

УДК: 616.316-006

Оцінка прилипання *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans* до титанових пластин із різним ступенем шорсткості

The Adhesive Properties of *Staphylococcus Epidermidis* and *Candida Albicans* to the Titanium Plates of Different Roughness

Кузенко Є.В.¹, к.мед.н., ас.,
Гудименко О.О.¹, асп.,
Трейтяк І.В.¹, студ.,
Голобородько Л.В.¹, ас.,
Некрасов С.С.¹, к.тех.н.,
Біда О.В.⁴, к.мед.н., доц.,
Трейтяк В.О.², лікар-стоматолог
вищої категорії,
Гаєва Л.М.³, лікар-стоматолог вищої
категорії, Лазненко М.С.¹, студ.

¹Медичний інститут Сумського
державного університету

²Чернігівська обласна лікарня

³Чернігівська міська дитяча
стоматологічна поліклініка

⁴Інститут стоматології Національної
медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, Київ

Kuzenko E.V., Hudymenko O.O., Treutyak I.V.,
Holoborodko L.V., Nekrasov S.S., Bida O.V.,
Treutyak V.O., Gaeva L.M., Laznenko M.S.

¹Medical Institute of Sumy State University

²Chernihiv Regional Hospital

³Chernihiv City Children's Dental Polyclinic

⁴Institute of Dentistry, Shupyk National

Medical Academy of Postgraduate Education,
Kyiv

Адреса для кореспонденції:

Трейтяк Ігор Вікторович

e-mail: igor_treutyak@mail.ua

Мета: Дослідити поверхню титанових пластин із різним коефіцієнтом шорсткості на здатність затримувати бактерії та мікроорганізми. **Методи:** Зразки титанових пластин (Т75А, ВТ 1-00) виготовляли лазерним фрезеруванням. Оцінку шорсткості проводили контактним методом профілометром (аналізатор поверхні), модель 283 А ІІ. Отримали вибірку із 10 титанових пластин-зразків із різним діапазоном шорсткості поверхні. **Результати:** Ступінь інтенсивності адгезії для *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans* виявився помірним і лише децю перевищив рівень 30%, що дає підстави стверджувати про низьку інтенсивність адгезії. **Висновки:** Виявлено прямий зв'язок між рельєфом поверхні пластини для остеосинтезу і мікроорганізмами. Зокрема *Candida albicans* має потужну здатність прилипання до поверхні титанових пластин, тому вони повинні бути ідеально гладкими.

Ключові слова: *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, титанові пластини, адгезія.

Purpose: To explore the surface of titanium plates with different surface roughness factor for the ability to hold bacteria and microorganisms. **Methods:** Titanium plate patterns (T75A or BT 1-00) were produced by laser milling. The roughness evaluation was conducted with contact method Profilers (surface analyzer) model 283 A II. One's got a sample of 10 titanium plates-patterns with different surface roughness in range. **Results:** The intensity of adhesion level for *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans* was moderate and only slightly exceeded 30%, which gives reason to believe the low intensity of adhesion. **Conclusions:** A direct link between the surface of the plate relief for osteosynthesis and microorganisms was found. Specifically *Candida albicans* has a strong sticking ability to the surface of titanium plates, so they must be perfectly smooth.

Key words: *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, titanium plates, adhesion.

ВСТУП

Використання імплантатів у сучасній хірургії дозволило значно поліпшити якість життя все більшої кількості пацієнтів завдяки швидкому та ефективному загоєнню кісток після травматичних переломів [4].

Швидка індустріалізація в 1900-х роках, поява перших автомобілів і дорожньо-транспортних пригод, Перша

світова війна призвели до збільшення потреби в лікуванні переломів у всьому світі [1]. Вперше підшкірну фіксацію кісткових фрагментів системою пластини і гвинта провів Carl Hansmann 1886 року. Сучасна модель міні-пластин для остеосинтезу започаткована Champy і Lodde 1976 року. На сьогодні технології біорезорбуючих і 3D імплантатів потенційно розглядають як майбутнє щелепно-лицевої ре-

конструкції [2, 3]. Метали та їх сплави, такі як нержавіюча сталь, Co-Cr сплав, технічно чистий титан і його сплави широко використовуються як біомедичні матеріали [6], що зумовлене їх кращими характеристиками – високою корозійною стійкістю, високою сумісністю з тканинами тіла людини, відсутністю алергічних реакцій, високим показником резистентності до інфекції, поліпшеними властивостями пружності, а також підвищеною міцністю, порівняно з більш традиційними сплавами на основі нержавіючої сталі і кобальту [7, 8].

Більшість переломів щелепно-лицевої ділянки вимагають жорсткої фіксації і вже майже протягом останніх 40 років хірурги з цією метою використовують титанові пластини і гвинти. Хоча титан є біологічно інертним металом, але його подальше тривале перебування у тілі людини після зрощення кісток лицьового скелета може викликати у пацієнтів у місцях остеосинтезу інфекційні ускладнення з характерною симптоматикою запалення, ушкодження нервових волокон, пошкодження зубів, ерозії м'яких тканин, зниження якості життя, зокрема через непереносність холоду у ділянці розташування пластини та постійним відчуттям присутності стороннього тіла [5]. Незважаючи на те, що титанові пластини для остеосинтезу у щелепно-лицевій хірургії мають біоінертні покриття, ризик розвитку інфекції в місці хірургічного втручання залишається високим. Між пластиною і кістковою тканиною у ділянці їх контакту виникають зони імунологічного дефіциту, які створюють оптимальні умови для безперешкодної бактеріальної колонізації [4, 11]. Крім того, всі імплантовані компоненти викликають місцеву запальну реакцію на стороннє тіло, тяжкість якої залежить від загальносоматичних і місцевих факторів – пошкодження тканини, спричинене власне травмою,

операцією, матеріалу пластини та інородних тіл різного розміру та хімічного складу, що потрапили в рану з нанесеною травмою [10].

У дослідженнях, проведених J. Асего, описано 15 випадків ускладнень після операції титан-остеосинтезу, з яких 9 були безпосередньо пов'язані з мікробною контамінацією. Автор вважає, що рельєф поверхні пластин не впливає на процеси бактеріального накопичення на імплантованому компоненті, але в нашому дослідженні ми довели, що це не відповідає реаліям. На нашу думку, шорсткість поверхні пластини можна розглядати як ретенційні пункти для бактеріальної адгезії, що може бути однією з основних причин ускладнень після операції титан-остеосинтезу. Мета роботи – дослідити поверхню титанових пластин з різним коефіцієнтом шорсткості поверхні на здатність затримувати бактерії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Зразки титанових пластин (Т75А, ВТ 1-00) виготовили лазерним фрезеруванням. Оцінку шорсткості проводили контактним методом за допомогою профілометра (аналізатор поверхні), модель 283 А II, який працює за принципом пальпації. Отримали вибірку із 10 титанових пластин-зразків з різним діапазоном шорсткості поверхні. Пластини тричі занурювали в абсолютний етанол на 10 хвилин і згодом промивали дистильованою водою. У зазначений час зразки досліджували на наявність топографічних змін за допомогою скануючого електронного мікроскопа (СЕМ). Кожен зразок піддавали дії випромінювання в центрі пластини і в двох додаткових рівновіддалених місцях, при напрузі 15 кВ протягом 60 секунд. Середнє значення шорсткості розраховували для кожного зразка окремо. Досліджувані зразки поміщали у суспензію добової тест-

культури *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans*. Кількість бактерій в 1 мл суспензії становила 3×10^6 КУО/мл відповідно до стандарту каламутності 0,5 McFarland. Пластини утримували протягом 40 хвилин в анаеростаті при 37 °С. Мікроорганізми зі зразків видаляли поетапно. Спочатку зразки тричі промивали 5 мл стерильного фізіологічного розчину для видалення неадгезованих мікробних клітин. Після цього зі зразків здійснювали посів методом відбитків на кров'яний агар Columbia з подальшим розподілом мікроорганізмів по поверхні живильного середовища, інкубували в анаеробних умовах при 37 °С. Після завершення культивування підраховували кількість колоній, що вирости на поживних середовищах; визначали десятковий логарифм цієї величини і розраховували індекс адгезії для кожної з досліджуваних тест-культур за формулою:

$$I_a = I_gA / I_gN,$$

де I_a – індекс адгезії, I_gA – кількість адгезованих мікроорганізмів, I_gN – кількість бактеріальної суспензії.

На підставі вивчення адгезії тест-культур до досліджуваних зразків, відповідно до рекомендацій, визначали 4 ступені інтенсивності адгезії:

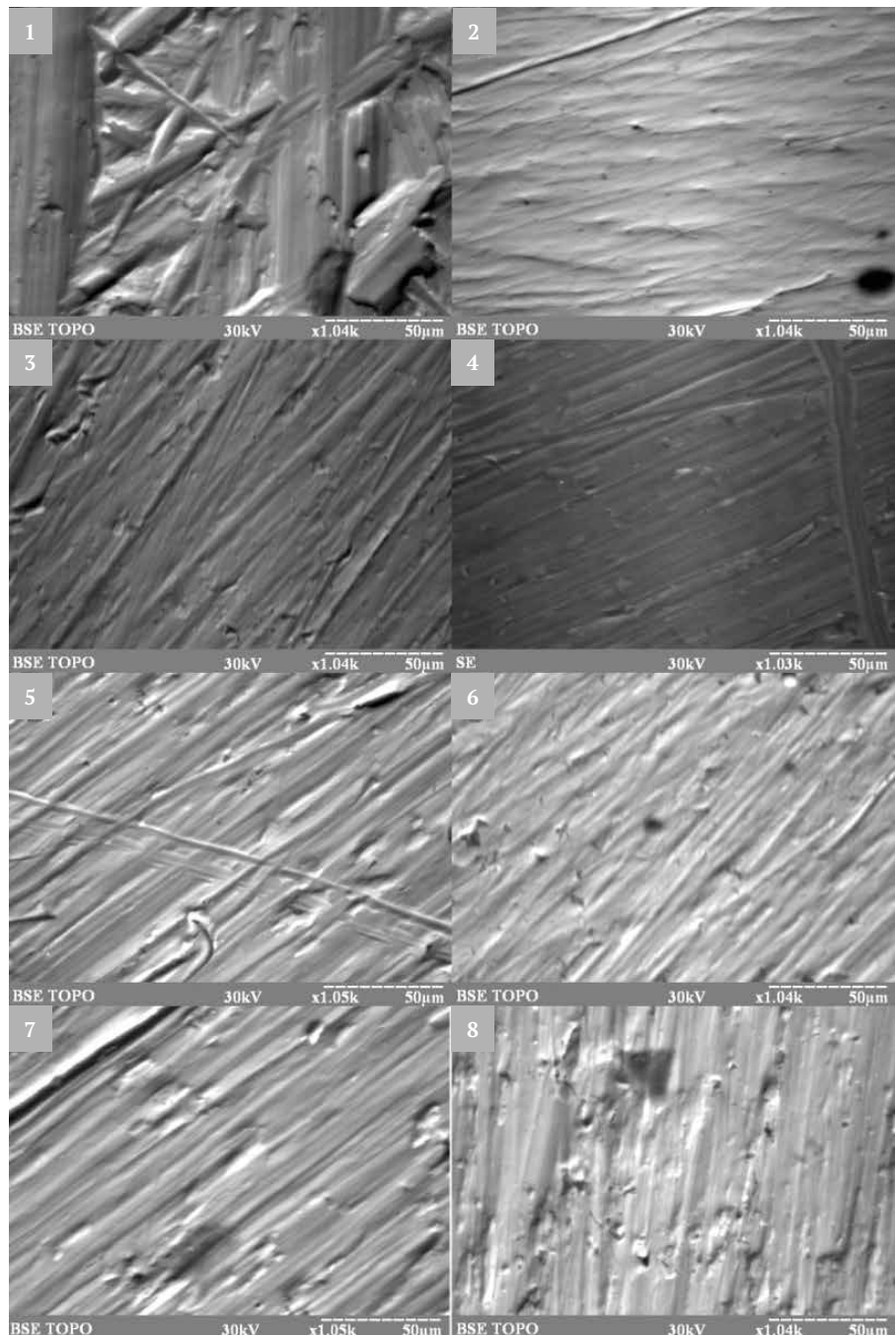
- низький – 0-0,30 (адгезованих мікроорганізмів не більше 30% з нанесеної суспензії тест-культури);
- помірний – 0,30-0,50 (адгезованих мікроорганізмів від 31 до 50% з нанесеної суспензії тест-культури);
- високий – 0,50-0,70 (адгезованих мікроорганізмів від 51 до 70% з нанесеної суспензії тест-культури);
- дуже високий – понад 0,70 (адгезованих мікроорганізмів 71% і більше з нанесеної суспензії тест-культури).

Отримані дані проаналізували з використанням програмного забезпечення STATISTICA 8.0 версії STA862D175437Q. Результати представлені у вигляді середніх значень (стандартне відхилення). За допомо-

гою кореляційного аналізу вибірки проведеного дослідження отримали коефіцієнт кореляції $r < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Шорсткість пластини та індекс мікробного прикріплення представлені у таблиці. За результатами дослідження ступінь інтенсивності адгезії для *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans* виявився помірними і лише дещо перевищив рівень 30%, а це, на нашу думку, дає можливість стверджувати про низьку інтенсивність адгезії. При подальшому вивченні взаємодії мікроорганізмів з поверхнею пластин зіставили індекс інтенсивності бактеріальної та грибової адгезії з показником шорсткості пластин й отримали низький зворотній показник кореляції, а саме: *Staphylococcus epidermidis* ($r = -0,57$; $p > 0,05$) і *Candida albicans* ($r = -0,61$; $p < 0,05$) відповідно. Аналіз співвідношення шорсткості пластин показав, що грибова адгезія сильніша і значно корелює. На мал. 1 показана поверхня пластин з різною шорсткістю. Ділянки шорсткості поверхні є ретенційними пунктами для прикріплення мікроорганізмів. Одним із найпоширеніших і важких ускладнень, спричинених імплантацією будь-якого біоматеріалу в організм людини, є бактеріальна інфекція. Бактеріальна колонізація біоматеріалу



Мал. 1. Зображення поверхні пластин з різною шорсткістю

Таблиця. Показники взаємодії мікроорганізмів і пластин-зразків

К-ть пластин	Бактеріальні колонії	Грибові колонії	Шорсткість пластин	Індекс прикріплення бактерій	Індекс прикріплення грибів
1	152	162	0,45±0,07	0,33	0,34
2	124	135	0,62±0,02	0,32	0,32
3	113	121	0,82±0,02	0,31	0,32
4	104	112	1,02±0,10	0,31	0,31
5	83	97	1,37±0,388	0,29	0,30
6	107	107	1,17±0,03	0,31	0,31
7	112	124	1,4±0,14	0,31	0,32
8	126	130	1,57±0,17	0,32	0,32

внаслідок забруднення може призвести до розвитку інфекції, яка важко лікується [13]. Металеві пластини, що використовуються для фіксації зламаної кістки, роблять прилегли тканини вразливішими до бактеріальної колонізації, оскільки створюють сприятливі умови для бактеріальної адгезії до своїх поверхонь, а також уповільнюють імунологічні реакції на проникнення мікроорганізмів [10]. Вплив імплантованого компонента на організм людини розпочинається одразу від моменту імплантації і триває протягом декількох місяців, доки остаточно сформується певна імунологічна відповідь [21–24].

Імплантовані компоненти викликають реакцію стороннього тіла, тяжкість якої залежить від ряду чинників: пошкодження тканини, спричиненого травмою і хірургічним втручанням, тривалості операції, ступеня забруднення рани, передопераційного здоров'я пацієнта, хронічних вогнищ одонтогенної інфекції, топографії поверхні і хімічного складу імплантату [14–18]. Крім того, супутні захворювання, такі як імунodefіцити, цукровий діабет, ниркова недостатність, захворювання серця та легень, куріння і ожиріння також підвищують ризик розвитку інфекції після операції; в результаті виникає потреба тривалого післяопераційного дренивання рани і сповільнюється формування гематоми [42]. Після імплантації відбувається ряд процесів, зокрема тромбоцити активуються і розпочинається їх агрегація, що призводить до коагуляції крові. Цей процес завершується утворенням гематоми, яка інфільтрується макрофагами та інши-

ми запальними клітинами (гранулоцити, лімфоцити і моноцити), функцією яких є запобігання розвитку інфекції, а також секреція цитокінів та факторів росту, що забезпечують розвиток запальної клітинно-опосередкованої реакції, відновлення кісткової тканини та ангіогенез [25–28]. В організмі імплантат вступає в контакт з водою, кров'ю і білками, обмежуючи безпосередній контакт між імплантатом і прилеглою до нього тканиною, внаслідок чого під імплантованим компонентом утворюються мертві простори [19, 20]. Імплантоване чужорідне тіло потребує менше організмів для розвитку інфекції, а це визначається саме наявністю мертвих просторів (імунodefіцитних зон), кількість яких збільшується з індексом шорсткості поверхні титанової пластини. У разі, коли бактерії забруднюють операційне поле, вони можуть утворювати на поверхні імплантату біоплівку. Бактеріальні біоплівки є частою причиною хронічних інфекцій [30–35], в тому числі хронічних ранових інфекцій [36, 37] та імплантат-асоційованих кісткових інфекцій [38–41]. Найпоширенішим мікроорганізмом, який спричиняє гострі та хронічні інфекційні процеси є *S. aureus* (метицилін чутливий або стійкий), а також коагулазонегативний стафілокок [29]. Мікроорганізми секретують позаклітинні речовини для побудови складних і високоорганізованих структур глікокаліксу, у які вони власне є замуrowаними, тому стійкі бактерії біоплівки дуже важко знищити, так що зараження може бути усунене лише після зняття імплантованого компонента. Якщо компонент необхідно збе-

регити, то слід призначати антибіотики з активністю проти мікроорганізмів, що утворюють біоплівки, однак стандартні дозування антибактеріальних препаратів не будуть мати необхідної антимікробної активності [43, 44]. Оптимальні комбінації дизайну імплантату і властивостей його поверхні (гладкої або грубої поверхні, що визначає наявність або відсутність мертвих зон у межах імплантату) можуть призвести або до підвищення резистентності до інфекційних чинників, або сприяти бактеріальній адгезії [45]. Модифікація поверхні металевого імплантату з метою пригнічення або зниження первісної бактеріальної адгезії може запобігти утворенню біоплівки, покращуючи результати лікування. Отже, результати дослідження T.F. Moriarty свідчать про те, що в оптимальних умовах не існує суттєвої різниці між різними матеріалами або топографією їх поверхні (індекс шорсткості) стосовно імплантат-асоційованих інфекцій [46–48]. Дані, отримані у нашому дослідженні, збігаються з результатами дослідження T.F. Moriarty.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дають підстави стверджувати, що існує безпосередній зв'язок між рельєфом поверхні імплантованої пластини і мікроорганізмами. Зокрема *Candida albicans* має потужну здатність прилипати до поверхні пластин. Гладкі пластини мають нижчу здатність затримувати мікроорганізми ніж пластини з певною заданою шорсткістю поверхні. Тому пластини для остеосинтезу повинні бути ідеально гладкими.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Greenhagen R.M., Johnson A.R., Joseph A. (2011): Internal fixation: a historical review. *Clin Pediatr Med Surg.*, 28(4), 607-618.
- Lesic A.R., Zagorac S., Bumbasirevic V., Bumbasirevic M.Z. (2012): The development of internal fixation – historical overview. *Acta Chir Jugosl.*, 59(3), 9-13.
- Kademani D., Tiwana P. (2015): Atlas of oral and maxillofacial surgery. Elsevier – Health Sciences Division. United States, p. 742.

4. Luhr H.G. (2000): The development of modern osteosynthesis. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 4(1), 84-90.
5. Rochford T.J., Richards R.G., Moriarty T.F. (2012): Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 18(12), 1162-1167.
6. Pan Z., Patil P.M. (2014): Titanium osteosynthesis hardware in maxillofacial trauma surgery: to remove or remain? A retrospective study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 40(5), 587-591.
7. Li Y, Yang Ch, Zhao H, Qu Sh, Li X, Li Y (2014): New Developments of Ti-Based Alloys for Biomedical Applications. *Materials* 7, 1709-1800.
8. Ferber A-C (1999): Greater, strength, better biocompatibility. *Sulzer technical review* 4, 11-13.
9. Liu X, Chu PK, Ding Ch (2004): Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering* 47, 49-121.
10. Madhu Mohan Rao GV, Devanath Reddy P (2016): Incidence of infections associated with use of bioabsorbable implants in Orthopedic surgeries. *IAIM* 3(3), 128-133.
11. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH (1983): Experimental foreign body infections in mice challenged with slime-producing *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 40, 407-410.
12. Velich N, Kadar B, Kiss G, Kovacs K, Reti F, Szigeti K, Garagiola U, Szabo G (2006): Effect of human organism on the oxide layer formed on titanium osteosynthesis plates: a surface analytical study. *J Craniofac Surg.* 17(6), 1144-1149.
13. Darouiche RO (2004): Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med.* 350(14), 1422-1429.
14. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A (1981): Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet.* 153, 497-507.
15. Ahl T, Dalén N, Lundberg A, Wykman A (1994): Biodegradable fixation of ankle fractures. A roentgen stereophotogrammetric study of 32 cases. *Acta Orthop Scand.* 65, 166-70.
16. Ahmad N, Lyles J, Panchal J. (2008). Outcomes and complications based on experience with resorbable plates in pediatric craniosynostosis patients. *J Craniofac Surg.* 19, 855-860.
17. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH (1983): Experimental foreign body infections in mice challenged with slime-producing *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun.* 40, 407-410.
18. An YH, Friedman RJ (1998): Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res.* 43, 338-348.
19. Eisenbarth E, Velten D, Schenk-Meuser K et al (2002): Interactions between cells and titanium surfaces. *Biomol Eng.* 19, 243-249.
20. Howlett CR, Evans MD, Walsh WR, Johnson G, Steele JG (1994): Mechanism of initial attachment of cells derived from human bone to commonly used prosthetic materials during cell culture. *Biomaterials.* 15, 213-222.
21. Welton JL (2007): Masters thesis. In vivo Evaluation of Defined Polished Surfaces to Prevent Soft Tissue Adhesion. AO Research Institute, Davos, Switzerland.
22. Pearce AI, Pearce SG, Schwiager K et al (2008): Effect of surface topography on removal of cortical bone screws in a novel sheep model. *26(10), 1377-1383.*
23. Hayes JS, Seidenglanz U, Pearce AI, Pearce SG, Archer CW, Richards RG (2009): Reducing implant removal related morbidity with surface polishing – a novel in vivo study. *Proceedings of the 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.* Las Vegas, NV, USA.
24. Klöppel H, Wieling R, Rahn BA, Richards RG (2003): Influence of stainless steel implant surface microtopography on bony integration. *Proceedings of the 18th European Conference on Biomaterials.* Stuttgart, Germany.
25. Probst A, Speigel HA (1997): Cellular mechanisms of bone repair. *J Invest Surg.* 10, 77-86.
26. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG (2008): Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 19(5), 459-466.
27. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL (1982): Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest.* 69, 1046-1049.
28. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, Kang AH (1987): Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor b. *J Exp Med.* 165, 251-256.
29. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler JV, Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ et al (2001): Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 32, 647-649.
30. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999): Bacterial Biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284, 1318-1322.
31. Parsek MR, Singh PK (2003): Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 57, 677-701.
32. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P (2004): Bacterial Biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2, 95-108.
33. Lynch SA, Robertson GT (2008): Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med.* 59, 415-428.
34. Agarwal A, Singh KP, Jain A (2010): Medical significance and management of staphylococcal biofilm. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 58, 147-160.
35. Harro JM, Peters BM, O'May GA, et al (2010): Vaccine development in *Staphylococcus aureus*: taking the biofilm phenotype into consideration. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 59, 306-323.
36. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al (2008): Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 16, 37-44.
37. Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME, et al (2010): Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care.* 19(2), 45-52.
38. Donlan RM (2001): Biofilms and device associated infections. *Emerg Infect Dis.* 7(2), 277-281.
39. Gottenbos B, Busscher HJ, Van Der Mei HC, Nieuwenhuis P (2002): Pathogenesis and prevention of biomaterial centered infections. *J Mater Sci Mater Med.* 13(8), 717-722.
40. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004): Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 351(16), 1645-1654.
41. Arciola CR, Alvi FI, An YH, Campoccia D, Montanaro L (2005): Implant infection and infection resistant materials: a mini review. *Int J Artif Organs.* 28(11), 1119-1125.
42. Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T et al (2002): Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 20, 506-15.
43. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G et al (2015): ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21(1), 1-25.
44. Esposito S, Leone S (2008): Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 32, 287-93.
45. Harris LG, Meredith DO, Eschbach L, Richards RG (2007): *Staphylococcus aureus* adhesion to standard micro-rough and electropolished implant materials. *J Mat Sci Mater Med.* 18, 1151-1156.
46. Moriarty TF, Debeve L, Boure L, Campoccia D, Schlegel U, Richards RG (2009): Influence of material and microtopography on the development of local infection in vivo: experimental investigation in rabbits. *Int J Artif Organs.* 32(9), 663-670.
47. Moriarty TF, Boure L, Campoccia D, Richards RG (2009): In vivo evaluation of the effect of intramedullary nail microtopography on the development of local infection in rabbits. *Proceedings of the 22nd European Society for Biomaterials Conference.* Lausanne, Switzerland
48. Hayes JS and Richards RG (2010): Surfaces to control tissue adhesion for osteosynthesis with metal implants: in vitro and in vivo studies to bring solutions to the patient. *Expert Rev Med Devices.* 7(1), 131-142.

Стаття надійшла в редакцію 16 січня 2017 року