

С.Я. Ланина, А.В. Максимкин, Н.М. Каминская, С.Д. Калошкин, Н.Е. Беняев, В.В. Чердынцев, В.Ю. Суслова, В.Д. Данилов, Т.Ю. Дзигаева

РАЗРАБОТКА АЦЕТАБУЛЯРНОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

Аннотация

Изучена возможность использования нового поколения наполненных гидроксиапатитом композитов на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена для изготовления ацетабулярного компонента тазобедренного и коленного суставов. На основании результатов физико-механических и трибологических исследований разработанных материалов с разным содержанием наполнителя выбрана оптимальная рецептура, по которой изготовлены модельные образцы, соответствующие реальным. В токсикологическом эксперименте доказана их биосовместимость, установлено отсутствие общетоксического и мутагенного действия на организм подопытных животных, что позволило рекомендовать композит, содержащий 50 масс. % наполнителя, для использования по назначению.

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов является одной из основных проблем в имплантологии. При эксплуатации эндопротеза наблюдается износ трущихся поверхностей основного узла имплантата, представляющего собой сферическое шарнирное сочленение. Именно частицы износа, их транспорт по всей контактной поверхности кость-имплантат и последующая клеточная реакция на них являются основной причиной перепротезного остеолита, который приводит к расшатыванию эндопротеза и необходимости повторной операции по замене имплантата [1]-[3].

В эндопротезах тазобедренного и коленного суставов для изготовления сферического шарнирного сочленения наиболее перспективной парой трения является система металл/полимер, обладающая высоким сопротивлением к износу, биосовместимостью и модулем упругости, наиболее близким к модулю костной ткани [4].

Согласно ИСО 5834-5:2005, для изготовления нагруженных элементов имплантатов, в том числе ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного и коленного суставов (полимерного вкладыша), разрешен только сверхвысокомолекулярный полиэтилен. В связи с этим улучшение функциональных свойств рекомендованного к применению полимера возможно только путем его модификации. Одним из вариантов улучшения свойств может быть введение в полимерную матрицу дисперсного наполнителя.

Целью представляемой работы является разработка новой композиции и ацетабулярного компонента (АБК) эндопротеза тазобедренного и коленного суставов на ее основе. Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

- 1) подбор материалов полимерной основы и наполнителя для изготовления композиции;
- 2) оценку соответствия выбранных материалов требованиям безопасности на основании результатов санитарно-химических и токсикологических исследований;
- 3) изучение физико-механических и трибологических свойств композиций, отличающихся соот-

ношением в рецептуре полимерного компонента и наполнителя и выбор оптимальной рецептуры;

- 4) исследование биосовместимости модельных образцов АБК на основе оптимальной рецептуры в хроническом токсикологическом эксперименте.

В качестве полимерной матрицы использовался сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ) отечественного производства «Казань-оргсинтез» с молекулярной массой 2×10^6 г/моль. Применение СВМПЭ в имплантологии обусловлено набором уникальных свойств, таких как химическая стойкость, биосовместимость, ударная прочность, высокая износостойкость, низкий коэффициент трения [2], [5]. Недостатками материала являются низкий модуль упругости, низкая твердость и высокая ползучесть при длительных нагрузках.

В качестве наполнителя был выбран микрокристаллический гидроксиапатит (ГАП) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ марки ГАП 85Д производства НПО «Полистом» со средним размером частиц 1 мкм. ГАП является биоактивным материалом, обладает способностью активно связываться со здоровой костной тканью, стимулируя рост клеток и восстанавливая костную ткань, выступает в качестве легкодоступного источника кальция и фосфора. ГАП – мягкий материал, и в случае его «выкрашивания» не будет происходить износа ответного тела [6], [7].

Предварительные исследования порошков СВМПЭ и ГАП, предназначенных для создания новой композиции, показали, что они отвечают требованиям безопасности [8]. Из 36 анализируемых веществ идентифицировано 6 (формальдегид, ацетальдегид, гексан, н-бутилбензол, стирол, толуол). Следует отметить, что уровни миграции перечисленных веществ примерно на 2-3 порядка меньше допустимых. В обнаруженных концентрациях они не представляют опасности для организма, что подтверждено результатами токсикологических исследований [9].

Для приготовления композиций с различным содержанием наполнителя введение дисперсного

ГАП в полимерную матрицу СВМПЭ проводилось в планетарной мельнице «Fritsch Pulverisette 5». Компоненты смешивались в барабанах объемом 500 мл (материал барабанов – агат), в которые загружались порошки СВМПЭ и ГАП общей массой 30 г. В качестве смешивающих тел использовались шарики диаметром 5 мм в количестве 2000 штук (материал шариков – корунд). Общее время смешения составляло 90 мин, скорость вращения водила – 370 об/мин. В результате были получены композиционные порошки с содержанием ГАП от 10 до 70 % по массе.

Из полученных композиционных порошков методом термопрессования при температуре формирования 160 °С и давлении 35 МПа получали монолитные образцы – пластинки прямоугольной формы 60 × 10 × 2 мм для механических испытаний на растяжение, прямоугольные призмы размером 20 × 10 × 10 мм для испытаний на сжатие и круглые «таблетки» диаметром 27 мм, толщиной 4 мм для трибологических испытаний.

Механические испытания на растяжение и сжатие проводились на установке «Instron» при скорости нагружения 10 мм/мин по ГОСТ 11262-80 и ГОСТ 4651-82 соответственно.

Трибологические испытания проводились на испытательном стенде для определения трибологических характеристик в режиме сухого трения, имитирующем работу нагруженных узлов трения. Схема трения: цилиндр – таблетка композита; относительная угловая скорость 150 с⁻¹; удельная нормальная нагрузка на контакте 320 Н/м. В процессе эксперимента было изучено влияние наполнителя (ГАП) на коэффициент трения и пятно износа СВМПЭ. Площадь пятна износа S регистрировалась по достижении пути трения в 3,35 км; коэффициент трения f измерялся при трении торца композита по цилиндрической поверхности цилиндра.

Для оценки биосовместимости оптимальной по механическим и трибологическим характеристикам композиции были приготовлены образцы в виде шариков диаметром 4 мм и массой 0,029 г [10]. После стерилизации γ -излучением в дозе 2,0 Мрад (препарат зоолетил в дозе 15 мг/кг) они имплантировались подкожно белым крысам под медикаментозным наркозом (10 голов в группе для каждого срока наблюдения). Расчет массы имплантата производился по формуле

$$\frac{M}{P} \cdot m \cdot K,$$

где M – максимальная масса АБК эндопротеза тазобедренного сустава, равная 82,0 г (суммарно для левого и правого эндопротезов) [8]; P – средняя масса человека, равная 70 кг; m – средняя масса крысы, равная 0,250 кг; K – коэффициент аггравации, равный 100.

Контрольным животным (10 голов для каждого срока наблюдения) в тех же условиях вживляли образцы медицинского стекла марки ВС-3 (ГОСТ 19808).

Обследование животных проводилось через 1, 2 и 3 месяца после имплантации с использованием физиологических, гематологических и биохимических методов [10].

В течение всего эксперимента проводились наблюдения за внешним видом, поведением, подвижностью подопытных и контрольных животных. Контролировалось изменение массы тела. Состояние центральной нервной системы оценивалось по способности к суммации подпороговых импульсов (суммационно-пороговый показатель – СПП) [11]. В качестве интегрального показателя состояния организма животных применяли показатель двигательной работоспособности, определяемый по времени движения на роторной установке фирмы «Уго-Базиль» (Италия) [12].

Использование биохимических методов исследования позволяет выявить ранние изменения в организме и раскрыть механизм токсического воздействия вредных веществ. Биохимические исследования сыворотки крови подопытных и контрольных животных предусматривали определение: активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), характеризующей функциональное состояние печени – органа, ответственного за детоксикацию веществ в организме; аспарагиновой аминотрансферазы (АсТ), свидетельствующей о наличии патологических изменений в сердечно-сосудистой системе; содержания мочевины, позволяющей оценить выделительную функцию почек. Биохимические показатели сыворотки крови определяли на биохимическом фотометре «Stat Fax 1904 Plus» в комплекте с проточной кюветой «Mosquito 2400» производства фирмы «Awarenes Technology Inc.», США.

Система кроветворения быстро реагирует на воздействие вредных веществ. При этом для большинства ядов характерна способность снижать уровень гемоглобина в крови и вызывать лейкоцитоз как при острых, так и при хронических отравлениях. Количество лейкоцитов и эритроцитов в крови определяли на приборе «Picoscell» PS-4М, содержание гемоглобина – на биохимическом анализаторе «Stat Fax 1904 Plus».

Мутагенную активность изучаемых модельных образцов АБК оценивали с помощью микроядерного теста (МЯТ), который обладает достаточно высокой чувствительностью при оценке мутагенного действия, поскольку существует тесная корреляция между частотой образования микроядер в ретикулоцитах и частотой хромосомных aberrаций [13].

По окончании исследований (через 3 месяца после имплантации) животных выводили из эксперимента методом декапитации, определяли мутагенную активность имплантируемых образцов, органо-соматические показатели (массу тела, печени, почек, селезенки), отбирали материал для патоморфологических исследований [12].

Результаты экспериментальных наблюдений подвергались статистической обработке методом вариационной статистики с использованием Т-критерия Стьюдента [13].

Из анализа концентрационной зависимости предела прочности при растяжении для изучаемых композитов следует, что в случае введения в рецептуру 10 масс. % ГАП анализируемый показатель возрастает на 20 % и достигает максимального значения в сравнении с чистым СВМПЭ (рис. 1). Обнаруженная особенность обусловлена тем, что при введении в полимер высокодисперсных частиц твердого наполнителя и нагружении материала в нем образуются микродефекты (трещины, отслоения), которые по размерам так же малы, как и частицы наполнителя, а экспериментально установленное упрочнение достигается за счет затрачиваемой дополнительной энергии на образование микродефектов [14]. С увеличением концентрации ГАП свыше 30 масс. % увеличивается и количество микротрещин, которые сливаются в макродефект, приводящий к преждевременному разрушению материала. Минимальное значение прочности наблюдается при содержании в композите 50 масс. % ГАП.

Предел прочности при сжатии монотонно снижается с увеличением концентрации наполнителя (рис. 1). При подобной схеме нагружения ГАП уже не работает в качестве упрочняющего материала и приводит к преждевременному разрушению композита в сравнении с исходным СВМПЭ.

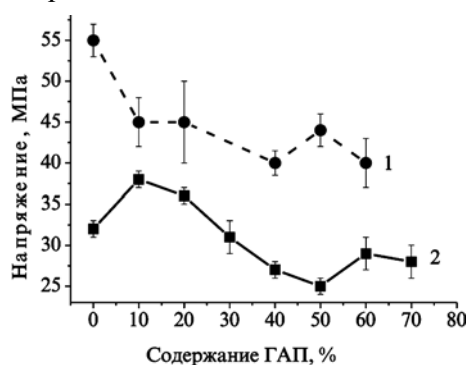


Рис. 1. Прочность композитов в зависимости от концентрации ГАП: 1 – при сжатии; 2 – при растяжении

Для полимерных композиционных материалов одной из важнейших функциональных характеристик является предел текучести, так как при превышении порога текучести полимер хоть еще и не разрушается, но начинает необратимо деформироваться, что приводит к выходу изделия из строя. В проведенных исследованиях предел текучести σ_{02} регистрировался при достижении пластической деформации материала 0,2 %. Установлено, что рассматриваемый показатель с повышением концентрации ГАП в композите имеет тенденцию к увеличению (рис. 2). Наибольшее увеличение предела текучести при растяжении ($\sigma_{02} = 23$ %) наблюдается при добавлении в полимер 60 масс. % ГАП.

Аналогичная закономерность распространяется и на предел текучести при сжатии (рис. 2). И в этом случае предел текучести при сжатии также возрастает с увеличением содержания наполнителя и достигает максимума ($\sigma_{02} = 43$ %) в сравнении

с чистым СВМПЭ при включении в композит 60 масс. % ГАП. Важно отметить, что разрабатываемое изделие будет работать в условиях сжимающих нагрузок и столь значительное увеличение σ_{02} будет способствовать более продолжительной работе ацетабулярного компонента в системе металл-полимер.

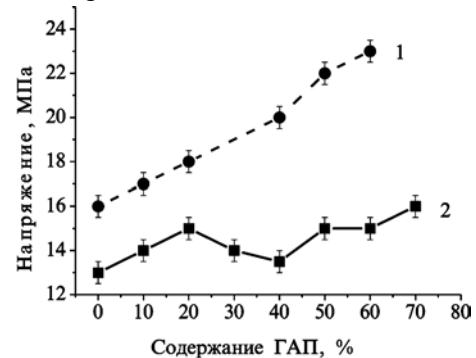


Рис. 2. Предел текучести σ_{02} в зависимости от концентрации ГАП: 1 – при сжатии композитов; 2 – при растяжении композитов

Основной нагрузкой при работе АБК (полимерного вкладыша) эндопротеза тазобедренного сустава является истирающая, поэтому информация о трибологических характеристиках разрабатываемого материала приобретает особую актуальность. Концентрационные зависимости износостойкости и коэффициента трения приведены на рис. 3. Введение ГАП в СВМПЭ ведет к снижению коэффициента трения и увеличению износостойкости материала.



Рис. 3. Зависимость коэффициента трения и пятна износа от содержания наполнителя

Уже при введении в полимер 20 масс. % ГАП коэффициент трения и площадь пятна износа уменьшаются соответственно с 0,24 до 0,16 см² и с 0,18 до 0,13 см² (рис. 3). Дальнейшее возрастание содержания наполнителя до 40 масс. % сопровождается увеличением обоих показателей, причем значения их остаются заметно ниже в сравнении с ненаполненным СВМПЭ. Наилучшие трибологические характеристики достигаются при введении в композит 50 масс. % ГАП (рис. 3). В этом случае коэффициент трения и площадь пятна износа достигают минимальных значений ($f = 0,14$; $S = 0,09$ см²) и соответственно становятся на 42 и 50 % меньше в срав-

Показатели состояния экспериментальных животных: подопытная (П) и контрольная (К) группы

Используемые показатели	Статистические параметры																	
	1-й месяц						2-й месяц						3-й месяц					
	M		δ		m		M		δ		m		M		δ		m	
	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К
Физиологические: суммационно-пороговый, МА работоспособность, с масса тела до имплантации, г масса тела после имплантации, г	5,45	5,50	0,33	0,29	0,15	0,13	5,60	5,45	0,40	0,32	0,14	0,13	5,45	5,00	0,39	0,42	0,18	0,14
	11,2	11,0	1,27	1,92	0,59	0,90	11,0	10,5	1,87	1,68	0,62	0,89	12,2	11,8	1,78	1,84	0,67	0,91
	–	2,60	–	19,5	–	6,72	–	309	–	21,68	–	8,10	–	368	–	18,35	–	–
	255	–	14,3	–	5,8	–	295	–	22,9	–	14,7	–	372	–	36	–	14,7	–
Гематологические: количество эритроцитов в крови, 10 ¹² /л содержание гемоглобина, г/л количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	8,10	8,40	0,38	0,23	0,14	0,07	7,96	8,10	0,40	0,32	0,13	0,14	7,99	7,88	0,39	0,42	0,18	0,14
	147,9	154	11,6	12,0	4,4	4,5	140,2	150	8,0	14	3,6	5	142	148	12	11,8	4,6	4,67
	13,4	12,1	3,7	2	1,42	0,54	15	14,2	1,61	1,76	0,76	0,61	13,2	13,8	1,3	1,12	0,52	0,72
Биохимические: активность АЛТ в сыворотке крови, Е/л активность АСТ в сыворотке крови, Е/л содержание мочевины, моль/л общий белок, г/л	49,6	49,5	13,2	14,7	4,0	5,01	46,8	47,6	11,8	12,8	4,82	4,31	49,6	48,9	12,02	14,5	5,21	4,88
	241	260	28	30,1	10,6	11,6	238	240	26	22,8	10	7,9	242	250	26,2	27,3	9,6	9,4
	7,9	6,9	1,2	1,9	0,5	0,7	7,8	7,2	1,2	1,8	0,6	0,8	7,3	7,5	1,05	1,7	0,5	0,8
	71	69,0	12,2	8,9	6,2	5,7	73	70	12,5	10,9	6,6	5,9	77	75	13,5	12,7	7,3	7,0
Органо-соматические: печень, г почки, г селезенка, г	35	35,5	1,4	2,6	0,83	1,17	36	36,7	1,7	2,5	0,95	1,12	35,5	36,2	1,3	2,0	0,9	1,2
	6,1	6,8	0,32	0,83	0,14	0,37	6,2	6,9	0,4	0,92	0,15	0,29	6,3	6,7	0,5	0,69	0,17	0,20
	3,2	2,8	0,18	0,38	0,12	0,17	3,7	2,9	0,40	0,42	0,16	0,19	3,5	3,2	0,4	0,39	0,17	0,20

нении с исходным СВМПЭ. Если композит содержит 60...70 масс. % наполнителя, то коэффициент трения и пятно износа снова начинают расти.

Анализ результатов физико-механических и трибологических испытаний композиционных материалов на основе СВМПЭ с различным содержанием ГАП свидетельствует о том, что оптимальная концентрация ГАП в матрице СВМПЭ составляет 50 масс. %. При таком содержании наполнителя лучшие трибологические характеристики сочетаются с высокими значениями модуля упругости и предела текучести, в том числе и при сжатии. Наблюдаемое снижение предела прочности на 20 % является приемлемым с точки зрения применения разрабатываемых композитов в качестве АБК эндопротезов суставов. Высокая концентрация ГАП в полимерном вкладыше эндопротеза будет способствовать существенно снижению возможности образования воспалительных процессов, разрушающих костную ткань в результате попадания на нее частичек износа.

Анализ результатов обследования животных через 1, 2 и 3 месяца после имплантации модельных образцов композита, содержащего 50 масс. % ГАП, свидетельствует о том, что на протяжении всего периода наблюдения в подопытной группе не отмечено случаев гибели животных, изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности по сравнению с контрольной группой.

Как видно из табл. 1, у всех подопытных и контрольных животных не обнаружено статистически достоверных изменений массы тела, суммационно-порогового показателя, двигательной работоспособности, не выявлено изменений гематологических показателей периферической крови (количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина), биохимических показателей сыворотки крови (активность аланиновой АЛТ и аспарагиновой АСТ, аминотрансфераз, содержание

мочевины, общего белка). Морфологические показатели периферической крови, органо-соматические показатели подопытных животных не имеют статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных животных.

Результаты микроядерного теста показали, что спонтанный уровень частоты появления микроядер в ретикулоцитах в подопытных группах находится на уровне контроля, что позволяет сделать вывод о мутагенной инертности композиции. В связи с тем, что существует тесная корреляция между мутагенной и канцерогенной активностью химических соединений, изучение мутагенного действия на соматических клетках (в данном случае клетках костного мозга) указывает на отсутствие канцерогенного эффекта изученных образцов.

На вскрытии модельные образцы АБК при макроскопическом исследовании тканей в месте имплантации биологически инертны, покрыты тонкой соединительнотканной капсулой и не подвергаются деструкции в организме в течение всего периода наблюдения.

Достоверность полученных результатов подкрепляется взаимосвязью между отдельными показателями состояния организма животных. Так, отсутствие нарушений функционального статуса печени подтверждается результатами определения активности ферментов сыворотки крови, значением ОСП органа – результатами макроскопических исследований при вскрытии. Экспериментальные данные, характеризующие функциональное состояние выделительной системы (содержание мочевины, общего белка сыворотки крови, ОСП почек), свидетельствуют об отсутствии патологических процессов.

Гистологическое изучение тканевой реакции на подкожную имплантацию изучаемой композиции, а также исследование внутренних органов животных показали, что заметного отличия между тка-

невой реакцией в опытной группе по сравнению с контрольной также не выявлено. Это свидетельствует о биоинертности материала. При исследовании внутренних органов (печени, почек, селезенки) не обнаружены какие-либо изменения между контрольной и подопытной группами, что свидетельствует об отсутствии общетоксического действия изучаемого композита.

Выводы

1. На основании результатов физико-механических и трибологических исследований установлено, что композиционный материал на основе СВМПЭ, содержащий 50 масс. % ГАП, является оптимальным для изготовления ацетобулярного компонента эндопротеза тазобедренного и коленного суставов. При таком содержании наполнителя в полимерной матрице лучшие трибологические характеристики сочетаются с высокими значениями модуля упругости и предела текучести, в том числе и при сжатии.

2. В условиях хронического токсикологического эксперимента установлено, что модельные образцы ацетобулярного компонента эндопротеза тазобедренного и коленного суставов на основе СВМПЭ, содержащего 50 масс. % ГАП, биосовместимы, не оказывают общетоксического, мутагенного действия на организм подопытных животных и отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям для эндопротезирования.

Список литературы:

- Affatato S., Bersaglia G., Rocchi M., Taddei P., Fagnano C., Toni A.* Wear behavior of cross-linked polyethylene assessed in vitro under severe conditions // *Biomaterials*. 2005. Vol. 26. PP. 3259-3267.
- Xiong L., Xiong D., Jin J.* Study on tribological properties of irradiated crosslinking UHMWPE nano-composite // *Journal of Bionic Engineering*. 2009. Vol. 6. PP. 7-13.
- Wang A., Stark C., Dumbleton J.H.* Wear mechanisms of UHMWPE in total joint replacements / *Proc. Inst. Mech. Eng.* 1996. Vol. 210. PP. 141-155.
- Филиппенко В., Танькут А.В.* // *Междун. мед. журн.* 2009. № 15 (1). С. 70-74.
- Dangsher X.* Frictional and wear properties of UHMWPE composites reinforced with carbon fiber // *Materials Letter*. 2005. Vol. 59. PP. 175-179.
- Jarcho M.* // *Clin. Orthop.* 1981. Vol. 157. PP. 259-278.
- Schraeder A. et al.* *Orale Implantologie*. – Schuttgart: Thieme, 1998. 257 p.
- Ланина С.Я., Сулова В.Ю., Беняев Н.Е., Пыцкий И.С., Буряк А.К.* Оценка химического фактора риска применения сверхвысокомолекулярного полиэтилена и гидроксиапатита в эндопротезировании // *Перспективные материалы*. 2011. № 2. С. 42-48.
- ГН 2.3.3.972-00. МЗ РФ. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. Гигиенические нормативы. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. С. 54.
- Слепешева В.В., Балябина М.Д., Козлов А.В.* Методы определения мочевины. – М.: Медицина, 1998. С. 13-17.
- Лабораторные методы исследования в клинике / Справочник под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. С. 67-74.
- Пупков В.И., Офицеров В.И.* // *Новости «Вектор-Бест»*. 1998. № 4. С. 8-9.
- Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочеткова Т.А.* Пособие по токсикологии для лаборантов. – М.: Медицина, 1974. С. 52-63.
- Кочнев А.М., Заикин А.Е., Галибеев С.С., Архиреев В.П.* Физикохимия полимеров. – Казань: ФЭН, 2003. С. 134-148.

Светлана Яковлевна Ланина,
канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
Алексей Валентинович Максимкин,
аспирант, инженер,
Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС»,
Надежда Михайловна Каминская,
ст. научный сотрудник, руководитель группы
токсикологических испытаний,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
Сергей Дмитриевич Калошкин,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС»,
Негмат Ефремович Беняев,
доктор технических наук, профессор,
генеральный директор,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
Виктор Викторович Чердынцев,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС»,
Вероника Юрьевна Сулова,
мл. научный сотрудник,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
Владимир Дмитриевич Данилов,
канд. техн. наук, научный сотрудник,
Институт машиноведения
им. А.А. Благодрава РАН,
Тамара Юрьевна Дзигаева,
мл. научный сотрудник,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
г. Москва, e-mail: laninasvet@mail.ru