



СИЛИКАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ИМПЛАНТОЛОГИИ

Мухсинов Зафаржон Орифжонович

Научный руководитель: Холмуродов Бурхон Равшанович

Аннотация: Настоящая статья посвящена стеклокристаллическим имплантационным материалам. Рассмотрено влияние кремния на формирование и развитие костных и хрящевых тканей. Представлены имплантационные материалы, разработанные сотрудниками лаборатории биоматериалов.

В настоящее время в восстановлении и замещении костных дефектов в качестве имплантатов широко применяют металлические протезы, материалы на основе металлических сплавов, полимеров, керамик и стеклокерамик. Большая часть используемых имплантатов относится к группе биорезистивных или биоактивных, и характеризуется высокой стабильностью в среде организма, пожизненно остаётся в организме выполняя роль —арматуры в процессе формирования костной ткани. Между тем,

наука и технология не стоят на месте, в мировой практике в последние годы наметилась тенденция —регенерационного подхода — разработка и создание имплантационных материалов, активно воздействующих на костные клетки, стимулирующих восстановление костной ткани и подвергающихся, со временем, полной резорбции. К таким материалам относят керамику на основе трёхкальциевого фосфата (ТКФ), карбонатгидроксипатита (КГА), а так же кремний содержащие материалы — стёкла, стеклокерамику и композиты на их основе.

Вполне очевидно, что биологическая активность трёхкальциевого фосфата и



карбонатгидроксиапатита, с одной стороны, обусловлена подобием состава минерального матрикса кости, а с другой стороны, высокой собственной резорбцией данных соединений в физиологической среде организма, способностью высвобождающихся кальций-фосфатных ионов вовлекаться в процессы минерализации образующегося костного матрикса. Силикатные стёкла так же проявляют высокую биологическую активность, связываемость с костью. Моделируя составы таких стёкол можно получать биорезорбируемые стёкла, или стёкла, способные связываться с мягкими тканями. Чем же обусловлена подобная реакция организма на силикатные стёкла?

Значительный вклад в понимание этого вопроса был сделан проф. E. Carlisle., которая установила, что кремний жизненно необходим для нормального роста и развития скелетных тканей [1,2]. На начальных стадиях минерализации молодой кости при увеличении содержания кальция всегда наблюдали возрастание содержания кремния. На более поздних стадиях при формировании кристаллов гидроксиапатита содержание кремния заметно снижается, а в —зрелой|| костной ткани содержание кремния составляет менее 1%. Присутствие кремния было обнаружено по краям трабекул в костеподобных областях в процессе их формирования. В значительной мере на развитие костных тканей влияет и количество кремния потребляемого с пищей.

В опытах на животных было установлено, что при —недостаточном|| кремнёвом питании в хрящевых тканях наблюдается снижение уровня коллагена и неколлагеновых протеинов, деформации подвергаются берцовые, бедренные, скуловые кости, снижение содержание воды в костной ткани коррелируется с низким содержанием гликозамингликанов. Аномальные изменения характерны и для зубной эмали.

В опытах *in vitro* на изолированной культуре остеобластов было показано, что при введении в культуру клеток жидких форм кремния (ортокремнёвая кислота, продукты ионного растворения Bioglass, продукты ионного растворения псевдоволластонита) наблюдается увеличение пролиферативной активности



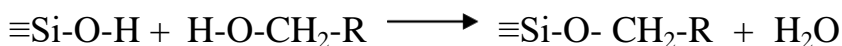
остеобластов, их дифференциации, при выработке коллагеновых волокон [3].

Значительные исследования, посвящённые биоактивности силикатных стёкол, были проведены проф. Hench L.L. [4] Он первым предположил, что связывание костной ткани с имплантированным силикатным стеклом прежде всего обусловлено формированием на его поверхности гидратированного кремнеземистого слоя:



Впоследствии, на поверхности этого слоя посредством ряда взаимодействий фосфата и кальция осаждаётся карбонатгидроксиапатит. На карбонатгидроксиапатит адсорбируются органические компоненты среды и далее – воздействие макрофагов, прикрепление стромальных клеток – остеобластов и их дифференциация. В итоге, формируется прочная связь костной ткани с поверхностью имплантата и в случае резорбции имплантированного материала собственная костная ткань постепенно замещает имплантат.

В случае связывания мягких тканей (фиброзная, грубоволокнистая) с поверхностью биоактивных стёкол органические компоненты среды взаимодействуют непосредственно с кремнеземистым слоем с образованием прочной связи [5]:



Способность биоактивных силикатных стёкол образовывать прочную связь одновременно с костными, хрящевыми и мягкими тканями необходима в тех случаях, когда требуется восстановление поверхностных, кортикальных слоёв кости, непосредственно связанных в организме с мускульными тканями, связками и сухожилиями.

Изучив влияние состава стёкол системы $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ в условиях *in vivo*, а так же композиционных профелей промежуточной зоны имплантат-кость Andersson O.H., Karlsson K.H. [6, 7], делают вывод, что связывание костной ткани с имплантированным силикатным стеклом, степень биоактивности и реакционной способности стекла определяется степенью гидрофильности



силикатной матрицы. Именно стёкла, способные формировать под воздействием физиологической среды —мощный гидратированный кремнезёмистый слой связываются с костной тканью, их относят к группе биорезорбируемых и биоактивных. В тех случаях, когда на поверхности им-плантированного силикатного стекла формируется низкогидратированный, —тонкий силикатный слой образование карбонатгидроксиапатита происходит в значительно меньшей степени или же вообще не имеет места. Такие материалы относят к группе биосовместимых и костная ткань с ними образует только контакт, но не связывание.

Важной особенностью силикатных стёкол является способность поддерживать постоянный уровень pH, благоприятный для развития костных клеток. В исследованиях прикрепления и дифференциации культуры остеобластов на образцах Bioglass, Bio-glass/PDLLA, PDLLA было показано, что прикрепление клеток к PDLLA протекает значительно хуже вследствие локального изменения кислотности среды, но при модификации матрицы PDLLA биоактивным стеклом характер поведения клеток изменялся – пролиферация, дифференциация, выработка коллагена протекает активно. Такая реакция клеток объясняется тем, что при воздействии культуральной среды на комбинированный материал продукты ионного растворения Bioglass буферизируют среду, делая её благоприятной для развития остеобластов [8].

На базе РХТУ им. Д.И. Менделеева разработан ряд пористых имплантационных материалов на основе медицинского силикатного стекла НС-2А и биоактивного наполнителя гидроксиапатита кальция: БАК-1000, БАК-1000М, ОРИОН-МБ, а так же порошки различной гранулометрии и созданы стандартные наборы имплантатов для восстановления поражений челюстно-лицевой хирургии и нейрохирургии.

Стекловидная матрица материалов выбрана на основе алюмоборосиликатного стекла, состава (масс. %): 73 SiO₂, 3,5 Al₂O₃, 2,5 B₂O₃, 1,0 MgO, 7,0 CaO, 11,0 Na₂O, 2,0 K₂O. Стекло данного состава способно связываться с костными тканями за



счёт формирования силикагеля на поверхности имплантата, который образуется при рас- творении в физиологической среде щелочных компонентов и способно длительно находиться в зоне имплантации вследствие собственной низкой резорбируемости. От- крытая поровая структура этих биокomпозиционных материаов с размером пор в пре- делах 50-500 мкм позволяет костным клеткам проникать сквозь сеть пор, обеспечивая

любъёмное- якорное— закреплению имплантата в костном ложе. Пористая стекломатрица материала обеспечивает биологическую доступность и резорбируемость гидроксиапа- тита. Колонизация костными клетками открытой ячеисто-канальной поровой структу- ры повышает прочностные характеристики имплантата

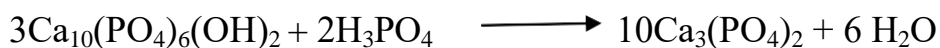
Результаты гистологических срезов имплантированных образцов биокomпозита позволили определить динамику процесса остеогенеза структуре имплантата. Процесс регенерации развивается в имплантатах с первых дней установки и начинается с за- полнения всего объёма пор тканевой жидкостью и развитию от периферии к центру васкуляризованной грануляционной ткани, которая начиная с 7-х суток подвергается колонизации. Грануляционную ткань сменяет грубоволокнистая, в которой на 21 сутки начинает формироваться молодые костные трабекулы. На 2-м месяце в образцах отме- чается присутствие зрелой волокнистой соединительной и костной ткани. Соеди- нительная ткань, содержащая коллаген и кровеносные сосуды, формирует на протяжении 3-4 месяца каркас в пористой структуре материала. На 5-6 месяце происходит даль- нейшее развитие соединительной ткани и молодых костных балочек. К концу года в порах имплантата формируется зрелая губчатая кость.

С целью повышения биологической активности материала, которую мы оцени- вали по выходу фосфатов кальция в количестве 2-4 мг/сутки, и стимулирования про- цесса остеогенеза мы модифицировали БАК, применив в качестве активной фазы сов- местно с гидроксиапатитом трёхкальциевый фосфат www.innovativepublication.uz



[10]. Прежде было установлено, что синтезировать полиминеральные биоактивные материалы методом прямого спекания медицинских стёкол марки HC-2A, МТО с трёхкальциевым фосфатом невозможно. При имплантации подобный материал способен градиентно резобировать, выделяя в физиологическую среду кальций- и фосфат- ионы, которые являются активными участниками минерализации формирующейся костной ткани в более широких временных пределах, сопоставимых со сроками остеогенеза.

Для этого образцы подвергали кислотной обработке растворами ортофосфорной кислоты разной концентрации 0,05 и 01 н, с целью перевода части ГА в β-ТКФ, с последующим проведением термохимической реакции при температурах $T = 850-950^{\circ}\text{C}$ и времени выдержки 30-120 мин.:



Данным методом возможно получать полиминеральный биокпозиционный материал, названный нами БАК-1000М состава —стекло-гидроксиапатит-трикальций фосфат. Образование трикальцийфосфата в данной реакции зависит как от концентрации кислоты, так и от температуры термообработки и времени выдержки. В целом, выход трикальцийфосфата составляет 12-25 %.

Мастрюковой Д.Л. [11] отработана технология получения биокпозиционных материалов ОРИОН-МБ, которые являются модификацией БАК-1000 с градиентной поровой структурой, дифференцированной по размеру и ориентированной по характеру распределения пор. В качестве модели материала принят фрагмент позвонка L-5 поперечного сечения с изменением распределения пористости от плотного кортикального слоя к губчатому с изменением размера пор от 50 до 500 мкм.

Многослойные биокпозиции получали путём комбинации слоёв различного гранулометрического состава с использованием различных способов засыпки. В результате были изготовлены образцы различных типов, таблица 2.



Все образцы композитов БАК-1000, БАК-1000М, ОРИОН-МБ, а так же гидрати- рованная силикатная матрица были исследованы компанией —Медицина и биотехноло- гии|| на возможность подсадки медицинского иммунобиологического препарата —Куль- туры клеток диплоидные человека для заместительной терапии|| (АФБ). Результаты ис- следований показали, что прикрепление аллофибробластов происходит на образцах с высокой открытой пористостью и проницаемостью, при этом главным требованием яв- ляется неизменность кислотности культуральной среды. Было установлено, что наилучшим субстратом для развития АФБ является гидратированная силикатная мат- рица. Прикрепление АФБ к её поверхности протекало активно, наблюдалась пролифе- рация и дифференциация клеток. Силикатная стекломатрица поддерживала постоянный уровень рН=7,4, который является благоприятным для клеток данного типа. Образец БАК-1000 оказался токсичным для клеток вследствие высокой собственной щёлочно- сти рН=7,8, образец БАК-1000М в гораздо меньшей степени проявлял токсичность по отношению к клеткам рН=7,6, но присоединение клеток протекало слабо, тем не менее такое поведение клеток может быть обусловлено пониженной щёлочностью этого об- разца в сравнении с БАК-1000.

Анализ научных и патентных источников показывает, что кремний и его соеди- нения играют важнейшую роль в процессах остеогенеза как на стадиях формирования органического матрикса, так и непосредственно на начальных этапах минерализации кости. Установлено, что введение растворимых форм кремния в культуру остеобластов в условиях *in vitro* приводит к повышению пролиферации, дифференциации, синтеза коллагеновых белков. Связывание костной ткани с поверхностью биоактивных стёкол протекает только в случае формирования на поверхности имплантата высокогидрати- рованного кремнёвого слоя с последующим образованием высокопрочной связи кость

- реакционная зона – имплантат. Слабогидратированные стёкла в значительно меньшей степени способны связываться с костными тканями.



Возможность регулирования химического состава и свойств, высокая собствен- ная биологическая совместимость, способность к образованию промежуточного гидра- тированного кремнеземистого слоя и связыванию с костью свидетельствуют о высо- ком биологическом потенциале силикатных стёкол в имплантологии.

Литература:

1. Цизи АРА, Исрофилович М.Ю., Азимовна А.А. и Цизи, RRT (2023). ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ПАТОЛОГИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕНЩИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЛУЧШИЙ СТУДЕНТ СНГ , 1 (1).
2. Азимова А. и Ахаткулов Т. (2022). ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БЕССИМПТОМАТИЧЕСКОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. Решение социальных проблем в управлении и экономике , 1 (1), 54-56.
3. Азимова, А. А., & Маликов, Д. И. (2023). ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЕЖЕГОДНОГО СКРИНИНГА УЗИ ИЛИ ОДНОКРАТНОГО СКРИНИНГОВОГО МРТ К МАММОГРАФИИ У ЖЕНЩИН С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. THE BEST STUDENT OF THE CIS, 1(1).
4. Маликов, Д. И., Азимова, А. А., & Рахманов, М. И. (2023). ОСНОВЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОЦЕНКИ И СТАДИРОВАНИЯ ЛИМФЕДЕМЫ, СВЯЗАННОЙ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. THE BEST STUDENT OF THE CIS, 1(1).