

СПЛАВЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ НА ОСНОВЕ β -ТИТАНА

© 2020 г. **Б.Б. Страумал, А.С. Горнакова, А.Р. Кильмаметов, Е. Рабкин,
Н.Ю. Анисимова, М.В. Киселевский**

Институт физики твердого тела (ИФТТ) РАН, г. Черноголовка, Московская обл., Россия

Черноголовский научный центр (НЦЧ) РАН, г. Черноголовка, Московская обл., Россия

Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», г. Москва, Россия

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Россия

Израильский технологический институт «ТЕХНИОН», г. Хайфа, Израиль

Статья поступила в редакцию 20.04.20 г., доработана 30.05.20 г., подписана в печать 02.07.20 г.

Аннотация: Титановые сплавы используют в медицинских целях уже более 60 лет: при изготовлении искусственных сердечных клапанов, стентов кровеносных сосудов, эндопротезов костей и суставов (плечевых, коленных, тазобедренных, локтевых), для реконструкции ушных раковин, в лицевой хирургии, а также в качестве зубных имплантатов. В материалах первого поколения (таких как технически чистый титан или сплавы типа ВТ6) матрица состояла из фазы α -Ti или смеси α -Ti и β -Ti. К сожалению, имплантаты из материалов первого поколения требуют замены уже через 10–15 лет эксплуатации. Это происходит из-за деградации имплантатов и потери контакта с костью. В последнее время на смену этим материалам пришли β -Ti-сплавы. Материалы второго поколения позволяют исключить вредное влияние ионов алюминия и ванадия, выделяющихся при постепенной коррозии имплантата, а их модуль упругости ближе к значениям для живой кости, чем у α - и $\alpha + \beta$ -сплавов. К важным направлениям развития β -Ti-сплавов относится повышение их механической прочности, усталостной прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости. Возникают и развиваются новые методы получения и термо-механической обработки титановых сплавов, такие как аддитивные технологии или интенсивная пластическая деформация. Весьма успешно идет замена дорогих компонентов (таких как тантал, цирконий или ниобий) на более дешевые (например, хром и марганец). В результате характеристики титановых имплантатов постепенно все больше приближаются к свойствам человеческой кости, а срок их службы неуклонно возрастает. В связи с этим в настоящей работе проведен сравнительный анализ сплавов на основе β -титана для медицинских применений.

Ключевые слова: титановые сплавы, β -титан, эндопротезы, имплантаты, микроструктура, биосовместимость.

Страумал Б.Б. — докт. физ.-мат. наук, председатель НЦЧ РАН (142432, Московская обл., г. Черноголовка, ул. Лесная, 9); зав. лабораторией ИФТТ РАН (142432, Московская обл., г. Черноголовка, ул. Акад. Осипьяна, 2); профессор кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (119991, г. Москва, Ленинский пр-т, 4).
E-mail: straumal@issp.ac.ru.

Горнакова А.С. — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник ИФТТ РАН. E-mail: alenahas@issp.ac.ru.

Кильмаметов А.Р. — канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник НЦЧ РАН. E-mail: askar.kilmametov@kit.edu.

Рабкин Е. — канд. физ.-мат. наук, профессор Израильского технологического института «ТЕХНИОН» (32000, Израиль, г. Хайфа, Технион-сити). E-mail: erabkin@tx.technion.ac.il.

Анисимова Н.Ю. — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина (115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23).
E-mail: n_anisimova@list.ru.

Киселевский М.В. — докт. мед. наук, зав. лабораторией клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.
E-mail: kisele@inbox.ru.

Для цитирования: Страумал Б.Б., Горнакова А.С., Кильмаметов А.Р., Рабкин Е., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Сплавы для медицинских применений на основе β -титана. *Известия вузов. Цветная металлургия*. 2020. No. 6. С. 52–64.
DOI: [dx.doi.org/10.17073/0021-3438-2020-6-52-64](https://doi.org/10.17073/0021-3438-2020-6-52-64).

β -Ti-based alloys for medical applications

B.B. Straumal, A.S. Gornakova, A.R. Kilmametov, E. Rabkin, N.Yu. Anisimova, M.V. Kiselevsky

Institute of Solid State Physics of Russian Academy of Sciences (ISSP RAS), Chernogolovka, Moscow reg., Russia
Chernogolovka Scientific Centre of Russian Academy of Sciences (ChSC RAS), Chernogolovka, Moscow reg., Russia
National University of Science and Technology (NUST) «MISIS», Moscow, Russia
N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia
TECHNION-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Received 20.04.2020, revised 30.05.2020, accepted for publication 02.07.2020

Abstract: Titanium alloys have been used for medical purposes for over 60 years. They are used in the manufacture of artificial heart valves, stents of blood vessels, endoprostheses of bones and joints (shoulder, knee, hip, elbow), for auricle reconstruction, in facial surgery, and also as dental implants. In first-generation materials (such as commercially pure titanium or VT6 alloys), the matrix consisted of the α -Ti phase or α -Ti and β -Ti mixture. Unfortunately, implants made of first-generation materials require replacement after 10–15 years of usage. This is due to the degradation of implants and loss of contact with the bone. Recently, these materials have been replaced by β -Ti alloys. These second-generation materials make it possible to exclude the harmful effect of aluminum and vanadium ions released during the gradual implant corrosion, and their elastic modulus is closer to the values for living bone than those for α and $\alpha+\beta$ alloys. Important areas in the development of β -Ti alloys include increasing their mechanical strength, fatigue strength, corrosion resistance and biocompatibility. New methods for the production and thermo-mechanical processing of titanium alloys arise and develop such as additive technologies or severe plastic deformation. Expensive alloying elements (such as tantalum, zirconium or niobium) are quite successfully replaced with cheaper ones (for example, chromium and manganese). As a result, the properties of titanium implants are gradually getting closer to that of the human bone, and their service life is steadily increasing. Therefore, this paper describes a comparative analysis conducted in relation to β -titanium-based alloys for medical applications.

Keywords: titanium alloys, β -titanium, endoprostheses, implants, microstructure, biocompatibility.

Straumal B.B. – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Chair of Chernogolovka Scientific Centre of Russian Academy of Sciences (ChSC RAS) (142432, Russia, Moscow reg., Chernogolovka, Lesnaya str., 9); Head of the Laboratory of the Institute of Solid State Physics of Russian Academy of Sciences (ISSP RAS) (142432, Russia, Moscow reg., Chernogolovka, Acad. Osipyan str., 2); Professor of the Department of physical chemistry of National University of Science and Technology (NUST) «MISIS» (119049, Russia, Moscow, Leninskii pr., 4). E-mail: straumal@issp.ac.ru.

Gornakova A.S. – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior research scientist, ChSC RAS. E-mail: alenahas@issp.ac.ru.

Kilmametov A.R. – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior research scientist, ChSC RAS. E-mail: askar.kilmametov@kit.edu.

Rabkin E. – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Prof., TECHNION-Israel Institute of Technology (32000 Israel, Haifa, Technion-city). E-mail: erabkin@tx.technion.ac.il.

Anisimova N.Yu. – Cand. Sci. (Med.), Senior research scientist, Laboratory of cell immunity, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23). E-mail: n_anisimova@list.ru.

Kiselevsky M.V. – Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of cell immunity, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: kisele@inbox.ru.

For citation: *Straumal B.B., Gornakova A.S., Kilmametov A.R., Rabkin E., Anisimova N.Yu., Kiselevsky M.V.* β -Ti-based alloys for medical applications. *Izvestiya Vuzov. Tsvetnaya Metallurgiya (Izvestiya. Non-Ferrous Metallurgy)*. 2020. No. 6. P. 52–64 (In Russ.). DOI: [dx.doi.org/10.17073/0021-3438-2020-6-52-64](https://doi.org/10.17073/0021-3438-2020-6-52-64).

Введение

Материалы для реконструкции различных элементов человеческого организма в каком-то смысле известны с античных времен. Однако их широкое применение в медицине началось после Второй мировой войны. Они позволяют существенно улучшить качество и продолжительность жизни все более стареющего населения мира. В настоящее время их используют при изготовлении искусственных сердечных клапанов, стентов кровеносных сосудов, эндопротезов костей и суставов (плечевых, коленных, тазобедренных, локтевых),

для реконструкции ушных раковин, в лицевой хирургии, а также в качестве зубных имплантатов. К числу особенно востребованных можно отнести эндопротезы для замены позвонков, коленных и тазобедренных суставов.

Известно, что развитие дегенеративных заболеваний, таких как артрит, приводит к ухудшению механических свойств костей и суставов из-за чрезмерной нагрузки, а также из-за отсутствия или ухудшения обычных биологических процессов самовосстановления, сопровождаемая невыносимой

болью и снижением или потерей функции суставов. Не менее 90 % населения в возрасте старше 40 лет так или иначе страдают от подобных дегенеративных патологических изменений опорно-двигательного аппарата, а количество пожилых людей с данной патологией резко выросло в последние годы.

Искусственные биоматериалы позволяют в значительной степени расширить возможности терапии таких патологических состояний, как остеопороз, остеоартрит и травмы. Еще одну группу пациентов, у которых хирургическая замена имплантатами различных элементов скелета является высококостребованной задачей, составляют онкологические больные с патологией костной ткани, развившейся как следствие первичных новообразований или метастазов.

Выбор биоматериалов, как и конструкция изделий из них, прежде всего зависят от области медицинского применения разрабатываемого изделия и индивидуальных особенностей пациента. Разработка новых материалов — это междисциплинарная задача. Она, как правило, требует сотрудничества между материаловедами, инженерами, конструкторами биомедицинских изделий, специалистами в области биоинженерии и клеточных технологий, а также клинической медицины. Для того чтобы медицинский имплантат служил долго и не вызывал отторжения [1–3], он должен обладать целым рядом важных характеристик, таких как требуемые механические свойства, биосовместимость [4], высокая устойчивость к коррозии и истиранию [5], а также способностью интегрироваться в ткани организма человека или животного и не вызывать аллергических реакций [6].

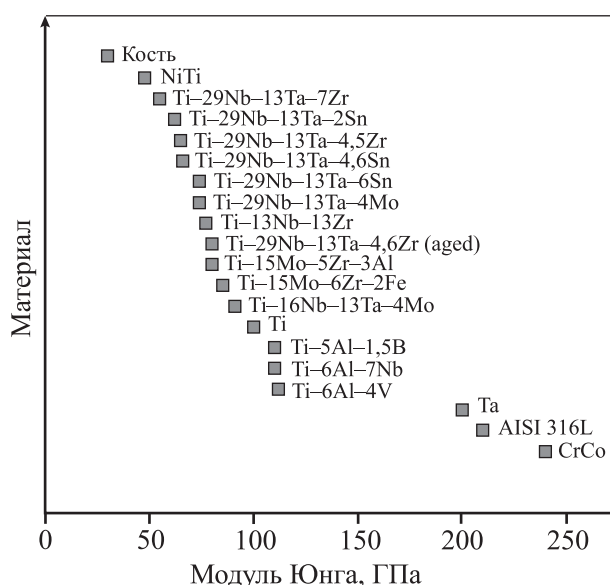
Цель настоящей работы состояла в сравнительном анализе сплавов для медицинских применений на основе β -титана.

Преимущества титановых сплавов

В настоящее время для разработки хирургических имплантатов из металлических сплавов используют хромоникелевую нержавеющую сталь (316LSS или 1X18H10T), сплавы кобальта с хромом, а также титан и его сплавы [7–14]. Было, однако, обнаружено, что такие элементы, как никель, кобальт и хром, постепенно выделяются из имплантатов, изготовленных из нержавеющей стали и сплавов кобальта с хромом, за счет коррозии в жидкостях человеческого организма, оказывая на него токсическое влияние [15].

Кроме того, как хромоникелевая нержавеющая сталь, так и сплавы хром—кобальт обладают намного более высоким модулем упругости по сравнению с костью (см. рисунок). Это приводит к неудовлетворительной передаче механических напряжений от протеза на кость и, как следствие, к резорбции кости и отделению имплантата от костей скелета после нескольких лет эксплуатации. Немалой проблемой является и усталостное разрушение (например, у протезов тазобедренного сустава, которые в процессе эксплуатации в течение многих лет претерпевают многочисленные циклы нагрузки и разгрузки) [16].

В настоящее время наилучшими материалами для протезирования в клинической практике признаны сплавы на основе титана. Это связано с уникальной комбинацией свойств титана и его сплавов, таких как высокая прочность, низкая плотность (а значит, и высокая удельная прочность), хорошая коррозионная стойкость, инертность к биологическому окружению (т.е. к окружающим имплантат тканям), повышенная биосовместимость, низкий модуль упругости и высокая способность соединяться с костями и другими тканями [7–14, 17, 18]. Так, например, модуль упругости титановых сплавов находится в интервале от 110 до 55 ГПа, в то время как у хромоникелевых нержавеющих сталей он равен 210 ГПа,



Модуль упругости биомедицинских сплавов в сравнении с натуральной костью
Elastic modulus of biomedical alloys in comparison with the natural bone

а у хром-кобальтового сплава — 240 ГПа (см. рисунок). Иными словами, это очень привлекательное свойство титановых сплавов.

Первые попытки использовать титан для изготовления протезов костей были сделаны в конце 1930-х годов. Тогда было обнаружено, что титан подходит для замены бедренных костей у кошек наряду с другими материалами, такими как нержавеющая сталь или виталлий (сплав кобальта, хрома и молибдена). Сейчас для изготовления имплантатов чаще всего используют титан коммерческой чистоты и сплав ВТ6 (называемый также Ti—6Al—4V ELI или Ti64). Хотя сплав ВТ6 первоначально был разработан для применения в авиации, его высокая коррозионная стойкость и биосовместимость позволили ему занять важное место и в биомедицинской промышленности.

Кроме изготовления имплантатов сплавы титана широко используют и для других медицинских изделий, таких как инвалидные коляски и съемные протезы конечностей. Широта спектра применения титановых сплавов в медицине поистине удивительна. Среди них зубные имплантаты и эндопротезы для лицевой хирургии, тазобедренных суставов, коленей, плечевых суставов, позвоночника, локтевых суставов и запястий, элементы остеосинтеза для фиксации костей (штифты, винты, пластины), корпуса для водителей сердечного ритма и искусственные сердечные клапаны, хирургические инструменты и детали высокоскоростных центрифуг для сепарации компонентов крови [19—21].

Хотя технически чистый титан и его сплавы типа ВТ6 приобрели превосходную репутацию за счет своей высокой коррозионной стойкости и биосовместимости, долгосрочная эксплуатация имплантатов и протезов из этих материалов вызывает определенные опасения из-за постепенного высвобождения ионов алюминия и ванадия. Так, было обнаружено, что высвобождение ионов алюминия и ванадия из сплава ВТ6 может стать причиной долгосрочных проблем со здоровьем, стимулируя развитие, например, болезни Альцгеймера, невропатии и остеопороза (системное заболевание, связанное с размягчением костей из-за недостаточной минерализации костной ткани) [22].

Кроме того, ванадий весьма токсичен как в элементном состоянии, так и в виде оксида V_2O_5 , который присутствует на поверхности изделий из сплава ВТ6 [23, 24]. Следует учесть, что титан обладает невысокой сдвиговой прочностью, что делает

его не слишком желательным для изготовления винтов, пластинок и других подобных фиксирующих деталей для остеосинтеза. Кроме того, титановые изделия быстро изнашиваются, если они трутся друг о друга или о другие металлические детали [25]. Эксплуатация титановых сплавов с высоким коэффициентом трения может приводить к образованию продуктов износа (мелких металлических частиц или опилок), которые, в свою очередь, вызывают воспалительную реакцию, боль и расшатывание имплантатов из-за остеолита [26].

Перечисленные недостатки биомедицинских материалов первого поколения привели к тому, что срок службы изготовленных из них имплантатов был ограничен 10—15 годами.

Это обстоятельство подтолкнуло разработчиков подобных материалов к созданию новых сплавов для протезов, которые бы были ближе по свойствам к человеческой кости. В результате были созданы новые сплавы на основе β -титана с низким модулем упругости, которые содержат только совместимые с человеческим организмом легирующие добавки и обладают модулем упругости, близким к таковому кости.

Фазовый состав титановых сплавов

Механические свойства материала, а также его износ- и коррозионная стойкость в значительной степени определяются его микроструктурой. В этом смысле титановые сплавы очень привлекательны, поскольку, изменяя состав этого материала и условия термомеханической обработки, можно получить широкий спектр различных микроструктур. Титан имеет две аллотропные модификации: при низких температурах существует α -титан с плотноупакованной гексагональной структурой, а выше 883 °С — β -титан с объемно-центрированной кубической структурой.

Температура α — β -превращения в титановых сплавах зависит от природы легирующих элементов. Те из них, которые стабилизируют α -титан (алюминий, кислород, азот и т.д.), называются « α -стабилизаторами». Добавление этих элементов к титану увеличивает температуру β -транзуса (т.е. температуру перехода из α + β -области фазовой диаграммы в β -область). Элементы, которые стабилизируют β -фазу, называют « β -стабилизаторами» (это ванадий, молибден, ниобий, железо, хром и т.д.). Их добавки к титану, наоборот, понижают

температуру β -транзуса. При достаточно быстром охлаждении β -фаза может оставаться метастабильной при комнатной температуре и существовать в сплавах неограниченно длительное время.

В соответствии с содержанием различных фаз сплавы титана разделяют на 3 основных класса: α , $\alpha+\beta$ и β . Кроме α - и β -фаз в титане существует ω -фаза высокого давления, которая может возникать в качестве метастабильной уже при небольших [27–29] деформациях титановых сплавов и тоже оставаться в качестве метастабильной при атмосферном давлении и температуре, близкой к комнатной. Особенно ярко формирование ω -фазы проявляется при больших сдвиговых деформациях и высоком давлении [30–33].

Переход от α - и $\alpha+\beta$ - к β -титановым сплавам

Сплав ВТ6 по-прежнему остается наиболее широко используемым титановым биомедицинским материалом. Как правило, он поставляется в отожженном $\alpha+\beta$ -состоянии. К сожалению, $\alpha+\beta$ -титановые сплавы, обладая высоким модулем упругости, часто приводят к резорбции кости, контактирующей с протезом, что дестабилизирует область консолидации имплантата, ухудшая его фиксацию к кости. Поэтому большое внимание привлекают однофазные сплавы с низким модулем упругости и β -микроструктурой, которые получают быстрым охлаждением от высоких температур.

Было теоретически предсказано, что неодим, цирконий, молибден и тантал являются наиболее подходящими легирующими элементами, при добавлении которых понижается модуль упругости β -титана без потери прочности сплава [34, 35]. Также было показано, что небольшие добавки этих металлов к титану уменьшают модуль упругости. Если же увеличивать концентрацию этих легирующих элементов, то модуль упругости будет возрастать из-за образования ω -фазы и выделения частиц α -фазы при старении [36, 37]. Важнейшим свойством указанных элементов является их низкая токсичность, что делает их более привлекательными для изготовления имплантатов [38].

Основываясь на этих соображениях, металловеды разработали целый ряд биомедицинских титановых сплавов, содержащих титан, ниобий, тантал и цирконий. Среди них были основательно изучены такие сплавы, как Ti–29Nb–13Ta–4,6Zr и Ti–35Nb–7Zr–5Ta [39–41].

Особенности поведения многокомпонентных сплавов β -титана

Метастабильные сплавы β -титана, разработанные в последнее время, включают Ti–Mo–6Zr–2Fe (TMZF), Ti–15Mo–5Zr–Al, Ti–15Mo–3Nb–3O, TIMETAL 21SRx и Ti–13Nb–13Zr [42–45]. Кроме ниобия, тантала и циркония в качестве легирующих элементов биосовместимых титановых сплавов стали применять молибден, олово и гафний [46]. Не так давно для снижения стоимости медицинских Ti-сплавов стали использовать и такие недорогие легирующие элементы, как хром и марганец [46].

В настоящее время продолжают интенсивные исследования β -титановых сплавов, которые позволят разобраться во влиянии легирующих элементов, параметров механической обработки и режимов термической обработки на фазовые превращения, формирование микроструктуры, величину модуля упругости и деформационное поведение этих материалов. Оптимальный химический состав титановых сплавов подбирают не только экспериментально, но и с помощью теоретических исследований с использованием, например, метода молекулярных орбиталей [46, 47] или первопринципных расчетов [48]. Так, сплав Ti–29Nb–13Ta–4,6Zr, обычно называемый TNTZ, был разработан с помощью метода дизайна сплавов по концентрации d -электронов [47]. Основной целью всех этих исследований было создание биомедицинских сплавов с требуемыми механическими свойствами, способных к длительной эксплуатации в качестве имплантатов и протезов костей.

Впоследствии были разработаны β -титановые сплавы с низким и переменным модулем Юнга, такие как Ti–12Cr и Ti–11Cr–0,2O. Они используются, в частности, при изготовлении стержней для фиксации элементов позвоночника [49, 50]. β -титановые сплавы с низким модулем Юнга и большим содержанием циркония, такие как Ti–30Zr–7Mo [51], Ti–30Zr–5Cr [52] и Ti–30Zr–3Cr–3Mo [52], были созданы для изготовления удаляемых имплантатов. Титановые сплавы с содержанием циркония выше 25 мас.% препятствуют образованию фосфата кальция на поверхности [53]. Это означает, что адгезия таких сплавов к кости невелика, что облегчает удаление временных титановых имплантатов после того, как они обеспечат срастание костей и необходимость в них исчезнет (например, для фиксации обломков костей лицевого скелета).

Для использования в качестве временных имплантатов применяют также другие сплавы титана с цирконием, например Ti—Zr—Nb [54], Ti—Zr—Nb—Ta [55] и Ti—Zr—Al—V [56]. Модуль Юнга β -титановых сплавов Ti—30Zr—7Mo, Ti—30Zr—5Cr и Ti—30Zr—3Cr—3Mo можно изменять в широких пределах. Эти материалы в основном востребованы в качестве стержней для проведения хирургических операций на позвоночнике.

Перечисленные выше β -титановые сплавы с низким модулем Юнга, имеющие применение в медицине (не считая Ti—Cr-сплавов), содержат большое количество дорогих легирующих элементов, таких как ниобий, тантал, молибден и цирконий. Поэтому возникла необходимость в создании титановых сплавов с низким модулем Юнга и дешевыми легирующими добавками. В соответствии с этими требованиями были созданы сплавы Ti—Mn [57], Ti—Mn—Fe [58], Ti—Mn—Mo [59] и Ti—Mn—Al [60]. К подобным недорогим материалам относятся и Ti—10Cr—Al [61], Ti—Cr—Al [62], Ti—Sn—Cr [63], Ti—Cr—Sn—Zr [64, 65] и Ti—12Cr [66], которые содержат высокие концентрации дешевых элементов, таких как марганец, хром и олово. Недавно был разработан метод получения градиентных имплантатов с переменной концентрацией хрома (и варьруемыми механическими свойствами) методами аддитивных технологий (послойного лазерного наплавления) [67].

На базе многокомпонентных сплавов Ti—Nb—Ta—Zr—Mo и Co—Cr—Mo были разработаны высокоэнтропийные¹ биосовместимые материалы [68]. Они позволяют преодолеть ограничение классических металлических биоматериалов в одновременном повышении механической твердости и биосовместимости. Эти составы показывают более высокую биосовместимость по сравнению с титаном коммерческой частоты и пригодны для применения в качестве ортопедических имплантатов с разнообразными функциями [68].

Обычно β -титановые сплавы подвергают отжигу в β -области для образования твердого раствора на основе β -фазы, а затем — старению для распада метастабильных фаз и достижения высокой прочности. Правильная термическая обработка позволяет получать целый ряд разнообразных структур

в β -титановых сплавах, в частности, весьма привлекательна по свойствам равноосная (в отличие от ламеллярной) зеренная структура. Было обнаружено, что она обладает наилучшей комбинацией механических свойств в α + β -сплавах.

Важно отметить, что термомеханическая обработка биомедицинских титановых сплавов долгое время не привлекала внимание исследователей. Первая работа по влиянию термомеханической обработки на формирование равноосной структуры в сплаве Ti—13Nb—13Zr была выполнена только в 2001 г. [69]. В ней авторами также было исследовано образование равноосной зеренной структуры в двух других β -титановых сплавах Ti—13Nb—20Zr и Ti—20Nb—20Zr. Выбор подходящего «окна» для их термической обработки позволил получить мелкие равноосные зерна, в то время как в сплаве Ti—13Nb—13Zr в таких же условиях возникает смесь крупных равноосных и удлиненных зерен. Присутствие ниобия в этих сплавах позволило обрабатывать их при невысоких температурах, что, в свою очередь, привело к формированию структуры из мелких равноосных зерен [69, 70]. Концентрации легирующих элементов были при этом выбраны так, чтобы они не превышали 20 мас.%, поскольку дальнейшее их увеличение может привести к образованию ω -фазы, что повышает прочность и модуль упругости сплава.

Модуль упругости β -титановых сплавов зависит от количества β -фазы, присутствующей в микроструктуре. Старение β -титановых сплавов приводит к увеличению твердости и модуля упругости из-за выделения мелких частиц α -фазы, однако их наличие не всегда приводит к росту этих показателей, которые зависят как от происхождения α -фазы, так и от других параметров микроструктуры. Так, например, старение сплава Ti—34Nb—9Zr—8Ta (TNZT) приводит к понижению прочности и модуля упругости. Это объяснялось растворением упорядоченной B2-фазы [22]. После гомогенизации фаза B2 обладает более высокой твердостью, чем после старения.

В отличие от TNZT в сплаве Ti—29Nb—13Ta—4,6Zr как прочность, так и модуль упругости возрастают при старении. Это происходит из-за выделения мелких частиц α -фазы из ω -фазы в β -матрице. Интересно отметить, что в случае сплава Ti—15—Mo прочность падает, а модуль упругости растет [22], причем понижение прочности связано с тем, что в этом материале отсутствуют нанометровые частицы выделений ω -фазы при старении,

¹ Высокоэнтропийными называют многокомпонентные сплавы без главного компонента, в которых концентрации различных металлов сравнимы между собой.

а рост модуля упругости объясняется большой объемной долей мелких частиц α -фазы.

Интересные возможности для модификации микроструктуры β -титановых сплавов открывают явления так называемого смачивания границ зерен прослойками второй твердой фазы [71–74]. В сплавах на основе титана это явление наблюдается, как правило, в двухфазной $\alpha+\beta$ -области фазовой диаграммы [71, 75–79]. При высокой температуре α -фаза практически полностью смачивает все границы зерен в β -фазе, образуя так называемые оторочки, а при понижении температуры доля границ в β -фазе, полностью смоченных прослойками α -фазы, постепенно понижается [75–79].

Усталостная прочность

Модуль Юнга у β -титановых сплавов, как правило, достигает минимальных значений, если они содержат только β -фазу. Этого можно добиться, отжигая сплав в области β -твердого раствора с последующим быстрым охлаждением от температуры, лежащей выше превращения в β -фазу (она еще называется «температурой β -транзуса»). Статическая прочность на растяжение и динамическая (усталостная) прочность β -титановых сплавов с низким модулем Юнга и однофазной β -структурой, как правило, невелики. Поэтому возникает потребность в их увеличении при сохранении низких значений модуля Юнга и достаточной пластичности.

Статическую прочность β -титановых сплавов, отожженных выше линии транзуса, можно улучшить с помощью процессов холодной деформации, к которым относятся, в частности, интенсивная холодная прокатка [80], ковка [81], обжатие [81] и интенсивная пластическая деформация (ИПД), включая кручение под высоким давлением (КВД) [82]. Эти виды обработки не увеличивают модуль Юнга и позволяют сохранить хорошую пластичность. Однако с помощью методов интенсивной холодной механической обработки не удается улучшить усталостную прочность без увеличения модуля Юнга [83]. Поэтому, чтобы улучшить динамическую (усталостную) прочность β -титановых сплавов для медицинского применения (типа TNTZ), необходимо ввести в β -матрицу достаточное количество вторичных фаз, таких как α и ω . Выделения частиц этих фаз можно достичь с помощью подходящей термической или термомеханической обработки, а также путем добавочного

старения сразу после холодной механической обработки [84]. Можно также добавлять в сплав керамические частицы диборида титана или оксида иттрия [85], хотя это увеличивает модуль Юнга.

С другой стороны, можно добиться упрочнения твердого раствора, используя легкие, недорогие и безвредные междоузельные легирующие элементы, такие как кислород. Легирование кислородом может увеличить как усталостную прочность, так и прочность на растяжение сплава TNTZ. Максимального количества циклов усталостного нагружения до разрушения сплава TNTZ, легированного кислородом, можно достичь в интервале его концентраций от 0,16 до 0,7 мас.% [86]. Усталостная прочность сплава TNTZ возрастает с увеличением концентрации кислорода, так как происходит образование мартенситной фазы, вызванное деформацией, причем толщина мартенситных пластин уменьшается с ростом концентрации кислорода:

Концентрация кислорода, мас.% 0,1 0,5 0,7

Толщина мартенситных пластин, нм 240 90 30

Таким образом, добавка кислорода приводит к упрочнению материала за счет измельчения зерен и твердорастворного упрочнения. В свою очередь, это влечет за собой рост усталостной прочности сплава TNTZ. Более того, наблюдается оптимальный баланс между прочностью на растяжение и удлинением даже при высокой концентрации кислорода 0,7 мас.% [87, 88]:

Концентрация кислорода, мас.% 0 (BT6*) 0,1 0,3 0,5 0,7

Модуль Юнга, ГПа 105 58 63 68 75

Максимальная прочность на растяжение, МПа 950 300 720 930 1050

Максимальное удлинение, % 15 26 12 14 18

* Приведено для сравнения.

Биосовместимость сплавов на основе β -титана *in vitro*

Активность человеческих остеобластов, которые культивировали на сплаве TNTZ, была изучена для его разных состояний [89]:

— после отжига в однофазной β -области (TNTZ_{СТ});

- после дополнительного старения, которое следовало за отжигом в однофазной области, когда сплав имеет крупнозеренную структуру (TNTZ_{AT});
- после дополнительной обработки с помощью кручения под высоким давлением (КВД), которое приводит к измельчению зерен (TNTZ_{АНРТ}).

Количество человеческих остеобластов, прикрепившихся к сплавам TNTZ_{СТ}, TNTZ_{AT}, TNTZ_{АНРТ} и ВТ6 после 6 ч инкубации при температуре 24 °С, приведено ниже [89]:

Подложка	TNTZ _{СТ}	TNTZ _{AT}	TNTZ _{АНРТ}	ВТ6
Количество клеток	10500	10900	17500	11000

Видно, что среди изученных подложек количество прикрепившихся человеческих остеобластов было наибольшим для сплава TNTZ_{АНРТ}. Статистически значимой разницы в количестве прикрепившихся клеток на остальных подложках не наблюдалось.

Также была изучена жизнеспособность клеток на подложках из β-титановых сплавов Ti—12Cr и Ti—Mn с низкими модулями Юнга [90]. Ниже приведены значения плотности живых клеток МСЗЕЗ-Е1 (их количество на 1 мм²), которые культивировались на этих подложках в течение 86400 с [90]:

Подложка	Нерж. сталь 316L	ВТ6	TNTZ	Ti—12Cr
Количество клеток/мм ²	110±10	140±20	170±30	190±10

Выше всех плотность прикрепившихся клеток на подложке Ti—12Cr. Она существенно превышала показатели нержавеющей стали и сплава ВТ6, будучи сходной с аналогичной характеристикой сплава TNTZ.

Далее была исследована цитотоксичность на подложках из титана технической чистоты, сплава Ti—(6÷18)Mn, технически чистого марганца и сплава ВТ6. В качестве контроля использовали подложку из полистирола (PS). Клетки МСЗТЗ-Е1 инкубировали 24 ч. После подсчета отношения живых клеток на поверхности тестируемых материалов к контролю не было обнаружено существенных различий в цитотоксичности между образцами Ti—(6÷18)Mn и другими сплавами [91]:

PS.....	1,21
Техн. чистый титан.....	0,94
Ti—6Mn.....	0,80
Ti—9Mn.....	0,83
Ti—13Mn	0,88
Ti—18Mn	0,80
Техн. чистый марганец.....	0,75
ВТ6	1,0

Таким образом, значения цитотоксичности сплавов Ti—(6÷18)Mn сравнимы с таковыми для титана и сплава ВТ6 (хотя для обр. Ti—18мас.%Mn они ниже величин для технически чистого титана и сплава ВТ6). Значение цитотоксичности для сплава технически чистого марганца было намного меньше, чем у технически чистого титана и сплава ВТ6.

Биосовместимость *in vivo*

Испытания *in vivo* эндопротеза головки бедренной кости, изготовленной из сплава TNTZ, были проведены на овцах породы суффолк [92]. Этот эндопротез был имплантирован животному с помощью запрессовки в остаток бедренной кости. К сожалению, подопытное животное умерло спустя 3 года после имплантации из-за травматического кровотечения и кишечной непроходимости. Эндопротез был извлечен при вскрытии животного и разрезан, чтобы изучить его состав и определить содержание металлических элементов в кости, окружающей протез. Была также измерена концентрация легирующих элементов титанового сплава в печени и почках, а также в мягких тканях животного.

Рентгеновские изображения протеза в бедренной кости, а также бедренной кости, разрезанной вокруг середины протеза, показали, что протез был конгруэнтен и хорошо зафиксирован в кости, т.е. эндопротезирование было успешным. Была измерена концентрация металлических элементов в печени и почках, а также в костной ткани, формирующей вертлужную впадину и кортикальный слой дистальной части бедренной кости. Если не считать титана и циркония, содержащихся в корме подопытного животного, никаких других посторонних металлических элементов в печени и почках овцы не обнаружено. Ниобий и тантал присутствовали во внутренней области кортикально-

го слоя бедренной кости. Предполагается, что выделение ионов металлов происходило в основном в области контакта кости подопытного животного с протезом.

Таким образом, протезирование экспериментальным изделием не привело к накоплению в печени и почках содержащихся в нем металлических элементов, оставив структуру этих органов без изменений. Результаты этих опытов *in vivo* доказали биосовместимость стержня, изготовленного из сплава Ti-12Mn с низким модулем Юнга. Более того, превосходная совместимость была также продемонстрирована в опытах по имплантации японским белым кроликам интрамедуллярных стержней и пластин для фиксации обломков костей на модели перелома берцовой кости [93].

Ниже приведены данные об относительной площади контакта с костью сплава Ti-12Mn и технически чистого титана спустя 12, 52 и 98 недель после их имплантации в мышелки бедренной кости японских белых кроликов [94]:

Продолжительность, недели.....	12	52	98
Ti-12Mn, %.....	11	28	30
Техн. чистый титан, %.....	12	33	31

Видно, что во всех трех случаях величина контакта с костью сплава Ti-12Mn была близка к значению для технически чистого титана. Следует, однако, отметить небольшое количество растворенных ионов марганца в поверхностном слое имплантатов из сплава Ti-12Mn в области контакта с костью. Полученные данные позволили доказать *in vivo* биосовместимость недорогих β -сплавов титана с марганцем в концентрации менее 12 мас. %.

Заключение

Разработка титановых сплавов, воспроизводящих свойства живой ткани, относится к числу наиболее интересных и востребованных задач современной науки и здравоохранения.

Титановые сплавы медицинского назначения на основе β -Ti все чаще приходят на смену сплавам первого поколения на основе α -Ti или смеси α + β -фаз, таким как технически чистый титан или сплавы типа ВТ6. Имплантаты из материалов первого поколения порой требуют замены уже через 10–15 лет эксплуатации, и из них постепенно поступают в организм ионы алюминия или ванадия.

У β -титановых сплавов модуль упругости ниже, чем у α - и α + β -сплавов, и он по этому показателю ближе к живой кости.

Создание новых β -титановых сплавов позволяет повысить механическую прочность, усталостную прочность, коррозионную стойкость и биосовместимость имплантатов. Возникают и развиваются новые методы получения и термомеханической обработки титановых сплавов, такие как аддитивные технологии или интенсивная пластическая деформация.

Дорогие компоненты сплавов β -титана, такие как тантал, цирконий или ниобий, шаг за шагом заменяют на все более дешевые (например, хром и марганец). В результате срок службы титановых имплантатов неуклонно возрастает, а их характеристики постепенно все больше приближаются к свойствам человеческой кости.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (грант 19-58-06002) и Министерство науки и технологии Израиля (грант 3-16534).

Funding: *The authors thank the Russian Foundation for Basic Research (Grant 19-58-06002) and Ministry of Science and Technology of Israel (Grant 3-16534).*

Литература/References

1. Kawahara H. Cytotoxicity of implantable metals and alloys. *Bull. Jpn. Inst. Met. Mater.* 1992. Vol. 31. P. 1033–1039.
2. Okazaki Y., Ito Y., Ito A., Tateishi T. Effect of alloying elements on mechanical properties of titanium alloys for medical implants. *J. Jpn. Inst. Met. Mater.* 1993. Vol. 57. P. 332–337.
3. Yamamoto A., Honma R., Sumita M. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998. Vol. 39. P. 331–340.
4. Yamamoto T. Patterns of osteogenesis in relation to various biomaterials. *J. Jpn. Soc. Biomater.* 1989. Vol. 7. P. 19–23.
5. Steinemann S.G. Corrosion of surgical implants—*In vivo* and *in vitro* tests. In: *Evaluation of Biomaterials* (Eds. Winter G.D., Leray J.L., de Groot K.). N.Y.: John Wiley and Sons, 1980. P. 1–34.
6. Niinomi M. Development of high biocompatible titanium alloys. *Func. Mater.* 2000. Vol. 20. P. 36–44.
7. Ильин А.А., Колачев Б.А., Польшкин И.С. Титановые сплавы. Состав, структура, свойства. М.: ВИЛС—МАТИ, 2009.

- Il'in A.A., Kolachev B.A., Pol'kin I.S.* Titanium alloys. Composition, structure, properties. Moscow: VILS—МАТИ, 2009 (In Russ.).
8. *Колачев Б.А.* Физическое металловедение титана. М.: Металлургия, 1976.
Kolachev B.A. Physical metallurgy of titanium. Moscow: Metallurgiya, 1976 (In Russ.).
 9. *Колачев Б.А., Елисеев Ю.С., Братухин А.Г., Талалаев В.Д.* Титановые сплавы в конструкциях и производстве авиадвигателей и авиационно-космической техники. М.: МАИ, 2001.
Kolachev B.A., Eliseev Yu.S., Bratukhin A.G., Talalaev V.D. Titanium alloys in the design and manufacture of aircraft engines and aerospace technology. Moscow: MAI, 2001 (In Russ.).
 10. *Колачев Б.А., Бецофен С.Я., Бунин Л.А., Володин В.А.* Физико-механические свойства легких конструкционных сплавов. М.: Металлургия, 1995.
Kolachev B.A., Betsofen S.Ya., Bunin L.A., Volodin V.A. Physical and mechanical properties of light structural alloys. Moscow: Metallurgiya, 1995 (In Russ.).
 11. *Колачев Б.А., Лясоцкая В.С.* Корреляция между диаграммами изотермических и анизотермических превращений и фазовыми диаграммами состояния для упрочненных титановых сплавов. *Металловедение и термическая обработка металлов*. 2003. No. 4. С. 3—9.
Kolachev B.A., Lyasotskaya V.S. Correlation between diagrams of isothermal and anisothermal transformations and phase composition diagram of hardened titanium alloys. *Metal Sci. Heat Treatment*. 2003. Vol. 45. P. 119—126.
 12. *Егорова Ю.Б., Ильин А.А., Колачев Б.А., Носов В.К., Мамонов А.М.* Влияние структуры на обрабатываемость резанием титановых сплавов *Металловедение и термическая обработка металлов*. 2003. No. 4. С. 16—21.
Egorova Yu.B., Il'in A.A., Kolachev B.A., Nosov V.K., Matonov A.M. Effect of the structure on the cutability of titanium alloys. *Metal Sci. Heat Treatment*. 2003. Vol. 45. P. 134—139.
 13. *Колачев Б.А., Вейцман М.Г., Гуськова Л.Н.* Структура и механические свойства отожженных $\alpha+\beta$ -титановых сплавов *Металловедение и термическая обработка металлов*. 1983. No. 8. С. 54—57.
Kolachev B.A., Veitsman M.G., Gus'kova L.N. Structure and mechanical properties of annealed $\alpha+\beta$ titanium alloys. *Metal Sci. Heat Treatment*. 1983. Vol. 25. P. 626—631.
 14. *Фишгойт А.В., Майстров В.М., Ильин А.А., Розанов М.А.* Взаимодействие коротких трещин со структурой металлов. *Физико-химическая механика материалов*. 1989. No. 6. С. 24—27.
Fishgoit A.V., Maistrov V.M., Rozanov M.A. Interaction of short cracks with the structure of metals. *Sov. Mater. Sci*. 1988. Vol. 24. P. 247—251.
 15. *Okazaki Y., Gotoh E.* Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials*. 2005. Vol. 26. P. 11—21.
 16. *Teoh S.H.* Fatigue of biomaterials: A review. *Int. J. Fatigue*. 2000. Vol. 22. P. 825—837.
 17. *Niinomi M.* Deformation of NiTiCu shape memory single crystals in compression. *Met. Mater. Trans. A*. 2001. Vol. 32. P. 477—486.
 18. *Niinomi M.* Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater. Sci. Eng. A*. 1998. Vol. 243. P. 231—236.
 19. *Machara K., Doi K., Matsushita T., Susaki Y.* Application of vanadium-free titanium alloys to artificial hip joints. *Mater. Trans*. 2002. Vol. 43. P. 2936—2942.
 20. *Boehlert C., Niinomi M., Ikedu M.* Improvement in fatigue characteristics of newly developed beta type titanium alloy for biomedical applications by thermo-mechanical treatments. *Mater. Sci. Eng. C*. 2005. Vol. 25. P. 247—252.
 21. *Kirby R.S., Heard S.R., Miller P., Eardley I., Holmes S., Vale J., Liu B.S.* Use of the ASI titanium stent in the management of bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol*. 1992. Vol. 148. P. 1195—1197.
 22. *Nag S., Banerjee R., Fraser H.L.* Microstructural evolution and strengthening mechanisms in Ti—Nb—Zr—Ta, Ti—Mo—Zr—Fe and Ti—15Mo biocompatible alloys. *Mater. Sci. Eng. C*. 2005. Vol. 25. P. 357—362.
 23. *Wapner K.L.* Implications of metallic corrosion in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1991. Vol. 271. P. 12—20.
 24. *Eisenbarth E., Velten D., Müller M., Thull R., Breme J.* Biocompatibility of beta-stabilizing elements of titanium alloys. *Biomaterials*. 2004. Vol. 25. P. 5705—5713.
 25. *Miller P.D., Holladay J.W.* Friction and wear properties of titanium. *Wear*. 1958/59. Vol. 2. P. 133—140.
 26. *Liang Jr. P.G., Ferguson Jr. E.S., Hodge E.S.* Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. *J. Biomed. Mater. Res*. 1967. Vol. 1. P. 135—149.
 27. *Kuan T.S., Ahrens R.R., Sass S.L.* The stress-induced omega phase transformation in Ti—V alloys. *Metall. Trans. A*. 1975. Vol. 6. P. 1767—1774.
 28. *Zhao X.F., Niinomi M., Nakai M., Hieda J., Ishimoto T., Nakano T.* Optimization of Cr content of metastable β -type Ti—Cr alloys with changeable Young's modulus for spinal fixation applications. *Acta Biomater*. 2012. Vol. 8. P. 2392—2400.
 29. *Zhao X.L., Niinomi M., Nakai M.* Relationship between various deformation-induced products and mechanical properties in metastable Ti—30Zr—Mo alloys for

- biomedical applications. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2011. Vol. 4. P. 2009—2016.
30. Kilmametov A., Ivanisenko Yu., Mazilkin A.A., Straumal B.B., Gornakova A.S., Fabrichnaya O.B., Kriegel M.J., Rafaja D., Hahn H. The $\alpha \rightarrow \omega$ and $\beta \rightarrow \omega$ phase transformations in Ti—Fe alloys under high-pressure torsion. *Acta Mater.* 2018. Vol. 144. P. 337—351.
 31. Straumal B.B., Kilmametov A.R., Ivanisenko Yu., Gornakova A.S., Mazilkin A.A., Kriegel M.J., Fabrichnaya O.B., Baratzky B., Hahn H. Phase transformations in Ti—Fe alloys induced by high pressure torsion. *Adv. Eng. Mater.* 2015. Vol. 17. P. 1835—1841.
 32. Kriegel M.J., Kilmametov A., Klemm V., Schimpf C., Straumal B.B., Gornakova A.S., Ivanisenko Yu., Fabrichnaya O., Hahn H., Rafaja D. Thermal stability of athermal ω -Ti(Fe) produced upon quenching of β -Ti(Fe). *Adv. Eng. Mater.* 2019. Vol. 21. No. 1800158.
 33. Kilmametov A.R., Ivanisenko Yu., Straumal B.B., Gornakova A.S., Mazilkin A.A., Hahn H. The $\alpha \rightarrow \omega$ transformation in titanium-cobalt alloys under high-pressure torsion. *Metals*. 2018. Vol. 8. P. 1—12.
 34. Song Y., Xu D.S., Yang R., Li D., Wu W.T., Guo Z.X. Theoretical study of the effects of alloying elements on the strength and modulus of β -type bio-titanium alloys. *Mater. Sci. Eng. A*. 1999. Vol. 260. P. 269—274.
 35. Niinomi M., Nakai M., Hieda J. Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta Biomater.* 2012. Vol. 8. P. 3888—3903.
 36. Sakaguchi N., Niinomi M., Akahori T., Takeda J., Toda H. Relationships between tensile deformation behavior and microstructure in Ti—Nb—Ta—Zr system alloys. *Mater. Sci. Eng. C*. 2005. Vol. 25. P. 363—369.
 37. Hanada S., Ozaki T., Watanabe T.S., Yoshimi K., Abumiya T. Composition dependence of Young's modulus in beta titanium binary alloys. *Mater. Sci. Forum.* 2003. Vol. 426—432. P. 3103—3108.
 38. Li S.J., Yang R., Li S., Hao Y.L., Cui Y.Y., Niinomi M., Guo Z.X. Wear characteristics of Ti—Nb—Ta—Zr and Ti—6Al—4V alloys for biomedical applications. *Wear*. 2004. Vol. 257. P. 869—876.
 39. Long M., Rack H.J. Titanium alloys in total joint replacement — a materials science perspective. *Biomaterials*. 1998. Vol. 19. P. 1621—1639.
 40. Tang X., Ahmed T., Rack H.J. Phase transformations in Ti—Nb—Ta and Ti—Nb—Ta—Zr alloys. *J. Mater. Sci.* 2000. Vol. 35. P. 1805—1811.
 41. Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater. Sci. Eng. A*. 1998. Vol. 243. P. 231—236.
 42. Wang K., Gustavson L., Dumbleton J. The characterization of Ti—12Mo—6Zr—2Fe. A new biocompatible titanium alloy developed for surgical implants. In: *Beta titanium in the 1990s*. Warrendale, Pennsylvania. The Mineral, Metals and Materials Society. 1993. P. 2697—2704.
 43. Steinemann S.G., Mausli P.A., Szmukler-Moncler S., Semlitsch M., Pohler O., Hintermann H.E. Beta-titanium alloy for surgical implants. In: *Beta titanium in the 1990s*. Warrendale, Pennsylvania. The Mineral, Metals and Materials Society. 1993. P. 2689—2696.
 44. Fanning J.C. TIMETAL21SRx. In: *Titanium 95'. Science and Technology*. 1996. P. 1800—1807.
 45. Mishra A.K., Davidson J.A., Kovacs P., Poggie R.A. Ti—13Nb—13Zr: A new low modulus, high strength, corrosion resistant near-beta alloy for orthopaedic implants. In: *Beta titanium in the 1990s*. Warrendale, Pennsylvania. The Mineral, Metals and Materials Society. 1993. P. 61—66.
 46. Morinaga M., Yukawa N., Maya T., Sone K., Adachi H. Theoretical design of titanium alloys. In: *Proc. 6-th World Conf. on Titanium*. Société Française de Métallurgie, 1988. P. 1601—1606.
 47. Kuroda D., Niinomi M., Morinaga M., Kato Y., Yashiro T. Design and mechanical properties of new beta-type titanium alloys for implant materials. *Mater. Sci. Eng. A*. 1998. Vol. 243. P. 244—249.
 48. Song Y., Yang R., Lia D., Hub Z., Guo Z. Calculation of bulk modulus of titanium alloys by first principles electronic structure theory. *J. Comput.-Aid. Mater. Des.* 1999. Vol. 6. P. 355—362.
 49. Zhao X.F., Niinomi M., Nakai M., Hieda J. Optimization of Cr content of metastable β -type Ti—Cr alloys with changeable Young's modulus for spinal fixation applications. *Acta Biomater.* 2012. Vol. 8. P. 2392—2400.
 50. Liu H.H., Niinomi M., Nakai M., Hieda J., Cho K. Deformation-induced changeable Young's modulus with high strength in β -type Ti—Cr—O alloys for spinal fixture. *J. Mech. Behav. Biomed.* 2014. Vol. 30. P. 205—213.
 51. Zhao X.L., Niinomi M., Nakai M., Ishimoto T., Nakano T. Development of high Zr-containing Ti-based alloys with low Young's modulus for use in removable implants. *Mater. Sci. Eng. C*. 2011. Vol. 31. P. 1436—1444.
 52. Zhao X.L., Niinomi M., Nakai M., Miyamoto G., Furuhashi T. Microstructures and mechanical properties of metastable Ti—30Zr—(Cr, Mo) alloys with changeable Young's modulus for spinal fixation applications. *Acta Biomater.* 2011. Vol. 7. P. 3230—3236.
 53. Kobayashi E., Matsumoto S., Doi H., Yoneyama T., Hamanaka H. Mechanical-properties of the binary titanium-zirconium alloys and their potential for biomedical materials. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995. Vol. 29. P. 943—950.
 54. Takahashi M., Kobayashi E., Doi H., Yoneyama T., Hamanaka H. Phase stability and mechanical properties

- of biomedical β -type titanium-zirconium based alloys containing niobium. *J. Jpn. Inst. Metals*. 2000. Vol. 64. P. 1120–1126.
55. Yang G.J., Zhang T. Phase transformation and mechanical properties of the $\text{Ti}_{50}\text{Zr}_{30}\text{Nb}_{10}\text{Ta}_{10}$ alloy with low modulus and biocompatible. *J. Alloys Compd.* 2005. Vol. 392. P. 291–294.
56. Kobayashi E., Doi H., Yoneyama T., Hamanaka H., Matsu-moto S., Kudaka K. Evaluation of mechanical properties of dental-cast Ti–Zr based alloys. *J. Dent. Mater.* 1995. Vol. 14. P. 321–328.
57. Hieda J., Niinomi M., Nakai M., Kamura H., Tsutsumi H., Hanawa T. Improvement of adhesive strength between Ti–29Nb–13Ta–4.6Zr alloy and segmented polyurethane through H_2O_2 treatment for biomedical applications. *J. Biomed. Mater. Res. B.* 2013. Vol. 101B8. P. 776–783.
58. Ikeda M., Ueda M., Kinoshita T., Ogawa M., Niinomi M. Influence of Fe content of Ti–Mn–Fe alloys on phase constitution and heat treatment behavior. *Mater. Sci. Forum.* 2012. Vol. 706-709. P. 1893–1898.
59. Santos P.F., Niinomi M., Cho K., Liu H., Nakai M., Naru-shima T., Ueda K., Itoh Y. Effects of Mo addition on the mechanical properties and microstructures of Ti–Mn alloys fabricated by metal injection molding for biomedical applications. *Mater. Trans.* 2017. Vol. 58. P. 271–279.
60. Ikeda M., Ueda M., Matsunaga R., Niinomi M. Phase constitution and heat treatment behavior of Ti–7 mass. % Mn–Al alloys. *Mater. Sci. Forum.* 2010. Vol. 654-656. P. 855–858.
61. Hatanaka S., Ueda M., Ikeda M., Niinomi M. Isothermal aging behaviour in Ti–10Cr–Al alloys for medical applications. *Adv. Mater. Res.* 2010. Vol. 89-91. P. 232–237.
62. Ikeda M., Sugano D. The effect of aluminum content on phase constitution and heat treatment behavior of Ti–Cr–Al alloys for healthcare applications. *Mater. Sci. Eng. C.* 2005. Vol. 25. P. 377–381.
63. Ashida S., Kyogaku H., Hosoda H. Fabrication of Ti–Sn–Cr shape memory alloy by PM and its properties. *Mater. Sci. Forum.* 2012. Vol. 706-709. P. 1943–1947.
64. Murayama Y., Sasaki S. Mechanical properties of Ti–Cr–Sn–Zr alloys. *Bull. Niigata Inst. Tech.* 2009. Vol. 14. P. 1–8.
65. Kasano Y., Inamura T., Kanetaka H., Miyazaki S., Hosoda H. Phase constitution and mechanical properties of Ti–(Cr, Mn)–Sn biomedical alloys. *Mater. Sci. Forum.* 2010. Vol. 654-656. P. 2118–2121.
66. Nakai M., Niinomi M., Zhao X.F., Zhao X.L. Self-adjustment of Young's modulus in biomedical titanium alloy during orthopaedic operation. *Mater. Lett.* 2011. Vol. 65. P. 688–690.
67. Thomas J., Mogonye J.E., Mantri S.A., Choudhuri D., Banerjee R., Scharf T.W. Additive manufacturing of compositionally graded laser deposited titanium-chromium alloys. *Additive Manufacturing*. 2020. Vol. 33. No. 101132.
68. Nagase T., Iijima Y., Matsugaki A., Ameyama K., Nakano T. Design and fabrication of Ti–Zr–Hf–Cr–Mo and Ti–Zr–Hf–Co–Cr–Mo high entropy alloys as metallic biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C.* 2020. Vol. 107. No. 110322.
69. Geetha M., Singh A.K., Muraleedharan K., Gogia A.K., Asokamani R. Effect of thermomechanical processing on microstructure of a Ti–13Nb–13Zr alloy. *J. Alloys Compd.* 2001. Vol. 329. P. 264–271.
70. Geetha M., Singh A.K., Gogia A.K., Asokamani R. Effect of thermomechanical processing on evolution of various phases in Ti–Nb–Zr alloys. *J. Alloys Compd.* 2004. Vol. 384. P. 131–144.
71. Straumal B.B., Gornakova A.S., Kucheev Y.O., Baretzky B., Nekrasov A.N. Grain boundary wetting by a second solid phase in the Zr–Nb alloys. *J. Mater. Eng. Perf.* 2012. Vol. 21. P. 721–724.
72. Страумал Б.Б., Бокштейн Б.С., Страумал А.Б., Петелин А.Л. Первое наблюдение фазового перехода смачивания в малоугловых границах зерен. *Письма в ЖЭТФ*. 2008. Т. 88. С. 615–620.
- Straumal B.B., Bokstein B.S., Straumal A.B., Petelin A.L.* First observation of a wetting transition in low-angle grain boundaries. *JETP Lett.* 2008. Vol. 88. P. 537–542.
73. Когтенкова О.А., Страумал Б.Б., Протасова С.Г., Горнакова А.С., Земба П., Ченне Т. Влияние смачивания границ зерен на процесс образования твердого раствора в системе Al–Zn. *Письма в ЖЭТФ*. 2012. Vol. 96. P. 419–423.
- Kogtenkova O.A., Straumal B.B., Protasova S.G., Gornakova A.S., Zięba P., Czepe T.* Effect of the wetting of grain boundaries on the formation of a solid solution in the Al–Zn system. *JETP Lett.* 2012. Vol. 96. P. 380–384.
74. Страумал Б.Б., Когтенкова О.А., Колесникова К.И., Страумал А.Б., Булатов М.Ф., Некрасов А.Н. Реверсивное «смачивание» границ зерен второй твердой фазой в системе Cu–In. *Письма в ЖЭТФ*. 2014. Т. 100. С. 596–600.
- Straumal B.B., Kogtenkova O.A., Kolesnikova K.I., Straumal A.B., Bulatov M.F., Nekrasov A.N.* Reversible «wetting» of grain boundaries by the second solid phase in the Cu–In system. *JETP Lett.* 2014. Vol. 100. P. 535–539.
75. Straumal B.B., Kilmametov A.R., Ivanisenko Yu., Gornakova A.S., Mazilkin A.A., Kriegl M.J., Fabrichnaya O.B., Baretzky B., Hahn H. Phase transformations in Ti–Fe alloys induced by high pressure torsion. *Adv. Eng. Mater.* 2015. Vol. 17. P. 1835–1841.

76. Горнакова А.С., Прокофьев С.И., Страумал Б.Б., Колесникова К.И. Рост зернограницной прослойки (α -Ti) в сплавах Ti—Co. *Известия вузов. Цветная металлургия*. 2016. No. 5. С. 69—77.
Gornakova A.S., Prokofiev S.I., Straumal B.B., Kolesnikova K.I. Growth of (α -Ti) grain boundary layers in Ti—Co alloys. *Russ. J. Non-Ferr. Met.* 2016. Vol. 57. No. 6. P. 703—709.
77. Горнакова А.С., Страумал Б.Б., Некрасов А.Н., Килмаметов А., Афоникова Н.С. Grain boundary wetting by a second solid phase in Ti—Fe alloys. *J. Mater. Eng. Perform.* 2018. Vol. 27. P. 4989—4992.
78. Горнакова А.С., Страумал А.Б., Khodos I.I., Gnesin I.B., Mazilkin A.A., Афоникова Н.С., Страумал Б.Б. Effect of composition, annealing temperature and high pressure torsion on structure and hardness of Ti—V and Ti—V—Al alloys. *J. Appl. Phys.* 2019. Vol. 125. No. 082522.
79. Горнакова А.С., Страумал Б.Б., Прокофьев С.И. Coarsening of (α Ti)+(β Ti) microstructure in the Ti—Al—V alloy at constant temperature. *Adv. Eng. Mater.* 2018. Vol. 20. No. 1800510.
80. Niinomi M. Trend and present state of titanium alloys with body centered structure for biomedical applications. *Bull ISIJ*. 2010. Vol. 15. P. 661—670.
81. Niinomi M., Fukui H., Hattori T., Kyo K., Suzuki A. Development of high biocompatible titanium alloy. *Materia Jpn*. 2002. Vol. 41. P. 221—223.
82. Yilmazer H., Niinomi M., Nakai M., Hieda J., Todaka Y., Miyazaki T. Mechanical properties of a medical β -type titanium alloy with specific microstructural evolution through high pressure torsion. *Mater. Sci. Eng. C*. 2013. Vol. 33. P. 2499—2507.
83. Akahori T., Niinomi M., Fukui H., Ogawa M., Toda H. Improvement in fatigue characteristics of newly developed beta type titanium alloy for biomedical applications by thermo-mechanical treatments. *Mater. Sci. Eng. C*. 2005. Vol. 25. P. 248—254.
84. Nakai M., Niinomi M., Oneda T. Improvement in fatigue strength of biomedical β -type Ti—Nb—Ta—Zr alloy while maintaining low Young's modulus through optimizing ω -phase precipitation. *Met. Mater. Trans. A*. 2012. Vol. 43. P. 294—302.
85. Song X., Niinomi M., Tsutsumi H., Akahori T., Nakai M., Yonezawa S., Wang L. Effect of Y_2O_3 on mechanical properties of Ti—29Nb—13Ta—4.6Zr for biomedical applications. *Mater. Sci. Forum*. 2010. Vol. 654-656. P. 2142—2145.
86. Liu H., Niinomi M., Nakai M., Obara S., Fujii H. Improved fatigue properties with maintaining low Young's modulus achieved in biomedical beta-type titanium alloy by oxygen addition. *Mater. Sci. Eng. A*. 2017. Vol. 704. P. 10—17.
87. Geng F., Niinomi M., Nakai M. Observation of yielding and strain hardening in a titanium alloy having high oxygen content. *Mater. Sci. Eng. A*. 2011. Vol. 528. P. 5435—5445.
88. Liu H., Niinomi M., Nakai M., Cong X., Cho K., Boehlert C.J., Khademi V. Abnormal deformation behavior of oxygen-modified β -type Ti—29Nb—13Ta—4.6Zr alloys for biomedical applications. *Met. Mater. Trans. A*. 2017. Vol. 48. P. 139—149.
89. Yilmazer H., Niinomi M., Nakai M., Huihong L., Cho K., Todaka Y., Shiku H., Matsue T. Developing biomedical nano-grained β -type titanium alloys using high pressure torsion for improved cell adherence. *RSC Adv*. 2016. Vol. 6. P. 7426—7430.
90. Zhao X., Niinomi M., Nakai M., Hieda J., Ishimoto T., Nakano T. Optimization of Cr content of metastable β -type Ti—Cr alloys with changeable Young's modulus for spinal fixation applications. *Acta Biomater*. 2012. Vol. 8. P. 2392—2400.
91. Santos P.F., Niinomi M., Cho K., Nakai M., Liu H., Ohtsu N., Hirano I.M., Narushima T. Microstructures, mechanical properties and cytotoxicity of low cost beta Ti—Mn. *Acta Biomater*. 2015. Vol. 26. P. 366—376.
92. Hattori T., Ito N., Morikawa K., Sato K., Akahori T., Niinomi M. Animal study on biocompatibility of Ti—29Nb—13Ta—4.6Zr titanium alloy. Bone tissue reaction and metal ion release in femoral head replacement of sheep. In: *Proc. 2-nd European Conf. on Biomaterials*. 2009.
93. Niinomi M., Nakai M. Titanium-based biomaterials for preventing stress shielding between implant devices and bone. *Int. J. Biomater*. 2011. Vol. 2011. P. 1—10.
94. Ishikura K., Hattori T., Akahori T., Niinomi M. Mechanical properties and biocompatibility of low cost β type Ti—Mn system binary alloys for biomedical applications. *J. Jpn Inst. Met. Mater*. 2013. Vol. 77(7). P. 253—258.