

УДК 616.71-089.843-74:612.017:669.018

УКПП

№ держреєстрації 0116U007550

Інв.№

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет  
(СумДУ)  
40007, м.Суми, вул.Римського-Корсакова, 2; тел.330172

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор СумДУ  
д-р фіз.-мат. наук, проф.  
\_\_\_\_\_ А.М. Черноус

ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО–ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**ВИВЧЕННЯ БІОСУМІСНОСТІ ДЕГРАДУЮЧИХ МЕТАЛЕВИХ СПЛАВІВ  
РІЗНОГО СКЛАДУ. ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ТА ПРОДУКТІВ  
ДЕГРАДАЦІЇ МЕТАЛЕВИХ СПЛАВІВ in-vitro  
(проміжний)**

Науковий керівник НДР  
д-р мед.наук, доц.

\_\_\_\_\_

М.В. Погорелов

2017

Рукопис закінчено \_\_ вересня 2017 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ протокол від \_\_ \_\_ 20\_\_ р. № \_\_

**СПИСОК АВТОРІВ**

Керівник теми, проф., д.мед.	_____ ___.09.2017 р.	М. Погорєлов (заг. редакція, розділ 1, висновки)
к.мед.н.	_____ ___.09.2017 р.	О. Олешко (редакція, розділ 2)
м.н.с	_____ ___.09.2017 р.	В. Дейнека (розділ 3)
студент	_____ ___.09.2017 р.	І. Любчак (розділ 2)
студент	_____ ___.09.2017 р.	Б. Дригваль (розділ 2)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 50 с., 17 рис., 108 джерел.

ІМПЛАНТАТИ, КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ, МІЦНІСТЬ, МОДУЛЬ ЮНГА.

**Об'єкт дослідження:** металеві сплави.

**Мета роботи** – розробка та дослідження металевих сплавів для стоматології та ортопедії.

**Предмет дослідження** – параметри міцності металевих сплавів.

**Методи дослідження:** біомеханічні методи дослідження (міцність, модуль Юнга), XRD, комп'ютерне моделювання.

Вивчення взаємодії імплантаційного продукту можливе як на біологічній моделі, так і з використанням математичних методів. Нещодавні досягнення в методах візуалізації в поєднанні з числовими методами дозволили створити кінцево-елементні моделі напружено-деформованого стану кістка-імплант з високим розширенням, які можуть з високою точністю і необхідним рівнем деталізації представляти поведінку цієї біомеханічної системи в умовах функціонального навантаження.

В роботі проведений аналіз нового сплаву та методом комп'ютерного моделювання доведена можливість його застосування для виробництва медичних імплантатів.

## ЗМІСТ

Вступ .....	5
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1 Сучасні уявлення про остеоінтеграцію дентальних імплантатів та чинники, що впливають на її перебіг .....	7
2 Матеріали і методи.....	24
3 Результати дослідження.....	26
Висновки .....	38
Перелік джерел посилань .....	39

## ВСТУП

На даний час була розроблена серія титанових сплавів типу  $\beta$  для застосування в медицині, шляхом додавання нетоксичних елементів в якості  $\beta$ -стабілізаторів або зміцнюючих легуючих елементів, включаючи Nb, Mo, Ta, Zr та Sn. Фактично, більшість нещодавно розроблених біомедичних титанових сплавів з низьким модулем Юнга містять значну кількість Nb або / та Ta для стабілізації  $\beta$ -фази. Тому дослідження і розробка біомедичних титанових сплавів з низькою вартістю, низьким модулем Юнга та легкою вагою (таких як сплав Ti-15Nb-9Zr) мають важливе значення для їх успішного клінічного застосування.

В той же час,  $\beta$ -титановий сплав стає однією з найбільш перспективних тем в області біомедичного матеріалознавства у зв'язку з його більш низьким модулем пружності у порівнянні з  $\alpha + \beta$  титановими сплавами [Shi-juan Dai 2013].

Вивчення взаємодії імплантаційного продукту можливе як на біологічній моделі, так і з використанням математичних методів. Нещодавні досягнення в методах візуалізації в поєднанні з числовими методами дозволили створити кінцево-елементні моделі напружено-деформованого стану кістка-імплант з високим розширенням, які можуть з високою точністю і необхідним рівнем деталізації представляти поведінку цієї біомеханічної системи в умовах функціонального навантаження.

Оскільки остеоінтегрований імплантат має прямий контакт з кісткою, оклюзійне навантаження від супраструктури імплантату безпосередньо передається в оточуючу кісткову тканину. Перегрузки на супраструктурі можуть призвести до втрати остеоінтеграції, і це стало клінічною передумовою для уникнення концентрації високих напружень в опорній кістці [Lindquist L. W. 1988, Nakimeh Siadat 2017].

Оскільки імплантати не мають «захисту» від напруження, забезпеченого періодонтальною зв'язкою, навантаження на реставраційні матеріал та альвеолярну кістку є потенційно більш руйнівними [Curtis D. A. 2000]. Перевантаження імплантату також може призвести до втрати остеоінтеграції

[Quirynen M. 1992, Susan J. Hoshaw 1994]. Оскільки існує інтимна кореляція між оклюзією, структурою періодонтальної тканини та остеоінтеграцією, важко оцінити оклюзію і контролювати оклюзійну силу на природньому зубі та імплантаті. Модель природнього зуба показала плавне розподілення напружень в опорній кістці в мезиодистальних і щічно-язикових напрямках. Навпаки, модель імплантату показала концентрацію напружень в підтримуючій кістці навколо шийки імплантату в усіх напрямках [Ishigaki S. 2003, Juri A. Steiner 2015].

Тобу актуальним питанням залишається розробка нових сплавів з низьким модулем Юнга, який близький до показника кісткової тканини.

**Об'єкт дослідження:** металеві сплави.

**Мета роботи** – розробка та дослідження металевих сплавів для стоматології та ортопедії.

**Предмет дослідження** – параметри міцності та біосумісності металевих сплавів.

**Методи дослідження:** біомеханічні методи дослідження (міцність, модуль Юнга), XRD, культура клітин.

## 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Сучасні уявлення про остеоінтеграцію дентальних імплантатів та чинники, що впливають на її перебіг

Кісткова тканина, що має мезенхімальне походження, являє собою спеціалізований тип сполучної тканини, яка забезпечує функціонування опорного апарату. Здатність кісткової тканини виконувати різноманітні функції пояснюється її складною структурою. Кістка складається з клітин та міжклітинного матриксу, що містить органічні сполуки, головним чином колагенові волокна типу I, вбудовані в основну речовину, що складається з протеогліканів, глікопротеїнів, а також неорганічних мінералів. Колагенові волокна утворюють пучки або фібрили, які чинять опір зусиллям розтягнення, тоді як мінерали забезпечують необхідну жорсткість на згин та стискання. Мінеральна складова кістки в основному представлена кристалами гідроксиапатиту та фосфату кальцію, які при зв'язуванні з колагеновими волокнами забезпечують специфічну твердість кісткової тканини.

Структурно-функціональний стан кістки забезпечується чотирма основними типами клітин: остеокластами – кістково-руйнуючими клітинами; остеобластами – кістково-формуєчими клітинами; остеоцитами - кістково-підтримуючими клітинами та ендотеліальними клітинами, що мають ангіогенне походження. Функціонування та взаємодія цих клітин забезпечують стабільність кісткової тканини, як динамічної відкритої системи, що знаходиться у стані постійного перебудовування (ремоделювання) та адаптації до умов зовнішнього навантаження, що змінюються.

Сучасна концепція ремоделювання кістки основана на гіпотезі про те, що попередники остеокластів активуються і диференціюють в остеокласти, що є початком процесу резорбції кістки. За цим кроком слідує фаза формування кістки. Кількість ділянок, які входять у фазу формування кістки, що називають частотою активації, разом з індивідуальними швидкостями цих процесів, визначає процес ремоделювання кісткової тканини. Сигнали, що ініціюють ремоделювання

кістки, ще точно не ідентифіковані. Однак, на сьогодні доведено, що механічні напруження сприяють секреції паракринових факторів, таких як інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I). Послідовність подій в нормальному циклі ремоделювання завжди одна і та ж: 1) фаза резорбції кісткової тканини, 2) зона реверсії, за якою слідує 3) зона остеобластичного синтезу – фаза відновлення цілісності тканини. Припинення резорбції кістки та ініціювання утворення кістки в лакунах резорбції відбувається через механізм зчеплення. Цей механізм гарантує, що після попередньої фази резорбції буде синтезована еквівалентна кількість кістки. Детальний характер механізму активації та зв'язування біомолекул ще не відомий, хоча показано, що певну роль відіграють деякі фактори росту та протеїнази, такі як трансформуючий фактор росту -b1 (TGF-b), IGF-I, IGF-II та активатори плазміногену. Ремоделювання кістки регулюється також системними гормонами та локальними факторами. Кінцевим продуктом ремоделювання є підтримання мінералізованої кісткової матриці, а основним органічним компонентом цієї матриці є колаген I типу.

Кісткове ремоделювання є базисним регуляторним процесом, який забезпечує відповідність структури кістки діючим навантаженням. Основним морфологічним субстратом процесу ремоделювання є кісткові клітини – остеокласти та остеобласти, які регулюються остеоцитами та серією сигнальних шляхів та молекул [Xuefeng Yu 2003]. Остеобласти є основними модуляторами остеокластогенезу, в першу чергу шляхом секреції молекул RANKL та його інгібітору – остеопротегерину [Naoyuki Takahashi 2011]. RANKL є лігандом і активатором RANK – поверхневого рецептору остеобласту, який активує ядерний фактор каппа-бета (NFk $\beta$ ) та макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF). Останні призводять до активації диференціювання та підвищення активності остеобластів [Gustavo Mendonc 2010]. Проте, ряд інших факторів здатен впливати на процеси резорбції та синтезу кісткової тканин в процесі ремоделювання. Естрогени мають здатність підвищувати експресію остеопротегерину та інгібувати сигнальні впливи RANKL [Liesbeth Van Wesenbeeck 2003]. Фактор некрозу пухлин, що секретується лімфоцитами в



процесі запалення, поряд з прозапальними цитокінами, такими як інтерлейкін-6, стимулює диференціювання остеобластів, і, як наслідок, підвищує швидкість резорбції [Karmakar S. 2010]. Це є одним з основних механізмів зниження остеointegraції імплантатів в разі тривалого запального процесу. Збільшена продукція паратгормону стимулює синтез RANKL та пригнічує експресію остеопротегерину, що призводить до підвищення резорбції кістки [Poole K. E. 2005].

Остеокласти фіксуються на поверхні кісткового матриксу за допомогою RGD-зв'язуючого механізму та формують замкнену, так звану щіткову зону навколо кістки, що підлягає резорбції. Іонні насоси на мембрані остеокласту секретують в просвіт кислоти (HCl), яка розчиняє мінералізований матрикс. Специфічні протеолітичні ферменти руйнують демінералізовані колагенові волокна та зв'язки між ростовими факторами та матриксом глікозаміногліканів. Вивільнені фактори росту та іони кальцію стимулюють міграцію остеобластів в зону резорбції, що призводить до утворення нової кісткової тканини на місці зруйнованої.

Першою фазою резорбції кісткової тканини остеокластом є вивільнення протонів водню в зону резорбції за допомогою вакуольного типу АТФ-ази. Це є критичним етапом кісткової резорбції, так як доведено, що мутація а3-субодиниці вакуольної АТФ-ази призводить до розвитку остеопетрозу у людини. Утворення протонів залежить від активності карбоангідрази II, яка каталізує гідратацію CO<sub>2</sub> з утворенням H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, яка дисоціюється до протонів (H<sup>+</sup>) та бікарбонат-іону. Останній реабсорбується в клітину на базо-латеральній поверхні через хлоридно-бікарбонатні канали. Іони Cl<sup>-</sup>, утворюють з протонами HCl, яка безпосередньо резорбує мінеральний матрикс кісткової тканини. Доведено, що порушення функціонування хлоридних каналів призводить до розвитку остеопетрозу у людини та експериментальних тварин [Jenni Pasuri 2015]. Розчинення мінеральної складової дає можливість подальшого руйнування органічної фази кісткової тканини за допомогою матричних металопротеїназ (в основному 9-го типу) та лізосомальних катепсинів. Так, доказом участі в процесі резорбції кістки

катепсину-К є розвиток остеопетрозу при штучному дефіциті ферменту у експериментальних тварин.

В результаті постійних процесів ремоделювання відбувається утворення високо мінералізованого матриксу з низьким вмістом волокон на межі імплантат-кістка [D.A. Puleo 1999]. Окрім колагену, який був першим кістковим протеїном, локалізованим на поверхні імплантату, зустрічаються такі білки як остеопонтін, кістковий сіалопротеїн, остеонектин та кальцій-зв'язаний фетуїн-А. Відомо, що дані протеїни є активними факторами енуклеації в процесі утворення біомінералу кісткової тканини. За деяким даними, на поверхні імплантату переважають саме неколагенові білки, що свідчить про постійні процеси ремоделювання в зоні імплантат-кісткова тканина. Формування остеонних структур відбувається виключно з урахуванням навантаження, яке діє в системі імплантат-кістка. Механорецепторами в даному випадку виступають остеоцити, що здатні контролювати процеси ремоделювання шляхом активації остеокластів [Temiyasathit S. 2010].

Процеси ремоделювання після імплантації регулюються тими ж гормональними та гормоноподібними чинниками, що описані при регуляції кісткових диферонів. Також на швидкість та поширеність процесу перебудови кістки великий вплив має вік - є пряма залежність між зростанням активності процесів резорбції і збільшенням віку людини. Також важливими чинниками регуляції кісткової перебудови є спадковість, повноцінне харчування, руховий фенотип та екологічні впливи. Серед факторів, що здатні інгібувати кісткове ремоделювання слід виділити естрогени, кальцитонін, бісфосфонати, паратгормон та фторид натрію.

Окрім біохімічних сигналів, на процеси ремоделювання кісткової тканини впливає механічна стимуляція, викликана, в тому числі, встановленням металевих імплантатів [М.В. Погорелов 2009] Доведено, що при імплантації титанових конструкцій відбувається перебудова кортикальної та губчастої кістки безпосередньо навколо імплантату. Показано, що обсяг процесів ремоделювання збільшувався з терміном функціонування імплантату. При цьому відзначено зміну

параметрів міцності кісткової тканини навколо імплантату у віддалені терміни спостереження (більше 1 року). В дослідженні LinD. доведено, що через 48 місяців після імплантації відбувається перебудова навіть віддалених ділянок нижньої щелепи у порівнянні з контрольною групою пацієнтів [D. Lin 2010].

Скелетна адаптація до механічних навантажень контролюється клітинами, що відчувають локальну та просторово-усереднену деформацію тканини і надсилають сигнальні молекули оточуючим клітинам, які впливають на синтез чи резорбцію кісткової тканини. Завдяки цьому процесу щільність мінеральної кістки зменшується протягом тривалих періодів відсутності активності, таких як ліжковий режим [Leblanc A. D. 1990] та космічний політ [LeBlanc A. 2000] та збільшується при застосуванні частих циклів навантаження через, наприклад, інтенсивну фізичну активність [D. Courteix 1998, N. Tournairea 2007]. Механотрансдукція остеоцитів є основним регулятором адаптації та відновлення кістки [Bonewald L. F. 2006, Schaffler M. B. 2013, You L. 2008]. Однак клітини в кістковому мозку також механічно чутливі [Luu Y. K. 2009, Qin Y. X. 2003, Soves C. P. 2014]. Підвищений тиск в кістковому мозку збільшує утворення кістки, хоча базова механобіологія процесу невідома [Hu M. 2012]. Вірогідно, утворення кістки пов'язано зі збільшенням потоку рідини з кісткового мозку в кісткову тканину і залежить від експресії генів COX-2 и NOS-3 [A. P. Bergula 1999, Stevens H. Y. 2006]. Результати деяких досліджень показують, що взаємодія між трабекулярною кісткою та кістковим мозком призводить до значних переміщень на клітинному рівні, що викликають механічні напруження та деформації в кістковому мозку та його клітинних компонентах. Таким чином, роль кісткового мозку в супротиві механічним навантаженням в повсякденному житті є вторинною стосовно того, як ці навантаження впливають на механобіологію кісткового мозку [Thomas A. Metzger 2015].

Два процеси, що відбуваються в окремих місцях на поверхні кістки, забезпечують заміщення кістки в процесі росту та оновлення: резорбція існуючої кістки та утворення нових кісткових пакетів. Коли після резорбції кістки відбувається нове утворення на тій же ділянці, пов'язаний процес визначають як

ремоделювання кістки. Вважається, що остеокласти набираються на ділянки з мікроруйнуваннями або механічно нерелевантними об'ємами кістки; потім слідує остеобласти, щоб заповнити резорбційну порожнину остеїдом, який згодом мінералізується. Ця концепція ремоделювання кісток дозволяє гарно пояснити відновлення та оновлення кісток, але не повністю пояснює адаптацію до змін умов навантаження, оскільки адаптація потребує модифікації архітектури, і цьому утворення та резорбція відбуваються в різних місцях. Під час моделювання формування та резорбція не пов'язані просторово, а кісткові фрагменти додаються чи видаляються з існуючих поверхонь для оптимізації геометрії. Тому у моделювання є великий потенціал для більш ефективної адаптації структур кісток до умов навантаження, що змінюються. Деякі дослідження намагались провести різницю між моделюванням та ремоделюванням з використанням методів гістоморфометрії кістки. На жаль гістоморфометрія не надає розуміння часового характеру процесів реструктуризації кісток, оскільки неможливо визначити вік цементної лінії. Тому гістологічні дослідження завжди ретроспективні та не обов'язково відображають фактичну ситуацію під час біопсії. Однак швидкість та тривалість ремоделювання та моделювання сильно впливають на результуючі структурні зміни в кістці. Тому часова та просторова кількісна оцінка процесів утворення та резорбції мала би більше значення для глибокого розуміння динамічних процесів. Робляться спроби визначити часовий характер цих процесів.

Хоча механічна стимуляція необхідна для адаптації та перебудови кістки, дослідження показали, що ремоделювання не тільки реагує на величину деформації, викликані навантаженням, а також значно залежить від різниці локальної величини деформації між периостом та ендостом. В будь-якому випадку, оцінка просторового розподілення мікромеханічних модулів кістки в зоні окістя та ендосту, може призвести до прогнозування стану інтерфейсу імплантат-кістка. [Kartikey Grover 2016].

Навантаження, що здійснюється на зубний імплантат, може викликати деформацію імплантату та оточуючих тканин. Біологічні тканини, в свою чергу,

можуть реагувати на деформацію або її прояви підвищенням ремоделюючої активності. Встановлений зв'язок між прикладеною до імплантату та оточуючих тканин силою (напруженням) та наступною деформацією, що відчувається по всій системі. Розділення значень навантаження (сили) на площу поверхні, на яку вони діють, а зміни довжини на вихідну довжину дає класичну криву інженерного напруження – деформації. Така крива забезпечує прогноз того, яка деформація утвориться в даному матеріалі під дією прикладеного навантаження. Нахил лінійної (еластичної) частини цієї кривої називається модулем пружності (E), а його значення вказує на жорсткість досліджуваного матеріалу. Коли два тіла стикаються за невеликий проміжок часу (долі секунди), розвиваються великі сили реакції. Таке зіткнення описується як вплив. В системах зубного імплантату, що піддавалися оклюзійним навантаженням, деформація може виникати в самому імплантаті і в суміжних міжфазних тканинах. Жорстко закріплені імплантати створюють більш високу міжфазну ударну силу з оклюзією у порівнянні з натуральними зубами, що володіють періодонтальною зв'язкою. [Martha Warren Bidez 2015].

Кістка може розглядатися як нановолоконний композит зі складними ієрархічними структурами. Її деформація та поведінка при руйнуванні залежать як від локальної структури, так і від виду напружено-деформованого стану. Вивчалася механічна поведінка кортикальної кістки людини при зсуві відносно фіксатору. Результати показали, що кортикальна кістка поводить, як анізотропний матеріал з максимальною міцністю на зсув ( $\sim 50$  МПа), отриманою в напрямку, перпендикулярному гаверсовим каналам або вторинним остеонам. Автори спостерігали специфічні дугові мікротріщини по периферії остеонів, використовуючи лазерну скануючу конформну мікроскопію (LSCM). Зазвичай вони являли собою довгі тріщини, які розвинулись всередині ламели, не перетинаючи її межі. В цьому дослідженні зроблений висновок, що індукування зсувом мікротріщин кортикальної кістки людини визначається унікальною мікроархітектонікою пластинчатої кістки (структурою остеонів та ламел).

Не зважаючи на те, що втрата кісткової маси навколо імплантатів розцінюється як ускладнення, резорбція кістки не завжди призводить до втрати імплантату, але може бути результатом біомеханічної адаптації до стресу. В дослідженні вивчали імплантати, що функціонували протягом 15 років, [R. Adell 1981], Albrektsson et al. [Albrektsson T. 1986]. Автори розглядали вертикальну втрату кісткової тканини в якості одного з критеріїв оцінки успіху імплантації. Верхню межу в 1,5 мм розглядали як успішний для остеоінтегрованих імплантатів протягом першого року їх функціонування [Smith D. E. 1989]. В наступний період допустима річна межа резорбції складала 0,2 мм [Albrektsson T. 1986]. Було розглянуто 13 досліджень, в яких повідомлялося про маргінальну втрату кістки навколо імплантатів Branemark після першого року служби [Goodacre C. J. 1999]. Виявили середнє значення 0,93 мм з діапазоном від 0,4 до 1,6 мм. Серед можливих причин резорбції кістки найбільше значення мали хірургічна травма або неадекватне напруження під час інсталяції імплантату і в період заживання і неадекватне навантаження в перший рік функціонування (період «ремоделювання»).

Іншими факторами, що можуть бути пов'язані з втратою кісткової тканини, є біологічна ширина навколо імплантатів [Cochran D. L. 1997, Hermann J. S. 1997], характеристики поверхні імплантату [Cochran D. L. 1996] та розміщення гладкої пришийкової частини імплантату в безпосередньому контакті з кісткою [Hämmerle C. H. 1996, Santhosh Sekar 2019].

Цікаво відмітити, що деякі автори виявили випадки щорічної втрати кісткової тканини більше 0,2 мм, рівень якої стабілізувався в наступні роки [Geraets W. 2014, Buser D. 1999]. Доведено, що динамічні надмірні навантаження, перпендикулярні осі імплантату, викликають втрату кісткової маси навколо крайової частини, тоді як помірні статичні навантаження не призводять до зміни кістки [Duysck J. 2001]. Більш висока ремодулююча активність при неаксіальних осьових навантаженнях була виявлена на тваринній моделі [Behnaz Ebadian 2012] і була співставлена з більш високими еквівалентними напруженнями в дослідженні FEA [Won Hyeon Kim 2019].

В спробі прояснити зв'язок між втратою кісткової тканини і напруженнями в кістці периімплантатної зони, був виконаний трьохмірний аналіз розподілення напружень за наявності дефекту кістки різних форм та розмірів.

Дослідження про адаптацію кістки до циклічної (функціональної) механічної стимуляції з'явилися більше 150 років тому і ґрунтувались на спостереженнях за зміною мікроструктури губчастої кістки згідно з орієнтацією головних тензорів напруження. Ступінь зміни щільності кісткової тканини та внутрішньої і зовнішньої морфології у відповідь на механічні подразники є ключовим у розумінні потенціалу біофізичної стимуляції з метою покращення мікроструктури кістки [Ryan T. M. 2002].

В кортикальній кістці *in vivo* механічне навантаження призводить до збільшення формування периостальної кістки в місцях найбільших розтягуючих та стискаючих напружень [Torrance A. G. 1994]. В кортикальному шарі формування кісткової тканини після гострого механічного подразника корелює з локальними периостальними напруженнями та деформаціями [Kotha S. P. 2004]. Було показано, що в губчастій кістці зони концентрації локальних механічних напружень і деформації, пов'язані з тривалим навантаженням (стимуляція 5 днів на тиждень протягом 4 чи більше тижнів), є місцями формування нової кісткової тканини [Schulte F. A. 2013]. В той час, як зв'язок між локальним тканинним стресом, деформацією та утворенням нової кістки був встановлений в губчастому шарі при тривалому навантаженні (4 тижні та більше регулярно) [Schulte F. A. 2013, Webster D. 2012] невідомо, яким чином місцева механічна стимуляція пов'язана з кісткоутворенням протягом більш коротких періодів часу. Вважається, що стрес та деформація в мінералізованій тканині є основним стимулом перебудовування. Є дані про те, що потік рідини в лакунарній остеоцитарній мережі [Jacobs C. R. 2010] і потік рідини і тиск в кістковому мозку також пов'язані з процесами ремоделювання [Kwon R. Y. 2010, Webster D. 2015].

Низкою дослідників доведений ефект адаптації альвеолярної кістки у відповідь на функціональне навантаження на зуби [Weinmann J. P. 1941]. Альвеолярна кістка безперервно адаптується через каскад механобіологічних

подій до тих пір, доки не будуть відновлені оптимальні рівні пікової деформації [W. Eugene Roberts 2004]. Коли зуб замінюється імплантатом, величина і напрям напружень і деформацій в альвеолярній кістці може змінитися [Brunski J. B. 1999, Greenstein G. 2013, Wazen R. M. 2013]. З точки зору біомеханіки та механобіології, деформація, викликана навантаженням в альвеолярній кістці при безпосередньому навантаженні вивчена недостатньо, але клінічно значима. Біомеханіка кістково-імплантаційного комплексу, включаючи механічне напруження, залежить від безлічі факторів, включаючи геометрію імплантаційного ложа і якості контакту в інтерфейсі імплантат-кістка.

Більшість імплантатів виготовляють з металів: нержавіючі сталі, сплави Co-Cr та титанові сплави. Модуль Юнга цих матеріалів набагато більший, ніж у кортикальної кістки, що призводить до резорбції кісткової тканини при механічному навантаженні конструкції. Це відбувається тому, що, під час передачі функціонального навантаження остеобласти стимулюються до кісткоутворення. Тому, якщо кістка замінюється металічною копією, яка є більш жорсткою, ніж вихідна кістка, і буде мати тенденцію забирати більшу частку навантаження, захищаючи оточуючий скелет від його нормальних рівнів напруження.

Вибір сплавів титану для імплантації визначається поєднанням сприятливих характеристик, включаючи резистентність до корозії, біосумісність, osteointegraцію, чудове співвідношення міцність-вага, гарну в'язкість руйнування, високу міцність стомлення, низький модуль пружності та щільність. Властивості сплавів Ti обумовлені х фазами / кристалічною структурою. Деякі фази можуть бути стабілізовані додаванням легуючих елементів. Сплави, що містять такі елементи як Nb, Zr, Ta, Pt і Ti, інтенсивно досліджуються, оскільки вони є єдиними 5 елементами, які були ідентифіковані як ті, що не викликають несприятливих тканинних реакцій.

Перспективним легуючим елементом є Zr, який є нейтральним при розчиненні в Ti, може збільшувати міцність та покращувати еластичність сплавів. З іншого боку, Zr є матеріалом, що представляє інтерес для хірургічних



імплантатів, оскільки він показує оптимальну механічну міцність, задовільну біосумісність, гарну остеоінтеграцію, гарну корозійну стійкість. Окрім того, сплави Zr демонструють високу механічну міцність, в'язкість руйнування і корозійну стійкість (Inoue, 2000, Niinomi, 2003; Okazaki et al., 1998; Wen et al., 2006), тому вони є потенційними біоматеріалами для заміни твердих тканин дослідження, що порівнюють імплантати з Zr та Ti, довели, що ступінь контакту кісткового імплантату насправді вище у разі використання Zr.

В сплавах Ti, Nb є  $\beta$ -стабілізатором. Додавання Nb підвищує міцність, зберігаючи модуль Юнга низьким. Зокрема, Wang et al. розроблений пористий сплав Ti-10Zr-10Nb з пористістю 69%, який має модуль Юнга 3,9 ГПа і стискаюче платове напруження 67 МПа, що нагадує механічні властивості кортикальної кістки. Автори вказують на потенційну можливість коригування значень модуля Юнга, шляхом зміни кількості легуючого елементу Nb, в сплавах Zr-Ti [A.E. Aguilar Maya 2012].

Добре відомо, що розподіл напружень між імплантатом та кісткою не є однорідним, особливо, якщо модулі Юнга імплантаційного приладу і кістки різні; це визначається як ефект екранування напружень. В таких умовах відбувається атрофія/резорбція кістки, що призводить до ослаблення імплантату. Тому бажано, щоб модуль Юнга був не надто високим у порівнянні з модулем кістки. Прилади, що імплантуються, в основному були виготовлені з металічних біоматеріалів, таких як нержавіючі сталі, сплави Co-Cr і титан (Ti) та його сплави. Модулі Юнга цих металічних біоматеріалів зазвичай набагато більші, ніж у кісток. Модулі Юнга найбільш широко використовуваної нержавіючої сталі для імплантатів, нержавіючої сталі SUS316L а сплавів Co-Cr складають близько 180 ГПа і 210 ГПа відповідно. Модулі Юнга Ti (чистого титану) а його сплавів зазвичай менше, ніж у нержавіючих сталей та сплавів Co-Cr. Наприклад, Ti та його сплав, Ti-6Al-4V, які широко використовуються для виготовлення різних імплантатів, мають модуль Юнга близько 110 ГПа. Однак це значення все ще вище, ніж у кістки, тобто 10-30 ГПа.

Сплави Ті згруповані в сплави  $\alpha$ -, ( $\alpha + \beta$ ) - та  $\beta$ -типу. Модулі Юнга  $\alpha$ - та ( $\alpha + \beta$ ) -типів титанових сплавів, таких як Ті і Ті-6А1-4V, вище, ніж у титанових сплавах  $\beta$ -типу. Таким чином, титанові сплави типу  $\beta$  є перспективними для біомедичного застосування, в тому числі при виготовленні дентальних імплантатів. В експериментальних дослідженнях на тваринах було доведено, що титанові базові сплави з низьким модулем Юнга ефективні для інгібування атрофії кістки та покращення кісткового ремоделювання. [M. Niinomi 2011].

На даний час була розроблена серія титанових сплавів типу  $\beta$  для застосування в медицині, шляхом додавання нетоксичних елементів в якості  $\beta$ -стабілізаторів або зміцнюючих легуючих елементів, включаючи Nb, Mo, Ta, Zr та Sn. Фактично, більшість нещодавно розроблених біомедичних титанових сплавів з низьким модулем Юнга містять значну кількість Nb або / та Ta для стабілізації  $\beta$ -фази. Тому дослідження і розробка біомедичних титанових сплавів з низькою вартістю, низьким модулем Юнга та легкою вагою (таких як сплав Ті-15Nb-9Zr) мають важливе значення для їх успішного клінічного застосування [Qing Liu 2013].

В той же час,  $\beta$ -титановий сплав стає однією з найбільш перспективних тем в області біомедичного матеріалознавства у зв'язку з його більш низьким модулем пружності у порівнянні з  $\alpha + \beta$  титановими сплавами [Shi-juan Dai 2013].

Li et al. (2011) розробили біоматеріали Zr-Si з високою міцністю та низьким модулем пружності (28–31 ГПа), що задовольняє вимоги до кісткових імплантатів [Li Nie 2014, Jinyong Zhang 2013, Li Nie 2014].

Вивчення взаємодії імплантаційного продукту можливе як на біологічній моделі, так і з використанням математичних методів. Нещодавні досягнення в методах візуалізації в поєднанні з числовими методами дозволили створити кінцево-елементні моделі напружено-деформованого стану кістка-імплант з високим розширенням, які можуть з високою точністю і необхідним рівнем деталізації представляти поведінку цієї біомеханічної системи в умовах функціонального навантаження.

Відомо, що локальні властивості кісткової тканини відіграють важливу роль в фіксуєчій здатності імплантатів [Basler S. E. 2013, Schiuma D. 2013]. Недостатньо вивчені місцеві властивості кістки в періімплантантній зоні. Більш глибоке розуміння наступних властивостей може допомогти в розробці імплантатів.

1. Кістка володіє вираженою гетерогенною структурою і, отже, анізотропними механічними властивостями [Keaveny T. M. 2001] і не тільки відрізняється між індивідами [Eckstein F. 2002], а також і в різних ділянках одного й того ж організму [Eckstein F. 2002] і навіть в межах однієї кістки конкретної людини [Tingart M. J. 2003, Wirth A. J. 2011];

2. Імплантати дуже різняться з точки зору дизайну в залежності від їх функції (наприклад, фіксація перелому, заміна суглобів і т.д.) та анатомічного розташування (наприклад, гвинт в стегновому діафізі и гвинт в ніжці);

3. Більшість клінічних методів візуалізації не здатні досягнути розширення, необхідного для відображення дискретної морфології, яка необхідна для визначення анізотропних механічних властивостей трабекулярної кістки;

4. Більшість методів медичної візуалізації, які досягають необхідної роздільної здатності, презентують артефакти через наявність металічних імплантатів;

5. Арифметичні та незалежні параметричні аналізи, що ґрунтуються на фізичних моделях *in vitro*, в яких різні імплантати можуть бути випробувані в одному й тому ж зразку кістки в одному й тому ж місці, априорі неможливі, оскільки кожен механічний тест впливає на наступний;

6. Для отримання статистичної значимості через велику різницю в якості кістки будуть потрібні досить великі розміри зразків людського кісткового матеріалу.

З огляду на ці обмеження в якості альтернативної стратегії був запропонований обчислювальний підхід, зокрема, моделювання методом кінцевих елементів (FE), за умови, що ці моделі належним чином перевірені (тобто наскільки точна модель) і підтверджені (тобто наскільки точна модель у порівнянні з моделлю *in vitro*) [Huiskes R. 1983]. В нещодавньому огляді

стверджується, що наступні параметри моделювання мають вирішальне значення для дійсних моделей FE конструкцій кісткового імплантату [Wirth A. J. 2010].

Оскільки остеоінтегрований імплантат має прямий контакт з кісткою, оклюзійне навантаження від супраструктури імплантату безпосередньо передається в оточуючу кісткову тканину. Перегрузки на супраструктурі можуть призвести до втрати остеоінтеграції, і це стало клінічною передумовою для уникнення концентрації високих напружень в опорній кістці [Lindquist L. W. 1988, Nakimeh Siadat 2017].

Оскільки імплантати не мають «захисту» від напруження, забезпеченого періодонтальною зв'язкою, навантаження на реставраційні матеріал та альвеолярну кістку є потенційно більш руйнівними [Curtis D. A. 2000]. Перевантаження імплантату також може призвести до втрати остеоінтеграції [Quirynen M. 1992, Susan J. Hoshaw 1994]. Оскільки існує інтимна кореляція між оклюзією, структурою періодонтальної тканини та остеоінтеграцією, важно оцінити оклюзію і контролювати оклюзійну силу на природньому зубі та імплантаті. Модель природнього зуба показала плавне розподілення напружень в опорній кістці в мезиодистальних і щічно-язикових напрямках. Навпаки, модель імплантату показала концентрацію напружень в підтримуючій кістці навколо шийки імплантату в усіх напрямках [Ishigaki S. 2003, Juri A. Steiner 2015].

Оцінка адаптації кістки навколо імплантатів була мотивацією для низки комп'ютерних модельних досліджень, напружено-деформованого стану різних ділянок кістки/імплантатів та пов'язаного з ним процесу адаптації [Fyhrie D. P. 1988, Orr T. E. 1990, Huiskes R. 1992, Weinans H. 1992, Weinans H. 1993, Weinans H. 1993, Van Rietbergen B. 1993, Skinner H. B. 1994].

Термін «захист від стресу» часто використовується в загальному сенсі в літературі з ортопедії та біомеханіки, що дозволяє говорити про зменшення механічного напруження в оточуючій кістці, викликане присутністю імплантату. В нещодавньому огляді було встановлено, що на сьогоднішній день немає стандартного протоколу тестування і не існує навіть загальноприйнятого визначення цього феномену [Cristofolini L. 1997]. Деякі автори при цьому

розглядають стрес-екранування, як відносну втрату енергії деформації на одиницю маси кістки, викликану присутністю імплантату [Carter D. R. 1989, Brown T. D. 1990, Harrie Weinans 2000].

Добре відомо, що стрес-екрануванням можна управляти шляхом зміни конструкції імплантату. В більшості випадків механічні, фізичні та біологічні фактори не діють ізольовано, оскільки неможливо оптимізувати всі граничні умови. Стрес-екранування – це механічне явище – зміна механічно подразненої кістки, що прилягає до імплантату, в процесі функції. Вважається, що змінюване механічне середовище призводить до наступної адаптивної відповіді в кістці, змінюючи структуру та щільність кістки у відповідності з механічними потребами [Huiskes R. 1987, Frost H. M. 1994, Zadpoor A. A. 2013]. Таким чином, індикатори механічного подразника, такі як напруження або деформація, чи їх похідні (наприклад, щільність енергії деформації) використовуються для кількісного визначення стресу. Професор Хейскес був одним із перших, хто звернувся до стрес-екранування при детальній зміні суглобів за допомогою прямих вимірів деформації в трупних кістках і моделях кінцевих елементів (FE), що добре себе зарекомендували [Huiskes R. 1980, Huiskes R. 1982]. В цілому дослідження стрес-захисту показали, що здатність чинити опір деформації на згин імплантату та кістки є ключовим фактором [Huiskes R. 1989, A. R. Dujovne 1993]. Розрахунок стрес-екранування в більшості випадків добре узгоджується з вимірами втрати кісткової маси. Області високого міжфазного зсувного стресу пов'язані з областями великого росту кісток і більш щільної медулярної кістки. В цих конкретних дослідженнях морфологічні дані підтверджують механічний прогноз, що більш низькі показники жорсткості сприяють переносу проксимального навантаження. Використання матеріалів з низьким модулем пружності веде до зменшення стрес-екранування, але при цьому підвищуються міжфазні напруження на інтерфейсі кісткового імплантату [Kuiper J. H. 1997], що потенційно порушують остеоінтеграцію.

Наступний параметр, який може описувати взаємодію в системі імплантат-кістка – мікромоція (відносне переміщення) був детально описаний в деяких

оглядових статтях Szmukler-Moncler et al. (1998) [Szmukler-Moncler S. 1998, J. V. Brunski 1991, Pilliar R. M. 1991]. Основні висновки полягають в наступному: По-перше, «...важливо не відсутність навантаження як такого, яке має вирішальне значення для остеоінтеграції, а скоріше відсутність надмірної мікромоції на межі кістки та імплантату». По-друге, важливо кількісно визначити, коли виникає надмірна мікромоція відносно часу імплантації. На сьогоднішній день всі дослідження стосуються мікромоції, що накладається одразу після імплантації, коли ініціюються події заживання, а стабільність імплантату залежить від його форми та ретенційних конструктивних особливостей (або їх відсутності). За таких умов механізм формування кісткової тканини, по видимому, виглядає наступним чином: вважається, що мікромоція пошкоджує тканини та судинні структури, які є частиною раннього заживання кісток. Мікромоція, вірогідно, перешкоджає розвитку адекватних ранніх структур із фібринового згустку і порушує відновлення нової судинної системи, що, в свою чергу, заважає міграції остеогенних клітин. В кінці кінців, процес заживання змінюється якісно в напрямку реконструкції утворення колагенової рубцевої тканини замість кісткової [Ratner V. D. 1996]. Davies також нещодавно припустив, що мікромоція може перешкоджати адгезії фібринового згустку до поверхні імплантату під час раннього заживання [Davies J. E. 1998], і що на цей ефект може впливати шорсткість поверхні. По-третє, ці дані про мікромоцію справедливі не лише для металічних біоматеріалів (гладеньких чи грубих), а й для керамічних біоматеріалів, таких як гідроксиапатит [Søballe K. 1992].

Циклічні випробування на стискання та розтягнення як кортикальної, так і губчастої кістки показали, що кістка може піддаватися різним формам механічного пошкодження, коли величина напружень наближається до межі текучості. Є мікроскопічні дані (наприклад, дослідження акустичної емісії), що демонструють руйнування вже при 0,5% деформації [Currey J. D. 1984]. Для трабекулярної кістки деформацію руйнування важче визначити, оскільки номінальна деформація всього зразка може відрізнитися від докладних полей деформації в окремих трабекулах, як це слідкує з комп'ютерних моделей

трабекулярної кістки [D.P. Fyhrie 1993]. Тим не менш, для бичачої трабекулярної кістки, Wachtel і Keaveny [Wachtel E. F. 1997] відмічали поперечні тріщини, смуги зсуву, паралельні тріщини і повні трабекулярні переломи в зразках, при 2,5% деформації при стисненні. При випробуваннях на стомлення при розтягненні та стискаючому навантаженні кортикальної кістки людини Pattin et al. (1996) [Pattin S. A. 1996]. Повідомляє про деградацію стомлюваного модуля при циклічній дисипації енергії в зразках, які піддавалися циклічному впливу «порогів критичного пошкодження» 0,25% при розтягненні та 0,4% при стисканні.

Щільність кістки навколо зубних імплантатів, очевидно, нижче, ніж у природнього зуба. Згідно попередніх клінічних досліджень, зубні імплантати, що розташовані в кістці з більш низькою щільністю, мають більш високу частоту відторгнень. Вважається, що змінене механічне середовище в періімплантантній зоні може поставити під загрозу існування імплантату.

Додаючи до вищезгаданого обговорення, ідеальний зубний імплантат має максимально наближатися до механічної поведінки природнього зуба. Існуючі дослідження показують, що періодонтальні механорецептори відіграють важливу роль в контролі рухів щелепи і сил при пережовуванні їжі. З цієї причини пацієнти з зубними імплантатами демонструють порушення адаптації активності щелепних м'язів для різної їжі. Ці припущення та обмеження залишаються найбільшою перешкодою для точного прогнозування наслідків ремоделювання кістки. [Chao Wang 2015].

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найчастіше для виготовлення імплантатів використовують сплав типу VT6 (ГОСТ 19807 - 91) (6% Al, 4% V) (табл. 2.1), який не в повній мірі відповідає сучасним вимогам біосумісності: хімічної (наявність до 5,3 % ванадію, що є біотоксичним елементом і до 0,6% заліза, що є біотолерантним елементом), фізичної ( $E = 115$  ГПа в три рази перевищує модуль пружності кісткової тканини  $E = 30 \dots 35$  ГПа). Навіть при незначній швидкості корозії імплантатів, що містять токсичні нікель, хром та ванадій, може відбуватися ураження тканин організму.

Таблиця 2.1 – Механічні властивості Ті сплавів з 6 % Al, 4 % V (пруток)

Марка	$\sigma_B$ , МПа	$\sigma_T$ , МПа	$\delta$ , %	$\psi$ , %	КСУ, Дж/см <sup>2</sup>
	не менше				
VT6, ГОСТ 26492-85	900...1100	-	8...20	20...45	30...40
Grade 5, ASTM B348	895	828	10	25	-
Grade 23, ASTM B348	828	759	10	25	-

Зниження модуля пружності за рахунок легування титанових сплавів призводить до зниження механічних властивостей. Тому актуальними є наукові дослідження та технологічні розробки, що стосуються створення сучасних матеріалів для виготовлення імплантатів з модулем пружності, який не більше ніж в два рази перевищує модуль пружності кісткової тканини, за допомогою системи легування, що не спричиняє шкідливого впливу на живий організм, та при збереженні міцності металевого сплаву на рівні, притаманному сплавам, які використовуються в теперішній час.

Максимально ці вимоги задовольняє цирконій. Він менш токсичний, ніж титан. Модуль пружності цирконію нижче, ніж у титану - 97 ГПа проти 103 ГПа, але недостатній для забезпечення вимог фізичної біосумісності. Крім того, технічно чистий цирконій також має низьку міцність ( $\sigma_B \geq 253$  МПа) стосовно навантаження, яке повинні витримувати елементи дентальних імплантатів. Для



підвищення рівня механічних властивостей цирконію і одночасного зниження модуля нормальної пружності можливе застосування ізоморфних легуючих компонентів. З урахуванням необхідності збереження хімічної біосумісності сплаву, в якості легуючих елементів можуть виступати титан, ніобій, тантал. З існуючих сплавів найбільш придатними є сплави системи Zr-Nb-Ti, які мають модуль пружності менше 55 ГПа, що відповідає критерію фізичної біосумісності.

У той самий час технологія отримання промислових заготовок для імплантатів представляє собою складне технічне завдання щодо їх геометрії та механічних властивостей.

Цирконій, як і титан, під час технологічного процесу його отримання, активно взаємодіє як з газами (кисень, азот, водень), так і з вуглецем та металами. Наявність домішок призводить до зміцнення та підвищення нормального модуля пружності сплаву. Цю проблему вирішували шляхом використання шихти високої чистоти.

Технологічна схема отримання заготовок складається з наступних етапів:

- шихтування;
- виплавка злитка;
- механічна обробка злитка;
- кування;
- прокатка;
- протягання;
- термовирівнювання;
- внецентрове шліфування.

При цьому виробництво заготовок з дослідного сплаву вимагає розробки і визначення конкретної схеми та режимів деформаційної і термічної обробки.

Для дослідження параметрів сплаву використовували рентгеноструктурний метод, механічні випробування та культури клітин.

### **Метод комп'ютерного моделювання**

Поставлене завдання було вирішено за допомогою методів геометричного моделювання та візуалізації, механіки твердого деформованого тіла,

обчислювальної математики для вирішення контактних задач теорії пружності та інформаційних технологій імітаційного моделювання методом кінцевих елементів. Об'єктом дослідження даної роботи була багатокomпонентна імітаційна комп'ютерна модель біомеханічної системи «кістка-імплантат-абатмент», створена з трьох об'ємних структурних елементів (умовний шар кісткової тканини, імплантат, абатмент), що мали пружні характеристики властивостей механічно з'єднаних матеріалів. Під час процесу математичного моделювання змінними параметрами біомеханічної системи виступали:

- 1) фізико-математичні властивості матеріалу імплантату та абатменту;
- 2) умови силового навантаження імплантату (вертикальне та горизонтальне).

Загалом було створено та розраховано 24 імітаційних комп'ютерних моделі напружено-деформованого стану біомеханічної системи «імплантат-абатмент» з різноманітними параметрами (таблиця 1.4.1 ?).

З метою відтворення геометрії імплантатів використовували класичні методи геометричного моделювання у CAD системах. В імітаційній моделі було відтворено форму гвинтового імплантату виробництва ZirconPrior. Створені трьохвимірні моделі були предствалені у вигляді полігональної поверхні або набору з декількох ліній, що були збережені у форматах STL та IGS. Сформовані набори даних було імпортовано у програмне середовище SolidEdgeST, де здійснювали подальші етапи створення твердотільних віртуальних моделей та поєднання неоднорідних моделей кістки з попередньо створеними моделями дентальних імплантатів у режимі збірки.

Фізико-механічні властивості матеріалів у моделей змінювали з метою відтворення різних типів імплантатів. Це дозволяло визначити особливості біомеханічної поведінки імплантатів виготовлених з різних сплавів. Механічні властивості матеріалу, з якого були виготовлені імплантати та абатменти, відповідали:

- 1) титану марки Grade-5 (BT-6), який найчастіше використовується для виготовлення традиційних остеоінтегрованих дентальних імплантатів;
- 2) КТЦ-125 (кальційтермічний цирконій + 2,5% Ніобій) (табл 8);

3)  $\beta$ -титан-циркон-ніобієвий сплав. З'єднання імплантату та абатменту вважали нерухомим.

З метою аналізу закономірностей напружено-деформованого стану моделюємих біомеханічних систем «імплатат-абатмент» до верхньої частини абатменту на відстані 5 мм від точки з'єднання з імплантатом було прикладено горизонтальну статичну силу, перпендикулярну до поздовжньої осі імплантату величиною 300 Н.

Величина зовнішнього навантаження визначалась на основі експериментальних даних про максимальне/граничне навантаження, що розвивається на поверхні передніх зубів нижньої щелепи у процесі жування їжі. Результати чисельних експериментів по визначенню напружено-деформованого стану імітаційних моделей механічних систем різного типу представляли у вигляді кольорових карт полів досліджуваних функцій або векторної графіки, застосовуючи спеціальні інструменти програмного комплексу SolidEdgeST, та визначали максимальні значення локальних напруги та деформації в зонах їх концентрації. Під час аналізу отриманих даних оцінювали міцнісні характеристики кожного типу механічної системи за величиною максимальних зміщень вузлів кінцевоелементної моделі при відтворених умовах її силового навантаження, якісно описували характер розподілу напруги та деформацій, визначали їх межі.

---

### 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### Рентгеноструктурний аналіз

Рентгеноструктурний метод дослідження дає можливість вивчити стабільні і метастабільні стани систем і глибше зрозуміти механізми процесів, які відбуваються при різних впливах на метал.

Дослідження сплаву рентгеноструктурним методом відбувалось на дифрактометрі загального призначення „ДРОН-3”. Дифрактограма представлена на рис 3.1.

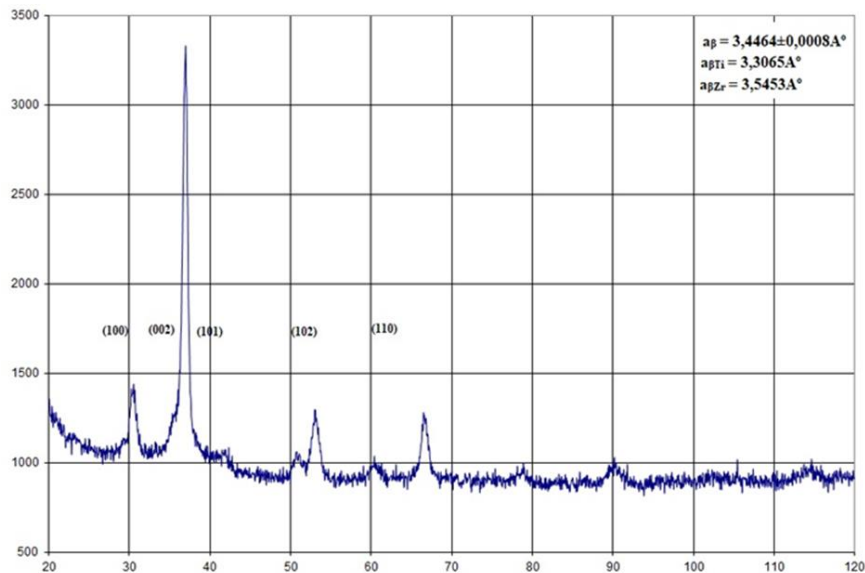


Рисунок 3.1 - Дифрактограма сплаву

Використання рентгеноструктурного аналізу дозволило провести якісний, а також кількісний аналіз фазового складу дослідного сплаву. На підставі отриманих даних, розрахунку параметра елементарної комірки (рис. 312) та за допомогою правила Вегарда, можна зробити висновок про те, що сплав складається з двох фаз:  $\beta$ -Ti з об'ємноцентрованою кубічною ґраткою (в кількості близько 30-35%) та  $\beta$ -Zr що також має об'ємноцентровану кубічну ґратку (кількість фази близько 65-66%). Виходячи з цього, отриманий сплав можна віднести до групи сплавів на основі  $\beta$ -цирконієвого твердого розчину.

Розрахунок температур деформаційної обробки необхідно проводити з урахуванням саме температурних перетворювань цирконієвих сплавів з  $\beta$ -фазою.

### Механічні властивості дослідного сплаву

Визначення механічних властивостей відбувалось універсальним методом випробування зразків без екстензометра при кімнатній температурі. (ГОСТ 1497-84) (рис 3.2, табл 3.1)

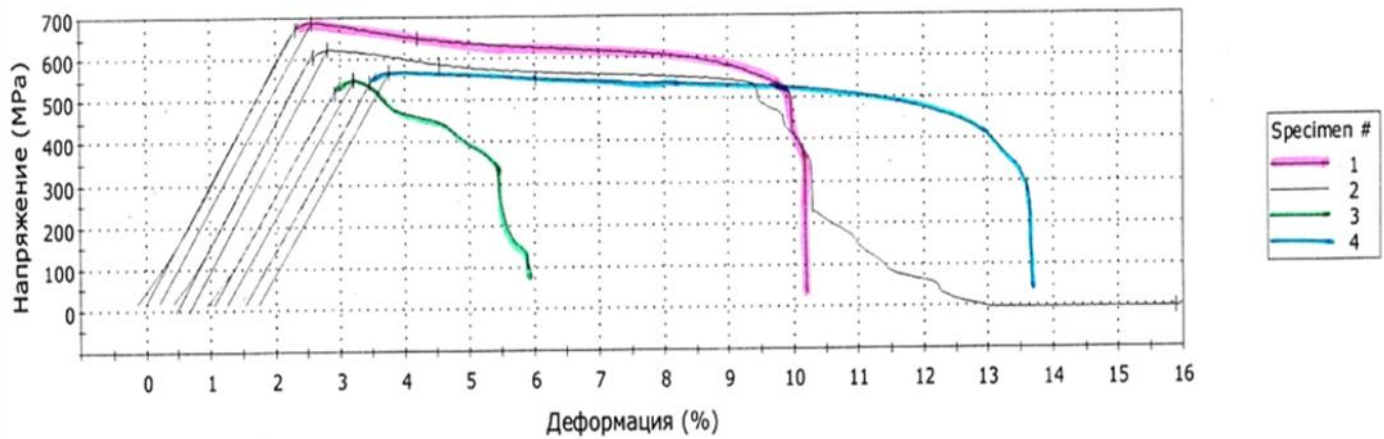


Рисунок 3.2 - Діаграма розтягання

Параметри та показники механічних властивостей сплаву в литому стані представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Механічні властивості сплаву

Ши фр	Макс. навантаже ння (N)	Макс. навантаже ння (N)	Модуль пружно сті E (МПа)	Модуль пружно сті E, кгс/мм <sup>2</sup>	Границя пропорційн ості (МПа)	Границя пропорційн ості, кгс/мм <sup>2</sup>	Умовн а границ я текучо сті 0,2%, (МПа)	Умовн а границ я текучо сті 0,2%, кгс/мм <sup>2</sup>	Тимчасо вий опір (МПа)
№1	12438	1268,32	28325	2889	671,8	68,53	687,5	70,11	648,9
№2	10787	1100,00	29176	2976	605,9	61,80	623,0	63,53	586,3
№3	10561	1076,93	27348	2789	519,1	52,95	550,7	56,16	551,0
№4	10722	1093,30	27277	2782	544,2	55,51	568,1	57,93	552,7

Результати механічних випробовувань литих заготовок у порівнянні з показниками патентованого сплаву наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Порівняльна характеристика дослідного сплаву і комерційно доступного титанового сплаву для виготовлення дентальних імплантатів

	Склад	Хімічний склад			Механічні властивості				
		Ti	Zr	Nb	$\sigma_b$ , МПа	$\sigma_{0,2}$ , МПа	E, ГПа	$\delta$ , %	$\psi$ , %
Цирконійові сплави	№1	19,95	57,32	22,46	687,5	648,9	28,325	13,2	40,8
	№2	19,02	59,57	21,41	623,0	586,3	29,348	13,5	33,4
	№3	18,75	60,12	20,78	550,7	551,0	27,348	6,8	31,2
	№4	18,95	60,01	20,98	568,1	552,7	27,277	12,0	53,1
	Патент	16...23	55...63	16...24	-	-	45-57	10	-
	Титанові сплави	BT6 (ГОСТ 19807-91)	-	-	-	900-1100	-	115	8...20
Ti-6Al-4V (Grade 5) ASTM B348		-	-	-	895-900	760-830	115	14	-

Як можна бачити з наведених результатів, модуль пружності E знаходиться в одному діапазоні для досліджуваних 4 сплавів і становить 27-29 ГПа, що відповідає заявленим вимогам для імплантатів. Однак, за механічними властивостями титанові сплави, а саме BT6, переважають над досліджуваними сплавами. Саме тому схема деформації, а також режими деформаційної і термічної обробки повинні забезпечити одночасне формоутворення заготовки для імплантату (пруток  $\varnothing 6$  мм) з підвищенням механічних властивостей при одноосьовому розтяганні, до рівня сплаву BT6. Для подальших досліджень використовуємо середній по значенням сплав №2.

Рентгеноспектральний мікроаналіз зразка було проведено для виявлення рівномірності розподілу легуючих елементів (рис. 3.3).

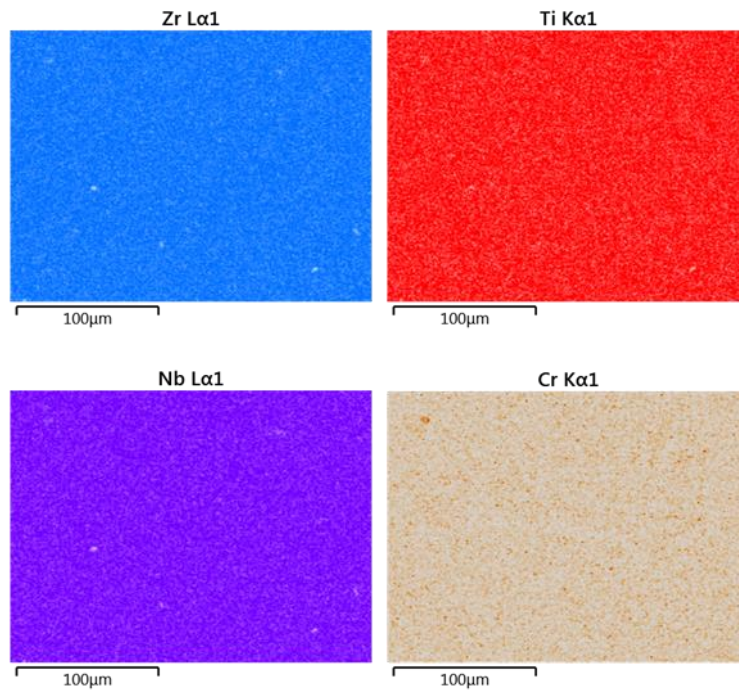


Рисунок 3.3 - Розподіл легуючих елементів

Фрактограма поверхні руйнування зразка з пруткової заготовки після статичного випробування на розтяг представлена на рис 3.3

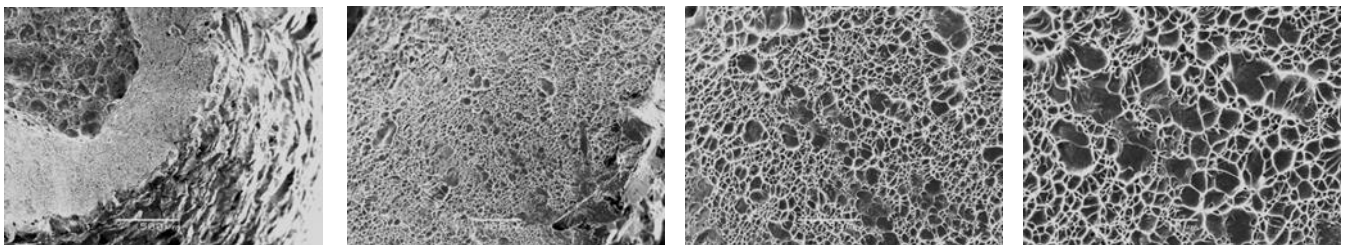


Рисунок 3.4 – Фрактограма поверхні руйнування зразка

Зламування має в'язкий характер з рівномірними зонами деформації без наявності ділянок крихких руйнувань, пор і інших дефектів. Це свідчить про високу якість деформаційної обробки (рис. 3.5 та табл 3.3).

Таблиця 3.3 – Механічні властивості зразка з пруткової заготовки

$\sigma_B$ , МПа	$\sigma_{0.2}$ , МПа	E, ГПа	$\delta$ , %
850...900	695...700	37,673	36,0



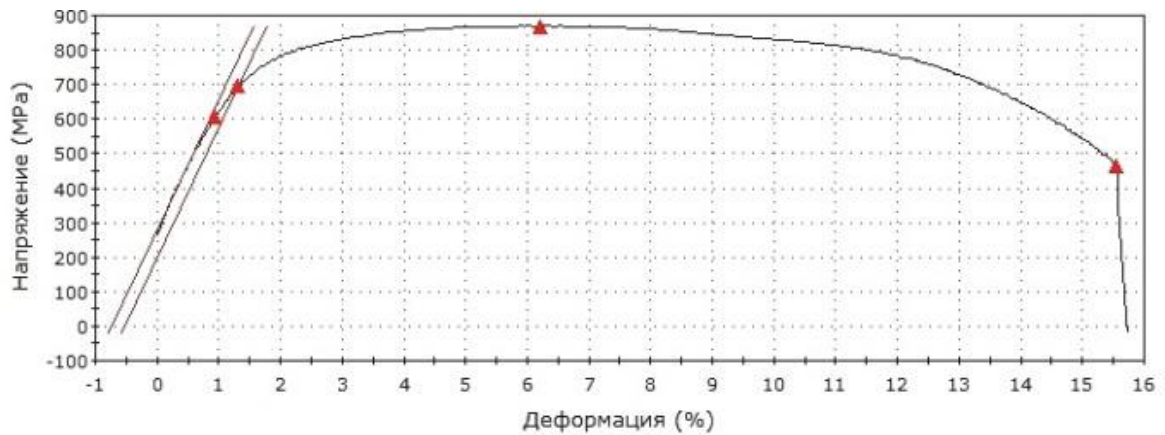


Рисунок 3.5 - Діаграма розтягання

Представлені вище дослідження підтвердили відсутність дефектів, що вказує на правильність вибору режимів обробки. Результати механічних випробувань продемонстрували підвищення рівня механічних властивостей дослідного сплаву у порівнянні з властивостями сплаву у литому стані. При цьому, модуль пружності дослідного сплаву знаходиться в діапазоні :

- у литому стані 27-30 ГПа
- у деформованому стані 34-38 ГПа.

Це в середньому у 3 рази нижче ніж у сплавів VT6 та Grade5.

### **Визначення міцності і біомеханоподібних властивостей імплантатів з різних сплавів**

Основні результати, що було отримано під час модельних експериментів наведені в таблиці 3.4

У відтворених умовах навантаження імплантати знаходились в умовах складного напружено-деформованого стану з перевагою деформацій вигину та зсуву. Величину максимального зміщення вузлів моделі оцінювали у ділянці зони з'єднання імплантату і абатменту, та вона варіювала від 0,14 мм (Grade5) до 0,5 мм (b-Ti-Zr). При зменшенні діаметру імплантату, з 3.75 до 3 мм, величина деформації збільшувалась на 64,2% (b-Ti-Zr), на 63,8% (КТЦ-125), на 63,6% (Grade5) та на 63,7% (чистий титан). При цьому визначалась залежність



збільшення деформації імплантату від зменшення модуля пружності матеріалу та діаметру імплантату.

Таблиця 3.4 – Результати модельних експериментів

Діаметр імплантату	$\beta$ -Ti-Zr		КТЦ-125		BT-6 (Grade 5)		Чистий Ti	
	3,0	3,75	3,0	3,75	3,0	3,75	3,0	3,75
Результати зміщення максимальні, мм	0,505	0,324	0,287	0,183	0,22	0,14	0,245	0,156
Максимальна напруга, МПа	4,22e + 003	1,69e + 003	4,35 + 003	1,84e + 003	4,35e + 003	1,84e + 003	4,33e + 003	1,83e + 003
Коефіцієнт безпечності, f	0,237	0,558	0,156	0,37	0,167	0,395	0,0398	0,0943

Максимальні напруги в імплантатах в усіх випадках визначались у ділянці з'єднання імплантат-абатмент, що є межою закріпленої та незакріпленої частини конструкції.

Оцінювали показники результатів зміщення у навантажуваній моделі діаметром 3 мм. У порівнянні зі сплавами інших груп В-Ti-Zr сплав приймає на себе мінімум напруги та максимум зміщень (0,505 мм), що в значній мірі знижує ефект екранування напруги (стрес-шилдинг ефект). КТЦ-125 сприймає 0,287 мм зміщень, Grade-5 – 0,22 мм, чистий відпалений титан – 0,245 мм. Аналогічна тенденція визначалась і в групах зразків з діаметром 3,75 мм. Зниження такого явища як стрес-шилдинг ефекту є важливим при використанні імплантатів малих діаметрів, коли передача функціонального навантаження припадає на малу площу контакту імплантату з кісткою. Найменше зміщення у навантажуваній моделі визначається у сплава Grade-5 (рис. 3.6).

Згідно теорії Mises-Hencky, пластичний матеріал починає руйнуватись у місцях, де напруга за Мзусом стає рівною граничній нарузі. У порівнянні з іншими сплавами група В-Ti-Zr продемонструвала найменшу максимальну напругу в конструкції та найбільш рівномірний характер її розподілу. Відсутність концентраторів напруги в даному випадку підвищувала міцнісні

характеристики конструкції, що є особливо важливим при застосування імплантатів з малим діаметром. При розрахунках коефіцієнту безпечності (f відношення гранично допустимої напруги, що викликає руйнування, до максимальної експлуатаційної напруги, отриманої при розрахунках моделі) було встановлено, що в навантажуваній моделі діаметром 3 мм найбільший коефіцієнт безпечності серед сплавів досліджуваної групи, має В-Ti-Zr – 0,237. Відповідно КТЦ-125 – 0,156, Grade-5 – 0,167, чистий відпалений титан – 0,0398. Аналогічна тенденція визначилась і в групах з діаметром 3,75мм (рис. 3.7).

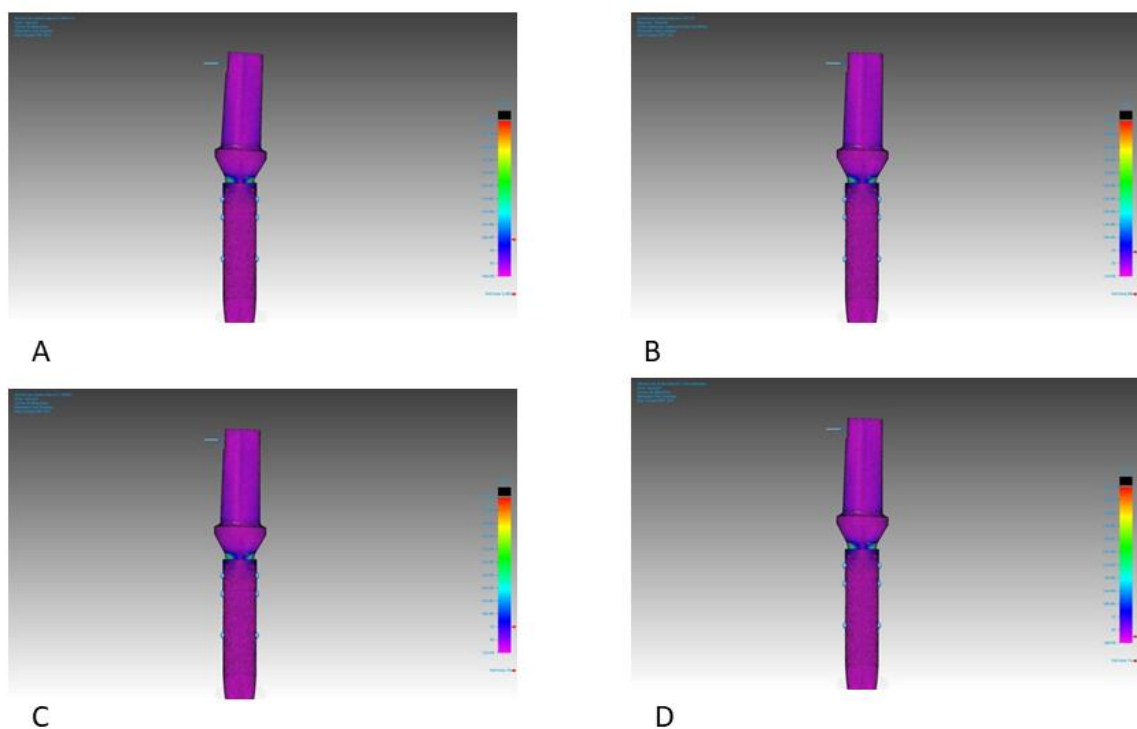


Рисунок 3.6 - Тривимірні моделі кінцевих елементів зміщення імплантатів під навантаженням в експериментальних моделях. А -  $\beta$ -Ti-Zr сплав; В - КТЦ-125; С – VT-6; D – чистий титан.

Механічні властивості для розрахунку даних закладали виходячи з результатів експериментальних досліджень для дослідного матеріалу та брали з паспорту стандартів матеріалів для порівняльних груп.

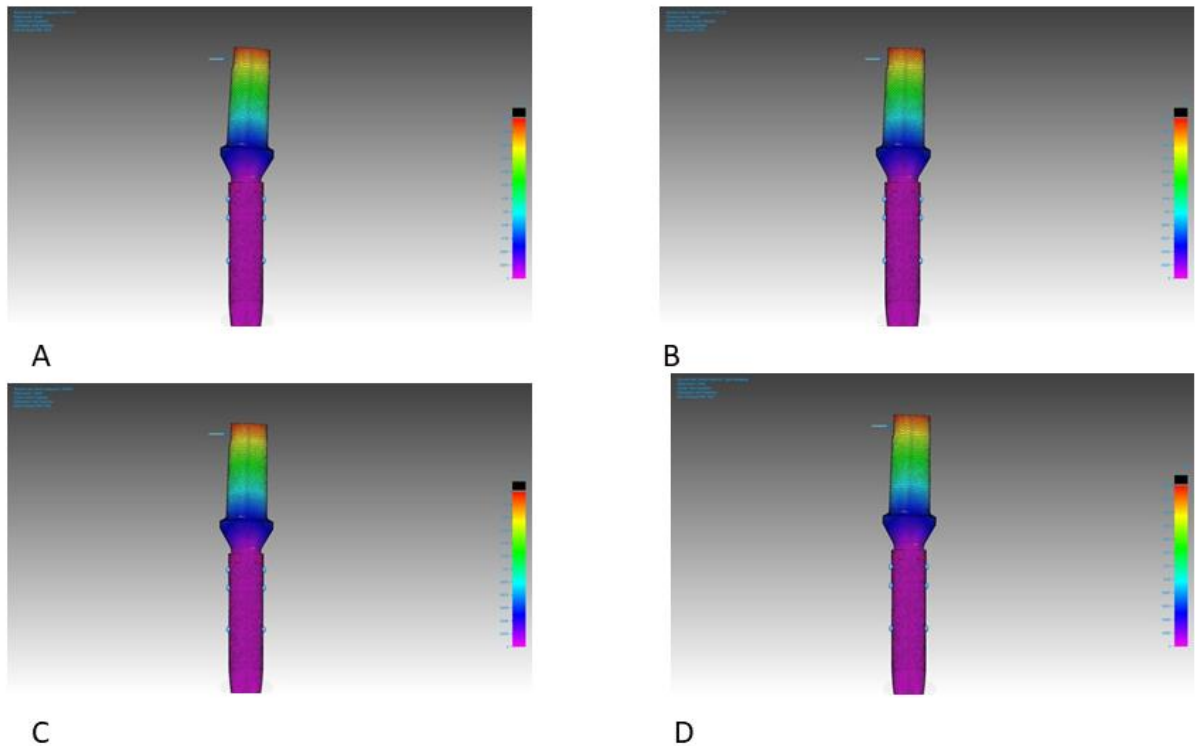


Рисунок 3.7 - Тривимірні моделі кінцевих елементів максимального напруження імплантатів під навантаженням в експериментальних моделях.

A -  $\beta$ -Ti-Zr сплав; B - КТЦ-125; C – VT-6; D – чистий титан.

Відношення показника максимальної напруги, що діє в елементі конструкції в результаті зовнішнього навантаження, до показника напруги, який визначається з механічних властивостей конструкційного матеріалу, визначає коефіцієнт запасу міцності. Відношення моменту максимальної сили (сигма) до допустимої визначає коефіцієнт запасу міцності. Коефіцієнти запасу міцності та коефіцієнти безпечності мають між собою обернено пропорційну залежність (рис. 3.8).

Таким чином, шляхом помноження показника коефіцієнту безпечності на 100, можна отримати показник (%) величини навантаження, що можна прикласти до зразка, тобто коефіцієнт міцності.

Для  $\beta$ -Zr-Ti у діаметрі 3,0 мм він становить 23,7%, для Grade 5 – 16,7%, для КТЦ-125 – 16,7%, для чистого титану – 4%.

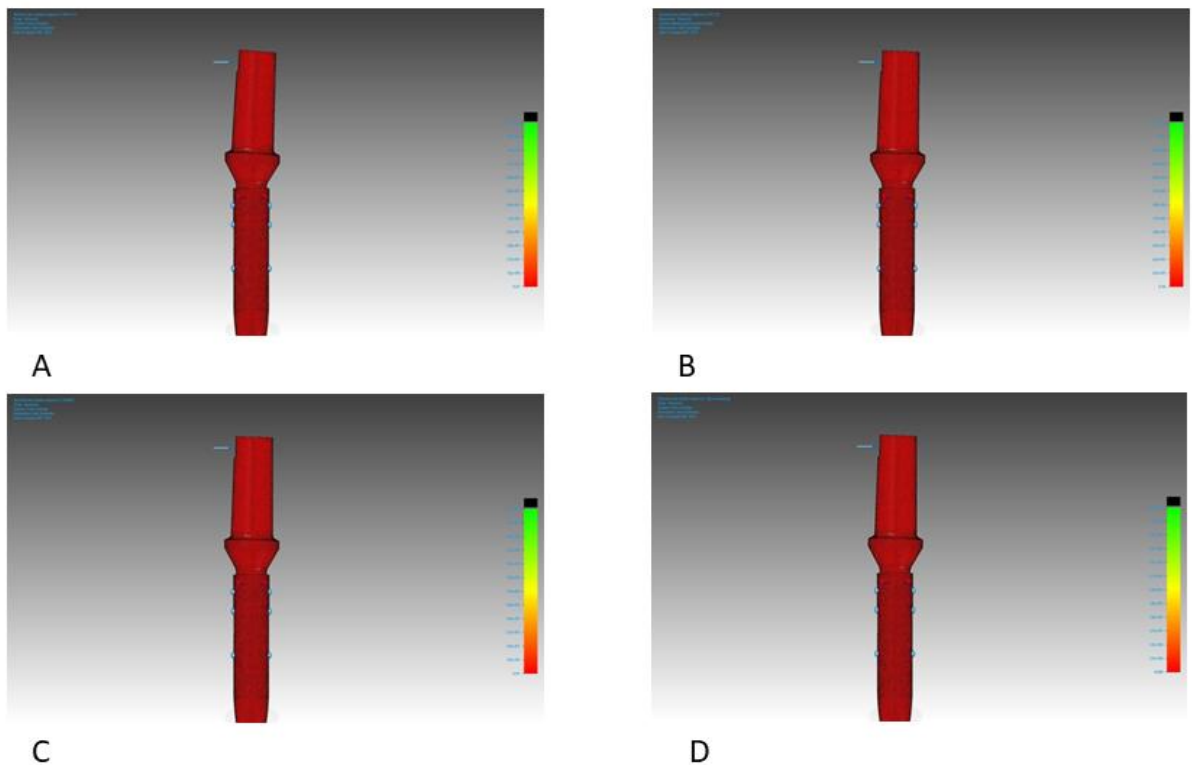


Рисунок 3.8 - Тривимірні моделі кінцевих елементів коефіцієнта безпеки (f) імплантатів під навантаженням в експериментальних моделях.  
 А -  $\beta$ -Ti-Zr сплав; В - КТЦ-125; С – VT-6; D – чистий титан.

Якщо розглядати розрахункові значення коефіцієнту безпечності, то стандартний коефіцієнт запасу міцності буде мати значення для титану 1,167, а для бета-цирконієвого сплаву – 1,237, що в цілому відповідає допустимим значенням коефіцієнту запасу міцності 1,2-2,5 рекомендованим в авіабудівництві.

Наведені дані свідчать, що у порівнянні з іншими сплавами,  $\beta$ -Ti-Zr сплав при його взаємодії з кісткою приймає на себе мінімум напруги при максимумі зміщень, що в значній мірі знижує ефект екранування напруги (стрес-шилдинг ефект). Ця тенденція визначається незалежно від відтвореного діаметру імплантату, що дозволяє досягнути позитивного біомеханічного ефекту при використанні імплантатів малих діаметрів, коли передача функціонального навантаження припадає на малу площу контакту імплантату з кісткою.

Найменше зменшення у навантажуваній моделі визначалось у сплаві Grade-5, а величина еквівалентних напруг в ньому навпаки була найбільшою.

## ВИСНОВКИ

1. Новий сплав, що розроблений з використанням процесу вакуумно-дугової плавки з наступною його обробкою, куванням та прокаткою, демонструє надзвичайно низький модуль Юнга з відповідними показниками міцності на розтягнення, границі текучості та видовження.

2. Дослідження продемонструвало максимум пружної ділянки у бета-титан-цирконієвого сплаву. На це вказує коефіцієнт безпечності 0,237 чи тимчасова границя міцності (кінець пружної ділянки) при моментальному прикладанні сили, що дозволяє зробити висновок про переважне застосування бета-титан-цирконієвого сплаву в конструкції з малим діаметром

3. Бета-титан-цирконієвий сплав демонструє максимальні зворотні деформації, що знижує вірогідність розвитку критичних (руйнівних) напруг в точках їх концентрації.

4. У порівнянні з іншими матеріалами бета-титан-цирконієвий сплав має біомеханічні властивості подібні до кісткової тканини та є оптимальним для виготовлення імплантатів.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Xuefeng Yu, Yuefang Huang, Patricia Collin-Osdoby, and Philip Osdoby Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1) Recruits Osteoclast Precursors by Inducing Chemotaxis, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Activity, and Collagen Transmigration. *Journal of Bone and Mineral Research* Volume 18, Number 8, 2003.
2. Naoyuki Takahashi, Kazuhiro Maeda, Akihiro Ishihara, Shunsuke Uehara, Yasuhiro Kobayashi Regulatory Mechanism of Osteoclastogenesis by RANKL and Wnt Signals *Frontiers in Bioscience* 16, 21-30, January 1, 2011.
3. Gustavo Mendonc, Daniela B. S. Mendonc, Francisco J. L. Aragao, Lyndon F. Cooper The combination of micron and nanotopography by H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment and its effects on osteoblast-specific gene expression of hMSCs *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 94(1):169-79 · July 2010.
4. Liesbeth Van Wesenbeeck Six Novel Missense Mutations in the LDL Receptor-Related Protein 5(LRP5) Gene in Different Conditions with an Increased Bone Density *Am. J. Hum. Genet.* 72:763–771, 2003.
5. Karmakar S., Kay J., Gravallesse E.M. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 May;36(2):385-404.
6. Poole K. E., Reeve J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 Dec;5(6):612-7. Epub 2005 Sep 21.
7. Jenni Pasuri, Jani Holopainen, Hanna Kokkonen et al. Osteoclasts in the interface with electrospun hydroxyapatite *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2015. – V. 135. – P. 774-783.
8. D.A. Puleo, A. Nanci Understanding and controlling the bone–implant interface *Biomaterials.* – 1999. – V. 20. – P. 2311–2321.
9. Temiyasathit, S., Jacobs, C.R., The osteocyte primary cilium and its role in bone mechanotransduction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010 – 1192, 422–428.

10. М.В. Погорелов, Г.Ф. Ткач Мікротвердість інтактної та травмованої кістки Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні проблеми функціональної морфології", Полтава 10-12 вересня 2009 р. – 2009. – С.34.
11. D. Lin, Q. Li, W. Li, N. Duckmanton, M. Swain Mandibular bone remodeling induced by dental implant J Biomech. – 2010. – V. 43(2). – P. 287-93
12. Leblanc A. D., Schneider V. S., Evans H. J., Engelbretson D. A., Krebs J. M. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest J Bone Miner Res. 1990 Aug;5(8):843-50.
13. LeBlanc A., Schneider V., Shackelford L., West S., Oganov V., Bakulin A., Voronin L. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight J Musculoskelet Neuronal Interact. 2000 Dec;1(2):157-60.
14. D. Courteix, E. Lespessailles, P. Obert, C. L. Benhamou Pratique sportive intensive et densité minérale osseuse chez la jeune fille prépubère Science & Sports Volume 13, Issue 3, 1998, Pages 129-131.
15. N. Tournairea, C. Jaffréa, M.P. Jacobc, G. Duchera, C.L. Benhamoua, D. Courteixa, A. Meddahi-Pelléa MMP2 and MMP9 plasma levels as markers of bone remodeling: a study on young male tennis players Science & Sports 22 (2007) 123–125.
16. Bonewald L. F. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes Bonekey Osteovision. 2006 Oct;3(10):7-15.
17. Schaffler M. B., Cheung W.Y., Majeska R., Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone Calcif Tissue Int. 2014 Jan;94(1):5-24. Epub 2013 Sep 17.
18. You L., Temiyasathit S., Lee P., Kim C. H., Tummala P., Yao W., Kingery W., Malone A. M., Kwon R. Y., Jacobs C. R. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading Bone. 2008 Jan;42(1):172-9. Epub 2007 Sep 26.
19. Luu Y. K., Capilla E., Rosen C. J., Gilsanz V., Pessin J. E., Judex S., Rubin C. T. Mechanical Stimulation of Mesenchymal Stem Cell Proliferation and



Differentiation Promotes Osteogenesis While Preventing Dietary-Induced Obesity  
Journal of Bone and Mineral Research Volume 24, Number 1, 2009.

20. Qin Y. X., Kaplan T., Saldanha A., Rubin C. Fluid pressure gradients, arising from oscillations in intramedullary pressure, is correlated with the formation of bone and inhibition of intracortical porosity J Biomech. 2003 Oct; 36(10):1427-37.

21. Soves C. P., Miller J. D., Begun D. L., Taichman R. S., Hankenson K. D., Goldstein S. A. Megakaryocytes are mechanically responsive and influence osteoblast proliferation and differentiation Bone Volume 66, September 2014, Pages 111-120.

22. Hu M., Cheng J., Qin Y. X. Dynamic hydraulic flow stimulation on mitigation of trabecular bone loss in a rat functional disuse model Bone. 2012 Oct;51(4):819-25. Epub 2012 Jul 20.

23. A. P. Bergula, W. Huang, J. A. Frangos Femoral vein ligation increases bone mass in the hindlimb suspended rat Bone Volume 24, Issue 3, March 1999, Pages 171-177

24. Stevens H. Y., Meays D. R., Yeh J., Bjursten L. M., Frangos J. A. COX-2 is necessary for venous ligation-mediated bone adaptation in mice. Bone. 2006 Jan;38(1):93-104. Epub 2005 Aug 24.

25. Thomas A. Metzger, Stephen A. Schwaner, Anthony J. LaNeve, Tyler C. Kreipke, Glen L. Niebur Pressure and shear stress in trabecular bone marrow during whole bone loading. Journal of Biomechanics, Volume 48, Issue 12, 18 September 2015, Pages 3035-3043.

26. Kartikey Grover, Liangjun Lin, Minyi Hu, Jesse Muir, Yi-Xian Qin Spatial distribution and remodeling of elastic modulus of bone in micro-regime as prediction of early stage osteoporosis. Journal of Biomechanics, Volume 49, Issue 2, 25 January 2016, Pages 161-166.

27. Martha Warren Bidez and Carl E. Misch Clinical Biomechanics in implant Dentistry 2015.

28. R. Adell, U. Lekholm, B. Rockler, P. I. Brånemark A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw *International Journal of Oral Surgery* Volume 10, Issue 6, 1981, Pages 387-416.
29. Albrektsson T., Zarb G., Worthington P., Eriksson A. R. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986 Summer;1(1):11-25.
30. Smith D. E., Zarb G. A. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants *J Prosthet Dent*. 1989 Nov;62(5):567-72.
31. Goodacre C. J., Kan J. Y., Rungcharassaeng K. Clinical complications of osseointegrated implants *J Prosthet Dent*. 1999 May;81(5):537-52.
32. Cochran D. L., Hermann J. S., Schenk R. K., Higginbottom F. L., Buser D. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implantogingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible *J Periodontol*. 1997 Feb;68(2):186-98.
33. Hermann J. S., Cochran D. L., Nummikoski P. V., Buser D. Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible *J Periodontol*. 1997 Nov;68(11):1117-30.
34. Cochran D. L., Nummikoski P. V., Higginbottom F. L., Hermann J. S., Makins S. R., Buser D. Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results *Clin Oral Implants Res*. 1996 Sep;7(3):240-52.
35. Hämmerle C. H., Brägger U., Bürgin W., Lang N. P. The effect of subcrestal placement of the polished surface of ITI implants on marginal soft and hard tissues *Clin Oral Implants Res*. 1996 Jun;7(2):111-9.
36. Santhosh Sekar, Thangakumaran Suthanthiran, Arthiie Thangavelu, Sasi Kumar Karupannan, Fairlin Prem, and Dhivya Rajendran Clinical and Radiological Evaluation of Delayed and Early Loading of Single-Tooth Implant Placement: A 6-Month, Prospective, Randomized, Follow-up Clinical Study *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 May; 11(Suppl 2): S278–S284.

37. Geraets W., Zhang L., Liu Y., Wismeijer D. Annual bone loss and success rates of dental implants based on radiographic measurements *Dentomaxillofac Radiol.* 2014;43(7):20140007. Epub 2014 Jul 17.
38. Buser D., Mericske-Stern R., Dula K., Lang N. P. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants *Adv Dent Res.* 1999 Jun;13:153-61.
39. Duyck J., Rønold H. J., Van Oosterwyck H., Naert I., Vander Sloten J., Ellingsen J. E. The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions around osseointegrated implants: an animal experimental study *Clin Oral Implants Res.* 2001 Jun;12(3):207-18.
40. Behnaz Ebadian, Mahmoud Farzin, Saeid Talebi, and Niloufar Khodaeian Evaluation of stress distribution of implant-retained mandibular overdenture with different vertical restorative spaces: A finite element analysis *Dent Res J (Isfahan).* 2012 Nov-Dec; 9(6): 741–747.
41. Won Hyeon Kim, Eun Sung Song, Kyung Won Ju, Jong-Ho Lee, Man Yong Kim, Dohyung Lim, and Bongju Kim Finite Element Analysis of Novel Separable Fixture for Easy Retrieval in Case with Peri-Implantitis Materials (Basel). 2019 Jan; 12(2): 235. Published online 2019 Jan 11.
42. Ryan T. M., Ketcham R. A. The three-dimensional structure of trabecular bone in the femoral head of strepsirrhine primates *J Hum Evol.* 2002 Jul;43(1):1-26.
43. Torrance A. G., Mosley J. R., Suswillo R. F., Lanyon L. E. Noninvasive loading of the rat ulna in vivo induces a strain-related modeling response uncomplicated by trauma or periosteal pressure *Calcif Tissue Int.* 1994 Mar;54(3):241-7.
44. Kotha S. P., Hsieh Y. F., Strigel R. M., Müller R., Silva M. J. Experimental and finite element analysis of the rat ulnar loading model-correlations between strain and bone formation following fatigue loading *J Biomech.* 2004 Apr; 37(4):541-8.

45. Schulte F. A., Ruffoni D., Lambers F. M., Christen D., Webster D. J., Kuhn G., Müller R. Local mechanical stimuli regulate bone formation and resorption in mice at the tissue level *PLoS One*. 2013 Apr 24;8(4): e62172. Print 2013.
46. Webster D., Wirth A., van Lenthe G. H., Müller R. Experimental and finite element analysis of the mouse caudal vertebrae loading model: prediction of cortical and trabecular bone adaptation *Biomech Model Mechanobiol*. 2012 Jan;11(1-2):221-30. Epub 2011 Apr 7.
47. Jacobs C. R., Temiyasathit S., Castillo A. B. Osteocyte mechanobiology and pericellular mechanics *Annu Rev Biomed Eng*. 2010 Aug 15;12:369-400.
48. Kwon R. Y., Meays D. R., Tang W. J., Frangos J. A. Microfluidic enhancement of intramedullary pressure increases interstitial fluid flow and inhibits bone loss in hindlimb suspended mice *J Bone Miner Res*. 2010 Aug;25(8):1798-807.
49. Webster D., Schulte F. A., Lambers F. M., Kuhn G., Müller R. Strain energy density gradients in bone marrow predict osteoblast and osteoclast activity: a finite element study *J Biomech*. 2015 Mar 18;48(5):866-74. Epub 2015 Jan 2.
50. Weinmann J. P. Bone changes related to eruption of the teeth. *Angle Orthod*. 1941;11:83.
51. W. Eugene Roberts, Sarandeep Huja, Jeffery A. Roberts *Bone Modeling: Biomechanics, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspectives Seminars in Orthodontics*, Vol 10, No 2 (June), 2004: pp 123-161.
52. Brunski J. B. In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface *Adv Dent Res*. 1999 Jun; 13:99-119.
53. Greenstein G., Cavallaro J., Tarnow D. Assessing bone's adaptive capacity around dental implants: a literature review *J Am Dent Assoc*. 2013 Apr;144(4):362-8.
54. Wazen R. M., Currey J. A., Guo H., Brunski J. B., Helms J. A., Nanci A. Micromotion-induced strain fields influence early stages of repair at bone-implant interfaces *Acta Biomater*. 2013 May;9(5):6663-74. Epub 2013 Jan 19.

55. A.E. Aguilar Maya, D.R. Grana, A. Hazarabedian, G.A. Kokubu, M.I. Luppó, G. Vigna Zr–Ti–Nb porous alloys for biomedical application *Materials Science and Engineering C* 32 (2012) 321–329.
56. M. Niinomi and M. Nakai Review Article. Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Biomaterials* Volume 2011, Article ID 836587, 10 pages.
57. Qing Liu, Qingkun Meng, Shun Guo, Xinqing Zhao  $\alpha'$  Type Ti–Nb–Zr alloys with ultra-low Young's modulus and high strength. *Progress in Natural Science: Materials International*, Volume 23, Issue 6, December 2013, Pages 562–565.
58. Shi-juan Dai, Yu Wang, Feng Chen, Xin-quan Yu, You-fa Zhang Design of new biomedical titanium alloy based on d-electron alloy design theory and JMatPro software. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. Volume 23, Issue 10, October 2013, Pages 3027–3032.
59. Li Nie, Yongzhong Zhann, Tong Hu, Xiaoxian Chen, Chenghui Wang  $\beta$ -Type Zr–Nb–Ti biomedical materials with high plasticity and low modulus for hard tissue replacements. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 29 (2014) 1–6.
60. Jinyong Zhang, Fan Sun, Yulin Hao, Nicolas Gozdecki, Frédéric Prima Influence of equiatomic Zr/Nb substitution on superelastic behavior of Ti–Nb–Zr alloy. *Materials Science and Engineering: A*, Volume 563, 15 February 2013, Pages 78–85.
61. Li Nie, Yongzhong Zhan, Hao Liu, Chenghuang Tang Novel  $\beta$ -type Zr–Mo–Ti alloys for biological hard tissue replacements. *Materials & Design*, Volume 53, January 2014, Pages 8–12.
62. Basler S. E., Traxler J., Müller R., van Lenthe G. H. Peri-implant bone microstructure determines dynamic implant cut-out *Med Eng Phys*. 2013 Oct;35(10):1442–9. Epub 2013 Apr 25.

63. Schiuma D., Plecko M., Kloub M., Rothstock S., Windolf M., Gueorguiev B. Influence of peri-implant bone quality on implant stability *Med Eng Phys.* 2013 Jan;35(1):82-7. Epub 2012 Jun 8.
64. Keaveny T. M., Morgan E. F., Niebur G. L., Yeh O. C. Biomechanics of trabecular bone *Annu Rev Biomed Eng.* 2001;3:307-33.
65. Eckstein F., Lochmüller E. M., Koller B., Wehr U., Weusten A., Rambeck W., Hoeflich A., Wolf E. Body composition, bone mass and microstructural analysis in GH-transgenic mice reveals that skeletal changes are specific to bone compartment and gender *Growth Horm IGF Res.* 2002 Apr; 12(2):116-25.
66. Eckstein F., Lochmüller E. M., Lill C. A., Kuhn V., Schneider E., Delling G., Müller R. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry *J Bone Miner Res.* 2002 Jan; 17(1):162-71.
67. Tingart M. J., Bouxsein M. L., Zurakowski D., Warner J. P., Apreleva M. Three-dimensional distribution of bone density in the proximal humerus *Calcif Tissue Int.* 2003 Dec;73(6):531-6.
68. Wirth A. J., Goldhahn J., Flaig C., Arbenz P., Müller R., van Lenthe G. H. Implant stability is affected by local bone microstructural quality *Bone.* 2011 Sep;49(3):473-8. Epub 2011 May 13.
69. Huiskes R., Chao E. Y. A survey of finite element analysis in orthopedic biomechanics: the first decade *J Biomech.* 1983;16(6):385-409.
70. Wirth A. J., Müller R., van Lenthe G. H. Computational analyses of small endosseous implants in osteoporotic bone *Eur Cell Mater.* 2010 Jul 21;20:58-71.
71. Lindquist L. W., Rockler B., Carlsson G. E. Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses *J Prosthet Dent.* 1988 Jan;59(1):59-63.
72. Hakimeh Siadat, Elaheh Beyabanaki, Niloufar Mousavi, Marzieh Alikhasi Comparison of fit accuracy and torque maintenance of zirconia and titanium abutments for internal tri-channel and external-hex implant connections *J Adv Prosthodont.* 2017 Aug; 9(4): 271–277. Published online 2017 Aug 16.

73. Curtis D. A., Sharma A., Finzen F. C., Kao R. T. Occlusal considerations for implant restorations in the partially edentulous patient J Calif Dent Assoc. 2000 Oct;28(10):771-9.
74. Quirynen M., Naert I., van Steenberghe D. Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Brånemark system Clin Oral Implants Res. 1992 Sep;3(3):104-11.
75. Susan J. Hoshaw, John B. Brunski, George V.B. Cochran Mechanical Loading of Brånemark Implants Affects Interfacial Bone Modeling and Remodeling Volume 9, Issue 3 May/June 1994 Pages 345-360.
76. Ishigaki S., Nakano T., Yamada S., Nakamura T., Takashima F. Biomechanical stress in bone surrounding an implant under simulated chewing Clin Oral Implants Res. 2003 Feb;14(1):97-102.
77. Juri A. Steiner, Stephen J. Ferguson, G. Harry van Lenthe Computational analysis of primary implant stability in trabecular bone. Journal of Biomechanics, Volume 48, Issue 5, 18 March 2015, Pages 807-815.
78. Fyhrie D. P., Carter D. R., Schurman D. J. Effects of ingrowth, geometry, and material on stress transfer under porous-coated hip surface replacements J Orthop Res. 1988;6(3):425-33.
79. Orr T. E., Beaupré G. S., Carter D. R., Schurman D. J. Computer predictions of bone remodeling around porous-coated implants. J Arthroplasty. 1990 Sep;5(3):191-200.
80. Huiskes R., Weinans H., van Rietbergen B. The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials Clin Orthop Relat Res. 1992 Jan;(274):124-34.
81. Weinans H., Huiskes R., Grootenboer H. J. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models J Biomech. 1992 Dec;25(12):1425-41.
82. Weinans H., Huiskes R., Grootenboer H. J. Quantitative analysis of bone reactions to relative motions at implant-bone interfaces J Biomech. 1993 Nov;26(11):1271-81.

83. Weinans H., Huiskes R., van Rietbergen B., Sumner D. R., Turner T. M., Galante J. O. Adaptive bone remodeling around bonded noncemented total hip arthroplasty: a comparison between animal experiments and computer simulation *J Orthop Res.* 1993 Jul;11(4):500-13.
84. Van Rietbergen B., Huiskes R., Weinans H., Sumner D. R., Turner T. M., Galante J. O. The mechanism of bone remodeling and resorption around press-fitted THA stems *J Biomech.* 1993 Apr-May;26(4-5):369-82. ESB Research Award 1992.
85. Skinner H. B., Kim A. S., Keyak J. H., Mote C. D. Jr Femoral prosthesis implantation induces changes in bone stress that depend on the extent of porous coating *J Orthop Res.* 1994 Jul;12(4):553-63.
86. Cristofolini L. A critical analysis of stress shielding evaluation of hip prostheses *Crit Rev Biomed Eng.* 1997;25(4-5):409-83.
87. Carter D. R., Orr T. E., Fyhrie D. P. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture *J Biomech.* 1989;22(3):231-44.
88. Brown T. D., Pedersen D. R., Gray M. L., Brand R. A., Rubin C. T. Toward an identification of mechanical parameters initiating periosteal remodeling: a combined experimental and analytic approach *J Biomech.* 1990;23(9):893-905.
89. Harrie Weinans, Dale R. Sumner, Ruben Igloria, Raghu N. Natarajan Sensitivity of periprosthetic stress-shielding to load and the bone density–modulus relationship in subject-specific finite element models. *Journal of Biomechanics*, Volume 33, Issue 7, July 2000, Pages 809-817.
90. Huiskes R., Weinans H., Grootenboer H. J., Dalstra M., Fudala B., Slooff T. J. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis *J Biomech.* 1987;20(11-12):1135-50.
91. Frost H. M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians *Angle Orthod.* 1994;64(3):175-88.



92. Zadpoor A. A. Open forward and inverse problems in theoretical modeling of bone tissue adaptation *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013 Nov; 27:249-61. Epub 2013 May 29.
93. Huiskes R. Stress analyses of implanted orthopaedic joint prostheses for optimal design and fixation *Acta Orthop Belg*. 1980;46(6):711-27.
94. Huiskes R. On the modelling of long bones in structural analyses *J Biomech*. 1982;15(1):65-9.
95. R. Huiskes, R. Boeklagen Mathematical shape optimization of hip prosthesis design *Journal of Biomechanics* Volume 22, Issues 8–9, 1989, Pages 793-799, 801-804.
96. A. R. Dujovne, J. D. Bobyn, J. J. Krygier, J. E. Miller, C. E. Brooks Mechanical compatibility of noncemented hip prostheses with the human femur *The Journal of Arthroplasty*. Volume 8, Issue 1, February 1993, Pages 7-22.
97. Kuiper J. H., Huiskes R. Mathematical optimization of elastic properties: application to cementless hip stem design *J Biomech Eng*. 1997 May;119(2):166-74.
98. Szmukler-Moncler S., Salama H., Reingewirtz Y., Dubrulle J. H. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature *J Biomed Mater Res*. 1998 Summer;43(2):192-203.
99. J. B. Brunski Influence of biomechanical factors at the bone-biomaterial interface *The bone-biomaterial interface* 2, 391-403, 1991.
100. Pilliar R. M., Deporter D. A., Watson P. A., Valiquette N. Dental implant design--effect on bone remodeling *J Biomed Mater Res*. 1991 Apr;25(4):467-83.
101. Ratner B. D., Hoffman A. S., Schoen F. J., Lemons J. E. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. New York: Academic Press, 1996:220–228.
102. Davies J. E. Mechanisms of endosseous integration *Int J Prosthodont*. 1998 Sep-Oct;11(5):391-401.

103. Søballe K., Brockstedt-Rasmussen H., Hansen E. S., Bünger C. Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation. Controlled micromotion studied in dogs *Acta Orthop Scand.* 1992 Apr;63(2):128-40.

104. Currey J. D. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1984 Feb 13;304(1121):509-18.

105. D.P. Fyhrie, M.S. Hamid. The probability distribution of trabecular level strains for vertebral cancellous bone *Trans. 39th A. Meeting Orthop. Res. Soc.* (1993), p. 175.

106. Wachtel E. F., Keaveny T. M. Dependence of trabecular damage on mechanical strain *J Orthop Res.* 1997 Sep;15(5):781-7.

107. Pattin C. A., Caler W. E., Carter D. R. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J Biomech.* 1996 Jan;29(1):69-79.

108. Chao Wang, Gang Fu, Feng Deng Difference of natural teeth and implant-supported restoration: A comparison of bone remodeling simulations. *Journal of Dental Sciences*, Volume 10, Issue 2, June 2015, Pages 190-200.