скелета человека [15]. Керамические покрытия характеризуются отличной биосовместимостью, остеокондуктивностью, высокой биоактивностью и химической стабильностью [16–18]. На основании этих характеристик, полученных в исследованиях *in vivo*, ГАП и ФК стали применять в качестве покрытий имплантатов, что позволило продлевать срок службы протеза.

*Гидроксипатит.* Стоит отметить, что структура и качество ГАП-покрытий зависят от метода осаждения и поэтому могут сильно отличаться. Метод плазменного напыления широко используется для создания ГАП-покрытия толщиной менее 20 мкм на металлических подложках. Этот способ заключается в расплавлении порошка покрытия за счет использования тепла ионизированного

инертного газа (плазмы) и последующем распылении жидкого порошка на поверхности металла, что приводит к образованию защитного слоя [18,19]. ГАП, осажденный на титановые имплантаты методом плазменного напыления, имеет равномерную структуру осаждения [20]. Параметры распыления: сила тока, расход газа-носителя, скорость подачи порошка, расстояние от источника плазмы до поверхности – влияют на шероховатость, кристалличность и чистоту покрытия [21]. Этот метод имеет ряд преимуществ перед другими, а именно: низкая цена, быстрое осаждение, быстрое заживление костей. Стоит отметить и недостатки: из-за высокой температуры невозможно регулировать фазовый переход и размер зерна материала, что в свою очередь приводит к неоднородной плотности покрытия [22].

Получение покрытий погружением успешно используется для нанесения ГАП на подложки из титановых сплавов. В этом случае подложку погружают в раствор и извлекают через определенный промежуток времени. Основные преимущества этого метода – низкая себестоимость, простота выполнения, однородность покрытия и возможность модификации поверхностей различной формы. Этот способ позволяет получать покрытие толщиной менее 1 мкм [18, 23].

Радиочастотное магнетронное распределение — это метод осаждения из паровой фазы для получения тонкого покрытия (0,5–3,0 мкм) путем распыления. Порошок гидроксиапатита наносят на титановую подложку методом радиочастотного магнетронного распределения и получают плотное равномерное покрытие с высокой прочностью сцепления [24–26]. Однако напыление покрытия – процесс дорогостоящий и трудоемкий.

Выбор подходящего способа получения ГАП-покрытия – задача не из простых еще и потому, что требования к качеству покрытия предъявляются в зависимости от поставленной цели.

Для улучшения механических, биологических и физико-химических свойств имплантата используют разнообразные текстурированные покрытия на основе ГАП [27, 28]. Основное требование к модификационным поверхностям имплантатов состоит в создании благоприятных условий для формирования новой костной ткани, а также оптимизации этого процесса. В современных исследованиях убедительно описаны преимущества пористой структуры покрытия для имплантатов – что обусловлено имитацией естественной организации костной ткани и тем самым созданием благоприятной среды для регенерации клеток кости. Морфологические особенности поверхности могут сильно влиять на прикрепление клеток, разрастание

костной ткани и, следовательно, на скорость и качество образования новой ткани на границе раздела [29]. Оптимальный размер пор покрытия составляет 150–300 мкм [30–32]. Шероховатые поверхности покрытия имеют кажущийся модуль упругости от 0,04 до 0,25 от модуля исходного материала, что благоприятно влияет на выравнивание разностей модуля упругости металлического имплантата и костной ткани, а значит снижается риск возникновения «эффекта защиты от стресса», который приводит к резорбции кости и преждевременному выходу имплантата из строя [33].

*Фосфат кальция.* Выбор керамического покрытия зависит от размера костного дефекта, а также от места расположения и индивидуальных особенностей пациента. В ряде исследований показано, что керамика на основе ФК может использоваться либо для быстрой деградации кости, либо для повторного моделирования биоматериала [34–36].

В настоящее время используют разные методы нанесения ФК на титановые сплавы. Большинство этих методов направлено на повышение эффективности имплантатов за счет увеличения скорости роста костной ткани и улучшенной фиксации конструкции.

Плазменное напыление ФК является наиболее распространенным методом производства имплантов для ортопедии. Это связано с тем, что получаемые покрытия по механическим свойствам наиболее приближены к костной ткани. К недостаткам этого метода стоит отнести неплотное прилегание покрытия к подложке, его неоднородность, биодеградацию. Большая толщина покрытия (более 100 мкм), получаемого методом плазменного напыления, тоже представляет серьезную проблему, так как в условиях растягивающей нагрузки развивается «усталость» конструкции, что приводит к ее разрушению [37–40].

Некоторые авторы используют метод осаждения с помощью ионного пучка для нанесения ФК-покрытий на титановые сплавы [37, 38]. Замечено, что размер зерна и кристалличность такого покрытия постепенно уменьшаются от границы раздела к внешней поверхности [41]. Стоит отметить, что прочность связи между покрытием и титановым сплавом увеличивается с увеличением силы тока, а скорость растворения в физиологических растворах значительно снижается [42]. Luo и соавт. обнаружили [43], что морфология ФК-покрытия регулируется процессом, происходящим после тепловой обработки. К преимуществам этой технологии относится возможность контролировать следующие параметры: размер зерна, прочность связи между покрытием и титановым сплавом и скорость

растворения полученного покрытия в физиологическом растворе. К недостаткам можно отнести низкую скорость осаждения ФК и трудность нанесения равномерного покрытия на подложку большой площади и сложной геометрической формы.

Электрофоретическое осаждение, благодаря простоте процесса, низкой себестоимости и возможности формирования покрытия сложной геометрической формы, широко используется для синтеза ФК-покрытий на различных материалах для медицинских имплантатов [44–47]. Стоит отметить, что условия спекания (спекание в воздухе или вакууме) и температура спекания сильно влияют на стабильность электрофоретически осажденных покрытий в среде тела [48]. Недостатком этого способа получения ФК-покрытий является низкая агрегатная и кинетическая устойчивость смешанного электролита, из-за чего повторение эксперимента практически невозможно.

Магнетронное напыление – это технология, которая позволяет наносить тонкие пленки на подложку с помощью катодного распыления мишени в плазме магнетронного разряда. К преимуществам этого метода можно отнести высокую скорость осаждения, получение высокочистых и высокоадгезивных пленок. Благодаря этим характеристикам технология магнетронного напыления получила широкое распространение для нанесения ФК-пленок на металлические материалы для имплантатов [49–53]. Так, Thian и др. [51] контролировали состав пленки за счет мощности, подаваемой на каждую мишень, и не обнаружили никаких поверхностных дефектов во всем диапазоне. Пленки, полученные методом магнетронного напыления, характеризуются гладкой однородной поверхностью со средней шероховатостью 50 мкм [52]. Wolke и др. [53] показали, что имплантаты с покрытием, полученным с помощью магнетронного напыления, характеризуются хорошими механическими свойствами, морфологией и биосовместимостью в экспериментах *in vitro*, а в условиях *in vivo* индуцировали ускоренный рост костной ткани на границе раздела с материалом по сравнению с имплантатами без покрытия.

Важность и необходимость разработки керамических покрытий для улучшения определенных свойств ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов очевидна, хотя эти работы идут полным ходом пока только на исследовательском уровне.

### Полимерные покрытия

Полимеры произвели революцию в биомедицинских технологиях и смежных областях в качестве материалов медицинского назначения.

Полимеры получают либо из природных источников, либо синтетически. Синтетические полимеры имеют хорошо контролируемую и воспроизводимую молекулярную структуру, благодаря чему при их получении можно задавать необходимые для конкретного применения свойства [54]. Полимеры привлекают к себе внимание благодаря специфическим функциональным характеристикам, которые позволяют использовать их при проведении гемодиализа, а также в качестве систем контролируемой и адресной доставки лекарственных средств в организм. Отметим некоторые преимущества таких систем доставки лекарственных средств [55]:

- поддержание уровня препарата в терапевтически желательном диапазоне;
- минимизация побочных эффектов вследствие целенаправленной доставки препарата к определенному типу клеток или тканей;
- возможность снижения дозы и оптимизация режима применения препарата.

Среди различных систем доставки лекарственных средств полимерные материалы являются наиболее распространенными. Выделяют четыре основных механизма, с помощью которых лекарственное средство может высвободиться из полимерной системы:

- диффузия лекарственных средств из системы или через систему;
- деградация или расщепление системы доставки посредством химической или ферментативной реакции;
- активация «раскрытия» системы доставки под действием растворителя или посредством осмоса;
- сочетание любой из вышеупомянутых систем.

Для создания систем доставки лекарственных средств используют различные полимерные материалы.

В качестве имплантатов или систем высвобождения лекарственных средств предпочитают использовать синтетические полимеры, что связано с их инвариантной деградацией (независимо от пациентов и места имплантации медицинского изделия) [56]. В случае биополимеров используют ферментативное расщепление. Их рассматривают как альтернативу материалам для каркасов или внеклеточного матрикса, а также в качестве покрытий для медицинских изделий [57, 58].

Среди основных представителей синтетических полимеров можно выделить полиэтилен и полипропилен, которые являются очень инертными и гидрофобными материалами, не деградирующими *in vivo*. В основном их применяют

для создания скользящих поверхностей искусственных суставов [59].

При получении и применении поливинилхлорида используют различные стабилизаторы и пластификаторы, которые вызывают опасения с точки зрения их безопасности [60, 61].

Силоксаны имеют различные длины цепей и число поперечных связей, которые определяют механические свойства конечного материала – от жидкого масла до резинового эластомера. Силоксаны имеют отличную биосовместимость. Современные исследования направлены на изучение условий нанесения силоксановой пленки на поверхность титанового сплава для повышения его коррозионной стойкости [62].

Полиуретаны отличаются широким спектром химических свойств. Полиуретаны на основе полиэфиров, полиэфиров и поликарбонатов отличаются высокой биостабильностью, благодаря чему используются в медицине в качестве коррозионноустойчивых покрытий. Эти полимеры сохраняют свою эластичность за счет смеси твердых и мягких сегментов. Полиуретаны на основе поликарбоната обладают превосходной устойчивостью к окислению и биодegradации, однако существуют опасения относительно высвобождения бисфенола [63].

Биосовместимые алифатические полиэфиры относятся к важным биоразлагаемым полимерам. Благодаря простоте синтеза и коммерческой доступности,  $\alpha$ -эфиры считаются одним из наиболее приемлемых разлагаемых биоматериалов. Благодаря своей превосходной биосовместимости и биоразлагаемости, некоторые полиэфиры (полиэтиленсукцинат, полибутиленсукцинат) широко используются в качестве покрытия на титановых сплавах для доставки лекарственных средств. Выполнив свою функцию, эти полимеры разлагаются на воду и углекислый газ. Стоит заметить, что в последнее время такие разлагаемые полимерные системы доставки лекарственных средств получили широкое признание [64].

Поликапролактон – тоже разлагаемый полиэфир. Поликапролактон, в зависимости от молекулярной массы, полностью деградирует в течение 2–4 лет, что позволяет использовать его в долгосрочных имплантатах. Современные исследования сосредоточены на изучении возможности использования поликапролактона в микро- и наноразмерных покрытиях или системах доставки лекарственных средств и в создании соответствующих каркасов, засеянных клетками для регенерации ткани [65].

Хитозан – это аминополисахарид, который имеет огромный потенциал благодаря своим характеристикам: водопроницаемости, кислородпроницаемости и кровоостанавливающему

действию. Хитозан используют в качестве покрытия для медицинских изделий на основе титановых сплавов. Чаще всего хитозан смешивают с другими полимерами для получения необходимой скорости высвобождения лекарственных веществ [66].

Альгинат также относится к популярным биополимерам для медицинского применения. Альгинат всесторонне используется в медицине в качестве материала для доставки лекарственных средств для регенерации тканей [67, 68].

Стоит отметить, что есть и другие полимеры, которые используют в качестве систем доставки лекарственных средств, защитных покрытий на титановых сплавах, а также для регенерации костной ткани. Несмотря на существующий в настоящее время широкий спектр полимеров, доступных в биомедицине, довольно трудно выполнять все требования, предъявляемые к медицинскому изделию, сохраняя при этом экономическую целесообразность.

### Антибактериальные покрытия

В ортопедии важную роль играют материалы для имплантатов. Например, для контактирующих с костью имплантатов чаще всего используют титан и его сплавы. Одна из распространенных причин выхода из строя ортопедического имплантата – микробная инфекция [69–71]. На сегодняшний день не существует лечения, которое может быстро и полностью уничтожить биопленку или предотвратить рецидив инфекции. Долгосрочный клинический успех напрямую зависит от антимикробных свойств имплантированных материалов. Существуют различные решения для придания антибактериальных свойств поверхностям на основе титановых сплавов. Лучший способ избежать распространения патогенных микроорганизмов – предотвратить образование биопленки путем нанесения антимикробного покрытия. Материалы должны либо отталкивать, либо уничтожать приближающиеся бактерии. Модификация поверхности имплантата на основе титанового сплава может быть эффективным способом снижения риска его инфицирования.

В настоящее время большой интерес представляют методы структурирования поверхности на наноразмерном уровне [72–74]. Так, нанесение на поверхность титанового сплава нанотрубок  $\text{TiO}_2$  сопровождалось появлением антибактериальной активности, которая коррелировала с диаметром и углом наклона нанотрубок [72].

Некоторые авторы получали конъюгат пептида с макромолекулой (полисахарид, полиэтиленгликоль и др.) и наносили его на поверхность титанового сплава [75, 76]. Chua и др. [76] наносили

на титановую поверхность несколько слоев двух полисахаридов: гиалуроновой кислоты и хитозана – и добивались антибактериального эффекта путем их различных комбинаций. Такое покрытие препятствует адгезии бактерий на поверхности титанового материала [76, 77]. Для сохранения целостности полимерного покрытия рекомендуется аккуратная установка имплантата (без завинчивания), что сразу снижает возможности его применения.

Сообщалось об исследованиях титановых подложек, покрытых антимикробными пептидами [78–81]. Пептидные покрытия предназначены для защиты имплантата от действия патогенов. Такие покрытия выдерживают как серьезные гидролитические, так и механические воздействия – без высвобождения пептидов с модифицированной поверхности титанового сплава.

Бактерицидные элементы позволяют уничтожать бактерии различными способами. Локальная доставка антибиотиков на место имплантации тоже может быть эффективной стратегией против образования биопленок. Антибиотики удовлетворяют таким важным требованиям, как широкий антибактериальный спектр и термостабильность, что позволяет наносить покрытие при высоких температурах [70, 82, 83]. Антибиотики относятся к широко известным, но далеко не единственным бактерицидным препаратам.

Цинк, фтор, кальций, йод, селен, церий и медь также могут быть использованы для покрытия титановых имплантатов путем анодного окисления соответствующих ионов. Бактерицидная активность этих элементов зависит от скорости высвобождения из образца в окружающую среду. Элементы, вживленные в поверхность, действуют бактерицидно за счет замедления метаболизма бактерий, что в свою очередь вызывает их гибель [84–86]. Количество бактерий на таком образом модифицированных титановых поверхностях уменьшалось на 80% по сравнению с чистым титаном [84].

Серебро и золото давно известны своей антимикробной активностью. Использование серебряных наночастиц усиливает высвобождение ионов серебра, а, следовательно, и антимикробный эффект поверхности. В исследованиях по изучению поверхностей с наноструктурами серебра обнаружено снижение адгезии и жизнеспособности бактерий [87–89]. Во всех испытаниях поверхностей, покрытых серебром, выявлена их бактерицидная активность [90–92].

По результатам многочисленных исследований, проведенных за последнее десятилетие, можно сделать вывод, что поверхность имплантированных биоматериалов, в том числе на основе

титана, можно защитить от микробного инфицирования и последующей деструкции с помощью специальных покрытий, позволяющих снизить бактериальную адгезию, обеспечить элиминацию бактерий и предотвратить образование биопленки.

Известно множество способов, нацеленных на улучшение определенных свойств ортопедических имплантатов на основе титанового сплава при помощи модификации поверхности. В обзоре мы рассмотрели некоторые виды покрытий и те задачи, которые можно решить с их помощью. Несмотря на то, что важность и необходимость разработок, связанных с ГАП- и ФК-покрытиями, для улучшения качества ортопедических имплантатов уже общепризнаны, они до сих пор не вышли за рамки лаборатории. В настоящее время технологии получения покрытий сделали «робкий» шаг вперед к коммерциализации. Мы показали, что полимеры представляют собой перспективный материал для покрытий в системах доставки лекарственных средств. Современные исследования сфокусированы на изучении их биodeградируемости – этот фактор определяет и скорость разрушения материала, и возможную токсичность образующихся продуктов. Мы рассмотрели также покрытия, которые могут быть использованы для придания поверхностям на основе титановых сплавов антибактериальных свойств. Необходимо подчеркнуть, что на ортопедические имплантаты чаще всего наносят серебряное покрытие, но широкое применение таких изделий ограничено. В ближайшие годы стоит ожидать появления комплексных покрытий, которые позволят решить ряд проблем, связанных с недостатками ортопедических имплантатов на основе титановых сплавов.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-18-50015.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савинцев А.М., Смолянинов А.Б., Булгин Д.В., Булатов М.А. Перспективы применения клеточных технологий в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*, 2007, 46(4), 58–60.
2. Breme H., Biehl V., Reger N., et al. A metallic biomaterials: introduction. *In: Handbook of Biomaterial Properties*, Springer, 2016, 151–158
3. Chen Q., Thouas G.A. Metallic implant biomaterials. *Mater. Sci. Eng. R. Rep.*, 2015, 87, 1–57. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.10.001>

4. Catauro M., Bollino F., Papale R., et al. Corrosion behavior and mechanical properties of bioactive sol-gel coatings on titanium implants. *Mater. Sci. Eng. C*, 2014, 43, 375–382. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.044>
5. Gepreel M.A.-H., Niinomi M. Biocompatibility of Ti-alloys for long-term implantation. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 2013, 20, 407–415. doi: 10.1016/j.jmbbm.2012.11.014
6. Ryan G., Pandit A., Apatsidis D.P. Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications. *Biomaterials*, 2006, 27, 2651–2670. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.12.002
7. Smith A.J., Dieppe P., Vernon K., et al. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet*, 2012, 379, 1199–1204. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60353-5
8. Bradberry S.M., Wilkinson J.M., Ferne R.E. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clin. Toxicol.*, 2014, 52, 837–847. doi: 10.3109/15563650.2014.944977
9. Moniz S., Hodgkinson S., Yates P. Cardiac transplant due to metal toxicity associated with hip arthroplasty. *Arthroplast. Today*, 2017, 3, 151–153. doi: 10.1016/j.artd.2017.01.005
10. Williams D.F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29, 2008, 29, 2941–2953. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.04.023
11. Надеев А.А., Иванников С.В., Шестерня Н.А. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004, 240 с.
12. Короткая А.Р. Особенности ортопедического протезирования металлокерамическими конструкциями. *Научное обозрение. Медицинские науки*, 2017, №3, 35–38.
13. Jaffe W.L., Scott D.F. Current concepts review-total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. *J. Bone Joint Surg.*, 1996, 78, 1918–1934. doi: 10.2106/00004623-199612000-00018.
14. Corpe R.S., Stefflik D.E., Whitehead R.Y., et al. Correlative experimental animal and human clinical retrieval evaluations of hydroxyapatite (HA)-coated and non-coated implants in orthopaedics and dentistry. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 2000, 28, 395–398. doi: 10.1002/jor.20117
15. Vahabzadeh S., Roy M., Bandyopadhyay A., et al. Phase stability and biological property evaluation of plasma sprayed hydroxyapatite coatings for orthopedic and dental applications. *Acta Biomater.*, 2015, 17, 47–55. doi: 10.1016/j.actbio.2015.01.022
16. Bohner M. Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution. *Eur. Cell. Mater.*, 2010, 20, 1–12. doi: 10.22203/eCM.v020a01
17. Bosco R., Iafisco M., Tampieri A., et al. Hydroxyapatite nanocrystals functionalized with alendronate as bioactive components for bone implant coatings to decrease osteoclastic activity. *Appl. Surf. Sci.*, 2015, 328, 516–524. doi: 10.1016/j.apsusc.2014.12.072
18. Mohseni E., Zalnezhad E., Bushroa A.R. Comparative investigation on the adhesion of hydroxyapatite coating on Ti–6Al–4V implant: a review paper. *Int. J. Adhes. Adhes.*, 2014, 48, 238–257. doi: 10.1016/j.ijadhadh.2013.09.030
19. Balani K., Anderson R., Laha T., et al. Plasma-sprayed carbon nanotube reinforced hydroxyapatite coatings and their interaction with human osteoblasts *in vitro*. *Biomaterials*, 2007, 28, 618–624. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.09.013.
20. Vidigal G.M., Groisman M., de Sena L.Á., et al. Surface characterization of dental implants coated with hydroxyapatite by plasma spray and biomimetic process. *Implant Dent.*, 2009, 18, 353–361. doi: 10.1097/ID.0b013e3181ac9a3d
21. Levingstone T.J., Ardhaoui M., Benyounis K., et al. Plasma sprayed hydroxyapatite coatings: Understanding process relationships using design of experiment analysis. *Surf. Coat. Technol.*, 2015, 283, 29–36. doi: 10.1016/j.surfcoat.2015.10.044
22. Калита В.И., Комлев Д.И., Комлев В.С. и др. Покрyтия на основе гидроксиапатита для внутрикостных имплантатов. *Материаловедение*, 2015, 10, 42–48.
23. Harun W.S.W., Asri R.I.M., Alias J., et al. A comprehensive review of hydroxyapatite-based coatings adhesion on metallic biomaterials. *Ceram. Int.*, 2017, 44, 1250–1268. doi: 10.1016/j.ceramint.2017.10.162
24. Bolbasov E.N., Zheravin A.A., Klimov I.A., et al. Calcium phosphate coatings produced by radiofrequency magnetron sputtering method. *AIP Conf. Proc.*, 2016, 1760, [020006]. <https://doi.org/10.1063/1.4960225>
25. Hirata K., Kubota T., Koyama D., et al. Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering. *AIP Adv.*, 2017, 7(8), 085219. <https://doi.org/10.1063/1.5000490>
26. Prosolov K.A., Popova K.S., Belyavskaya O.A., et al. RF magnetron-sputtered coatings deposited from biphasic calcium phosphate targets for biomedical implant applications. *Bioact. Mater.*, 2017, 2, 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.07.003>
27. Borsari V., Fini M., Giavaresi G., et al. Comparative *in vivo* evaluation of porous and dense duplex titanium and hydroxyapatite coating with high roughnesses in different implantation environments. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2009, 89A., 550–560. doi.org/10.1002/jbm.a.31995
28. Hing K.A. Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 2004, 362, 2821–2850. doi: 10.1098/rsta.2004.1466.
29. Deligianni D.D., Katsala N., Ladas S., et al. Effect of surface roughness of the titanium alloy Ti–6Al–4V on human bone marrow cell response and on protein adsorption. *Biomaterials*, 2001, 22, 1241–1251. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00274-x

30. Hollister S.J. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat. Mater.*, 2005, 4(7), 518–524. DOI: 10.1038/nmat1421
31. Li J.P., Habibovic P., van den Doel M., et al. Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition. *Biomaterials*, 2007, 28, 2810–2820. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.02.020.
32. Strangler R., Pries A., Loos B., et al. Influence of pores created by laser superfinishing on osseointegration of titanium alloy implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2004, 69A, 444–453. doi: 10.1002/jbm.a.30013.
33. Миронова С.П., Родионова С.С., Колондаев А.Ф. и др. Метод фармакологической коррекции метаболизма костной ткани для улучшения результатов эндопротезирования тазобедренного сустава. *Остеопороз и остеопатии*, 2006, 9(3), 44–47.
34. Detsch R., Mayr H., Ziegler G. Formation of osteoclast-like cells on HA and TCP ceramics. *Acta Biomater.*, 2008, 4, 139–148. doi: 10.1016/j.actbio.2007.03.014.
35. Nair M.B., Babu S.S., Varma H.K., et al. A triphasic ceramic-coated porous hydroxyapatite for tissue engineering application. *Acta Biomater.*, 2008, 4, 173–181. doi: 10.1016/j.actbio.2007.07.004
36. Roy M., Krishna B.V., Bandyopadhyay A., et al. Laser processing of bioactive tricalcium phosphate coating on titanium for load-bearing implants. *Acta Biomater.*, 2008, 4, 324–333. doi: 10.1016/j.actbio.2007.09.008
37. Paital S.R., Dahotre N.B. Laser surface treatment for porous and textured Ca-P bio-ceramic coating on Ti-6Al-4V. *Biomed. Mater.*, 2007, 2, 274–281. doi: 10.1088/1748-6041/2/4/011
38. *Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants*. Eds Jansen J.A., Leon B. NY: Springer, 2009.
39. Khor K.A., Gu Y.W., Pan D. Microstructure and mechanical properties of plasma sprayed HA/YSZ/Ti-6Al-4V composite coatings. *Biomaterials*, 2004, 25, 4009–4017. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.10.089
40. Barinov S.M., Komlev V.S. Approaches to the fabrication of calcium phosphate-based porous materials for bone tissue regeneration. *Inorg. Mater.*, 2016, 52(4), 339–346.
41. Rabiei A., Thomas B., Jin C., et al. A study on functionally graded HA coatings processed using ion beam assisted deposition with in situ heat treatment. *Surf. Coat. Technol.*, 2006, 200, 6111–6116. doi: 10.1016/j.surfcoat.2005.09.027.
42. Choi J., Kim H., Lee I. Ion-beam-assisted deposition (IBAD) of hydroxyapatite coating layer on Ti-based metal substrate. *Biomaterials*, 2000, 21, 469–473. doi: 10.1016/S0142-9612(99)00186-6.
43. Luo Z.S., Cui F.Z., Li W.Z. Low-temperature crystallization of calcium phosphate coatings synthesized by ion-beam-assisted deposition. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1999, 46, 80–86. doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199907)46:1<80::AID-JBM9>3.0.CO;2-9.
44. Wang C., Ma J., Cheng W., et al. Thick hydroxyapatite coatings by electrophoretic deposition. *Mater. Lett.*, 2002, 57, 99–105. doi: 10.1016/S0167-577X(02)00706-1.
45. Ma J., Wang C., Peng K.W. Electrophoretic deposition of porous hydroxyapatite scaffold. *Biomaterials*, 2003, 24, 3505–3510. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00203-5.
46. Mondragón-Cortez P., Vargas-Gutiérrez G. Electrophoretic deposition of hydroxyapatite submicron particles at high voltages. *Mater. Lett.*, 2004, 58, 1336–1339. doi: 10.1016/j.matlet.2003.09.024.
47. Javidi M., Javadpour S., Bahrololoom M.E., et al. Electrophoretic deposition of natural hydroxyapatite on medical grade 316L stainless steel. *Mater. Sci. Eng. C*, 2008, 28, 1509–1515. doi:10.3390/surfaces2030034.
48. Sridhar T.M., Kamachi Mudali U., Subbaiyan M. Sintering atmosphere and temperature effects on hydroxyapatite coated type 316L stainless steel. *Corros. Sci.*, 45, 2003, pp. 2337–2359. doi.org/10.1016/S0010-938X(03)00063-5.
49. Wolke J.G.C., van der Waerden J.P.C.M., Schaeken H.G., et al. *In vivo* dissolution behavior of various RF magnetron-sputtered Ca-P coatings on roughened titanium implants. *Biomaterials*, 2003, 24, 2623–2629. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00067-X.
50. Long J.D., Xu S., Cai J.W., et al. Structure, bonding state and *in-vitro* study of Ca-P-Ti film deposited on Ti6Al4V by RF magnetron sputtering. *Mater. Sci. Eng. C*, 2002, 20, 175–180. doi: 10.1016/S0928-4931(02)00029-2.
51. Thian E.S., Huang J., Best S.M., et al. Magnetron co-sputtered silicon-containing hydroxyapatite thin films—an *in vitro* study. *Biomaterials*, 26, 2005, 2947–2956.
52. Nelea V., Morosanu C., Iliescu M., et al. Microstructure and mechanical properties of hydroxyapatite thin films grown by RF magnetron sputtering. *Surf. Coat. Technol.*, 2003, 173, 315–322.
53. Chengtie W., Pingping H., Xiaoguo L., et al. Mussel-inspired bioceramics with self-assembled Ca-P/polydopamine composite nanolayer: preparation, formation mechanism, improved cellular bioactivity and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Acta Biomater.*, 2014, 10, 428–438. doi: 10.1016/j.actbio.2013.10.013.
54. Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., et al. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials*, 2015, 8(9), 5744–5794. doi: 10.3390/ma8095273.
55. Langer R. Drug delivery and targeting. *Nat. Rev.*, 1998, 392, 5–10.
56. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.*, 2007, 32, 762–798. doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
57. Keane T.J., Badylak S.F. Biomaterials for tissue engineering applications. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2014, 23, 112–118.

58. Stuart M.A.C., Huck W.T.S., Genzer J., et al. Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials. *Nat. Mater.*, 2010, 9, 101–113. doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.010.
59. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Гончаров М.Ю. и др. Достоинства и недостатки современных пар трения эндопротезов тазобедренного сустава (обзор иностранной литературы). *Травматология и ортопедия России*, 2010, 57(3), 147–156.
60. Folarin O.M., Sadiku E.R. Thermal stabilizers for poly(vinyl chloride): a review. *Int. J. Phys. Sci.*, 2011, 6, 4323–4330. doi: 10.5897/IJPS11.654.
61. Smith M.D., Grant M.H., Blass C.R., et al. Poly(vinyl chloride) formulations: acute toxicity to cultured human cell lines. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1995, 7, 453–459. doi.org/10.1177/0892705706056463.
62. Zhou L., Lv G., Ji Ch., et al. Application of plasma polymerized siloxane films for the corrosion protection of titanium alloy. *Thin Solid Films*, 2012, 520(7), 2505–2509. doi:10.1016/j.tsf.2011.10.035.
63. O'Neil C. So many polymers, so little time. *MD+DI*, 2010, 32(9), 162–172.
64. Yang R., Chen F., Guo J., et al. Recent advances in polymeric biomaterials-based gene delivery for cartilage repair. *Bioact. Mater.*, 2020, 5, 990–1003. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.06.004.
65. Seo S.-J., Mahapatra C., Singh R.K., et al. Strategies for osteochondral repair: focus on scaffolds. *J. Tissue Eng.*, 2014, 5, 2041731414541850. doi: 10.1177/2041731414541850
66. Kumar D.G., Naresh R., Varma K.R., et al. Modifications of chitosan for use in nanoparticulate drug delivery systems. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.*, 2013, 6, 2210–2218.
67. Goh C.H., Heng P.W.S., Chan L.W. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. *Carbohydr. Polym.*, 2012, 88, 1–12. doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.11.012.
68. Hasnain M.S., Nayak A.K., Singh M., et al. Alginate-based bipolymeric-nanobioceramic composite matrices for sustained drug release. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2016, 83, 71–77. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.044.
69. Mouhyi J., Dohan Ehrenfest D.M., Albrektsson T. The peri-implantitis: implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2012, 14, 170–183. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00244.x.
70. Darouiche R.O. Treatment of infections associated with surgical implants. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1422–1429. doi: 10.1056/NEJMra035415.
71. Wang R., Neoh K.G., Shi Z., et al. Inhibition of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* adhesion and biofilm formation on medical grade silicone surface. *Biotechnol. Bioeng.*, 2012, 109, 336–345. doi: 10.1002/bit.23342.
72. Narendrakumar K., Kulkarni M., Addison O., et al. Adherence of oral streptococci to nanostructured titanium surfaces. *Dent. Mater.*, 2015, 31, 1460–1468. doi: 10.1016/j.dental.2015.09.011.
73. Ercan B., Taylor E., Alpaslan E., et al. Diameter of titanium nanotubes influences anti-bacterial efficacy. *Nanotechnology*, 2011, 22(29), 295102. doi: 10.1088/0957-4484/22/29/295102
74. Puckett S.D., Taylor E., Raimondo T., et al. The relationship between the nanostructure of titanium surfaces and bacterial attachment. *Biomaterials*, 2010, 31, 706–713. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.081
75. Harris L.G., Tosatti S., Wieland M., et al. Staphylococcus aureus adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly(L-lysine)-grafted-poly(ethylene glycol) copolymers. *Biomaterials*, 2004, 25, 4135–4148. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.11.033.
76. Chua P.-H., Neoh K.-G., Kang E.-T., et al. Surface functionalization of titanium with hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte multilayers and RGD for promoting osteoblast functions and inhibiting bacterial adhesion. *Biomaterials*, 2008, 29, 1412–1421. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.019.
77. Han A., Tsoi J.K.H., Rodrigues F.P., et al. Bacterial adhesion mechanisms on dental implant surfaces and the influencing factors. *Int. J. Adhes. Adhes.*, 2016, 69, 58–71. doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2016.03.022.
78. Zhao L., Chu P.K., Zhang Y., et al. Antibacterial coatings on titanium implants. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.*, 2009, 91(1), 470–480. doi: 10.1002/jbm.b.31463.
79. Godoy-Gallardo M., Mas-Moruno C., Yu K., et al. Antibacterial properties of hLfl-11 peptide onto titanium surfaces: a comparison study between silanization and surface initiated polymerization. *Biomacromolecules*, 2015, 16, 483–496. doi: 10.1021/bm501528x.
80. Yoshinari M., Kato T., Matsuzaka K., et al. Prevention of biofilm formation on titanium surfaces modified with conjugated molecules comprised of antimicrobial and titanium-binding peptides. *Biofouling*, 2010, 26, 103–110. doi: 10.1080/08927010903216572
81. Yucesoy D.T., Hnilova M., Boone K., et al. Chimeric peptides as implant functionalization agents for titanium alloy implants with antimicrobial properties. *JOM*, 2015, 67(4), 754–766. doi: 10.1007/s11837-015-1350-7.
82. Rams T.E., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin. Oral Implants Res.*, 2014, 25, 82–90. doi: 10.1111/clr.12160.
83. HeS., Zhou P., Wang L., et al. Antibiotic-decorated titanium with enhanced antibacterial activity through adhesive polydopamine for dental/bone implant. *J.R. Soc. Interface*, 2014, 11, 20140169. doi: 10.1098/rsif.2014.0169

84. Jin G., Cao H., Qiao Y., et al. Osteogenic activity and antibacterial effect of zinc ion implanted titanium. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2014, 117, 158–165. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.025
85. Rodríguez-Valencia C., López-Álvarez M., Cochón-Cores B., et al. Novel selenium-doped hydroxyapatite coatings for biomedical applications. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2013, 101, 853–861. doi: 10.1002/jbm.a.34387.
86. Shirai T., Shimizu T., Ohtani K., et al. Antibacterial iodine-supported titanium implants. *Acta Biomater.*, 2011, 7, 1928–1933. doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.036
87. Das K., Bose S., Bandyopadhyay A., et al. Surface coatings for improvement of bone cell materials and antimicrobial activities of Ti implants. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2008, 87, 455–460. doi: 10.1002/jbm.b.31125.
88. Huang J., Li X., Koller G.P., et al. Electrohydrodynamic deposition of nanotitanium doped hydroxyapatite coating for medical and dental applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2011, 22, 491–496. doi: 10.1002/jbm.a.31276.
89. Shtansky D.V., Gloushankova N.A., Sheveiko A.N., et al. Si-doped multifunctional bioactive nanostructured films. *Surf. Coat. Technol.*, 2010, 205, 728–739. doi: 10.1016/j.surfcoat.2010.07.063.
90. Noda I., Miyaji F., Ando Y., et al. Next generation antibacterial hydroxyapatite coating: antibacterial activity of Ag ions in serum. *Bioceram. Dev. Appl.*, 2011, 1, D101102. doi: 10.4303/bda/D101102
91. Qu J., Lu X., Li D., et al. Silver/hydroxyapatite composite coatings on porous titanium surfaces by sol-gel method. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2011, 97B, 40–48. doi: 10.1002/jbm.b.31784.
92. Unosson E., Rodriguez D., Welch K., et al. Reactive combinatorial synthesis and characterization of a gradient Ag–Ti oxide thin film with antibacterial properties. *Acta Biomater.*, 2015, 11, 503–510. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.048

## Surface Modification of Orthopedic Implants Based on Titanium Alloys

A.M. TSAREVA<sup>1\*</sup>, E.O. NASAKINA<sup>1</sup>, M.A. SEVOST'YANOV<sup>1</sup> and A.G. KOLMAKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Baykov Metallurgy and Materials Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, 101000, Russia

\*e-mail: a.m.tsareva@yandex.ru

Received March 23, 2020

Revised May 28, 2020

Accepted September 14, 2020

This review is devoted to modern technologies for various modifications of a surface of orthopedic implants made from titanium alloys. This approach will allow improving such characteristics of the implants as a corrosion resistance, biocompatibility and osteointegration. Modifications of titanium alloys with hydroxyapatite and calcium phosphate, multifunctional polymer or antibacterial coatings are considered. Analysis of the studies shows that the implant material can only provide a certain degree of biocompatibility and corrosion resistance, and that the nature and design of its surface have a strong influence on the body's response. Surface modification of implants is a good approach to overcome and solve various problems associated with the disadvantages of titanium alloys for orthopedic implants.

**Key words:** titanium alloys, orthopedic implant, functional coating, ceramic coating, polymer coating, antibacterial coating

**Funding**—The reported study was funded by RFBR, project No 19-18-50015.

**doi:** 10.21519/0234-2758-2020-36-5-31-40