

УДК 62-408.8

ВЛИЯНИЕ МИКРОРЕЛЬЕФА И СОСТОЯНИЯ ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНОВОГО ИМПЛАНТАТА НА УСЛОВИЯ ЕГО ИНТЕГРАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ

М. Г. КИСЕЛЕВ⁺, Г. А. ЕСЬМАН, А. В. ДРОЗДОВ, С. Г. МОНИЧ

УО «Белорусский национальный технический университет», пр. Независимости, 65, 220013 г. Минск, Беларусь.

Статья посвящена исследованию влияния микрорельефа и состояния поверхности титанового имплантата на условия его интеграции в организм. Показано, что ведущая роль в успешном протекании этого процесса принадлежит первой стадии, в течение которой на поверхности имплантата адсорбируется слой протеинов (биомолекул). Определены геометрические и физические характеристики состояния поверхности металлического имплантата, оказывающего влияние на процесс адсорбции на ней биомолекул. Показано, что микрорельеф поверхности металлического имплантата, представляющий собой совокупность чередующихся лунок с их плавным сопряжением по сравнению с микрорельефом в виде остроконечных выступов, обеспечивает более благоприятные условия гарантированной доставки к ней биомолекул.

Введение

На сегодня опубликовано значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов [1–3], посвященных изучению вопросов взаимодействия имплантатов с биологическими жидкостями и тканями в процессе их интеграции в организме.

Современные представления о механизме реакций живых тканей на имплантат предполагают, что граница между ними динамична и насыщена многими элементами. В результате механической обработки, экспозиции на воздухе, стерилизации и воздействия биологического окружения поверхностный слой имплантата всегда отличается от состава материала в его объеме – поверхность имплантата покрывается оксидным слоем.

Первой в контакт с имплантатом вступает сыворотка крови, белки которой адсорбируются на оксидах (рис. 1) [3].

В результате поверхность имплантата покрывается плотным слоем протеинов. Любой материал, такой как клетки, достигает поверхности через более позднее время и не соприкасается с фактической поверхностью имплантата, а уже контактирует со слоем адсорбированных на ней протеинов. Процесс адгезии клеток включает в себя соприкосновение и их распространение на поверхности с последующим более поздним дифференцированием и ростом клеток. Они присоединяют-

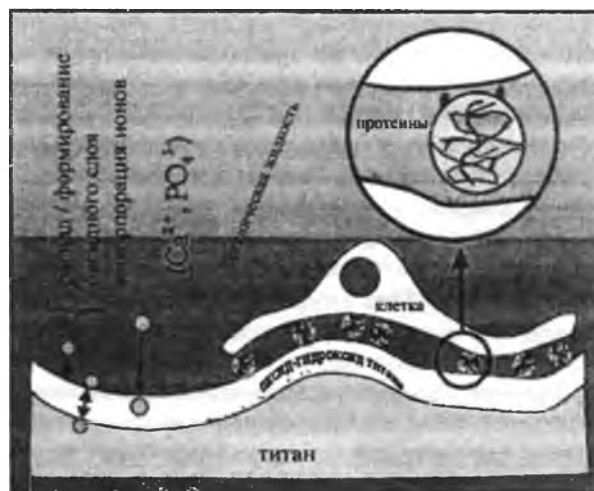


Рис. 1. Схема процессов, происходящих на границе раздела «титановый имплантат–организм»

ся к протеинам, адсорбированным на поверхности имплантата, через определенные трансмембранные молекулы адгезии и к определенным участкам на этих протеинах. Таким образом, процесс взаимодействия происходит с последовательным протеканием стадий, которые условно показаны на рис. 2 [3].

1) Поверхность титанового имплантата имеет поверхность раздела с соответствующими свойствами твердого тела и окружающей жидкой фазы (рис. 2, а);

⁺ Автор, с которым следует вести переписку.

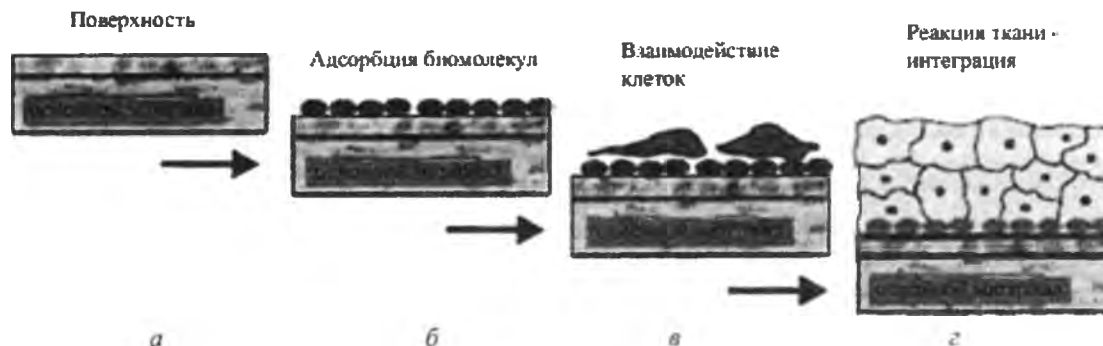


Рис. 2. Основные стадии взаимодействия ткани организма с поверхностью имплантата в процессе его интеграции

2) слой протеинов адсорбируется и структурируется в соответствии с физико-химическими свойствами поверхности в равновесном состоянии (рис. 2, б);

3) клетки распознают цепочки протеинов и вступают в реакции с ними (рис. 2, в);

4) ткань структурируется в соответствии со свойствами протеинов и слоем клеток на поверхности (рис. 2, г).

Отсюда следует, что первостепенное влияние на процесс успешной интеграции имплантата в организме человека оказывает стадия, на которой происходит формирование на его поверхности слоя белков (протеинов). Основным параметром, определяющим возможное адсорбирование частиц, является фактическая (активная) площадь поверхности подложки, которая, в свою очередь, зависит от ее топографии и, в частности, от ее шероховатости.

Вместе с тем, результаты проведенных ранее исследований не дают однозначного ответа на вопрос о влиянии шероховатости поверхности подложки на процесс адсорбирования на ней биомолекул.

Такая ситуация в первую очередь обусловлена тем, что в предшествующих исследованиях не были сформулированы, по крайней мере на уровне рабочей гипотезы, те основные требования к геометрическим и физическим характеристикам состояния поверхности титана, которые в комплексе оказывают благоприятное влияние на процесс адсорбции на ней биомолекул. Отсутствие таких обоснованных требований стало причиной бессистемного и некомплексного подхода к изучению данного вопроса. Так, из-за различий в условиях проведения экспериментов и примененных методик, полученные в предшествующих исследованиях различными авторами данные оказались несопоставимыми, а в ряде случаев противоречащими друг другу.

Цель работы – оценка влияния микрорельефа и состояния поверхности титанового имплантата на условия его интеграции в организме.

Методы исследования

В начале проанализируем роль геометрических и физических характеристик состояния по-

верхности титанового имплантата при протекании процесса адсорбции на ней биомолекул. После чего выделим те из них, уровень которых оказывает на этот процесс наибольшее влияние, что, в конечном итоге, позволит обосновать требования к геометрическим и физическим характеристикам поверхности титанового имплантата, при которых обеспечиваются наилучшие условия для протекания адсорбционного процесса на ней биомолекул.

Очевидно, что первостепенное влияние на процесс адсорбции белка на поверхности титанового имплантата будет оказывать степень ее смачиваемости биологическими жидкостями. Дело в том, что от этого показателя зависят условия гарантированной доставки (транспортирования) биомолекул к поверхности имплантата. Следовательно, ее геометрические и физические характеристики должны обеспечивать максимальную смачиваемость поверхности имплантата вступающими с ней в контакт биологическими жидкостями, благодаря чему реализуются условия гарантированной доставки к ней биомолекул. При этом эффект будет зависеть от соотношения между высотными и шаговыми параметрами шероховатости поверхности и типа адсорбируемых молекул, в частности, их формы и размеров. Данное положение иллюстрируется схемами расположения адсорбируемых молекул, имеющих сферическую форму диаметром d_m , на поверхности имплантата при двух состояниях ее шероховатости (рис. 3), отличающихся формой и размером микронеровностей.

В первом случае (рис. 3, а) они имеют форму чередующихся лунок высотой R_{max} с радиусом выступов r и впадин r' , расположенных с шагом S . Во втором случае (рис. 3, б) они представлены совокупностью остrokонечных выступов высотой R_{max} , которые расположены с малым шагом S . Технологически первый вариант шероховатости поверхности может быть обеспечен путем ее виброобкатывания, дробеструйной и электроэрозионной обработки. Второму варианту соответствует лезвийная, включая абразивную, обработка поверхности.

Помимо формы и геометрических параметров шероховатости представленные схемы отличаются значением площади фактической поверхности,

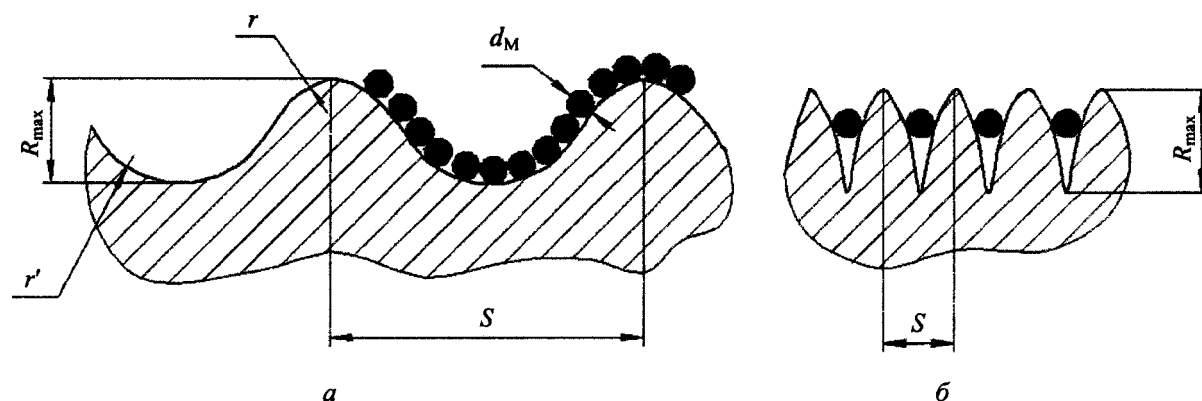


Рис. 3. Схемы адсорбции биомолекул на поверхности имплантата с различными параметрами ее шероховатости

которое во втором случае значительно выше, что должно способствовать адсорбции большего количества биомолекул. Однако это может иметь место только для молекул относительно небольшого размера по сравнению с параметрами шероховатости. В противном случае условия адсорбции биомолекул на такой поверхности оказываются хуже, чем на поверхности, имеющей параметры шероховатости в соответствии с первым вариантом (рис. 3, а). Как видно, в этом случае форма и размеры биомолекул не так сильно влияют на условия адсорбции на поверхности имплантата, т.к. они имеют возможность гарантированной доставки к ней биомолекул, а с другой – наибольшую площадь их фактического контактирования, обеспечивающую максимальное количество адсорбированных на поверхности биомолекул.

Из физических характеристик состояния поверхности титанового имплантата, влияющих на условия не только ее смачиваемости, но и на процесс адсорбции на ней биомолекул, следует также выделить уровень ее свободной энергии. С его повышением степень смачиваемости поверхности имплантата биологическими жидкостями возрастает [4, 5] и одновременно с этим интенсифицируется процесс прикрепления на ней биомолекул. Таким образом, этот физический показатель состояния поверхности имплантата оказывается ответственным как за условия гарантированной доставки биомолекул к поверхности, так и их последующего прикрепления на ней. Поэтому с целью интенсификации процесса адсорбции биомолекул на поверхности титанового имплантата необходимо обеспечить высокий уровень ее свободной энергии.

При прочих равных условиях, количество адсорбируемых на поверхности титанового имплантата биомолекул определяется ее фактической площадью контакта с биологической жидкостью, т.е. удельной поверхностью.

Помимо удельной поверхности имплантата на процесс интеграции в организме человека существенную роль может играть такой показатель ее состояния как удельная емкость, т.е. объем биологической жидкости и тканей, которые могут

быть удержаны единичной поверхностью имплантата. Очевидно, этот параметр может оказать существенное влияние на условия протекания второго этапа интеграции имплантата, когда к адсорбированному на его поверхности слою белков, начинают присоединяться клетки организма. При этом, чем больше при заданной удельной поверхности будет ее удельная емкость, тем большее количество клеток имеют возможность присоединиться к слою белков и тем плотнее будет их «упаковка» в формируемом слое.

Исходя из вышесказанного, можно на качественном уровне сформулировать требования к геометрическому и физическому характеристикам состояния поверхности титанового имплантата, обеспечивающие благоприятные условия для протекания процесса его интеграции в организме человека:

- топография поверхности имплантата, включая параметры ее шероховатости и характер микрорельефа на ней, должны обеспечивать ее наилучшую смачиваемость биологическими жидкостями, что интенсифицирует процесс присоединения к ней биомолекул;

- поверхность имплантата должна обладать высоким уровнем свободной энергии, что способствует повышению ее смачиваемости биологическими жидкостями, а также интенсифицирует процесс присоединения к ней биомолекул;

- топография поверхности имплантата при заданных параметрах ее шероховатости должна обладать максимальными значениями удельной поверхности и удельной емкости, что повышает количество адсорбированных на ней биомолекул и количество присоединенных к нему клеток организма.

Из перечисленных требований видно, что ведущая роль в их обеспечении принадлежит топографии поверхности имплантата, которая определяется как параметрами ее шероховатости, так и характером сформированного на ней микрорельефа. Поэтому для целенаправленного решения технологических задач, связанных с обоснованием методов и режимов поверхностной обработки титановых имплантатов, необходимо располагать

данными о влиянии вида микрорельефа поверхности при заданных параметрах ее топографии, обеспечивающей максимальное значение удельной поверхности и удельной емкости.

Результатами проведенных в последние годы исследований [6, 7] показана перспективность применения электроэрозионной обработки поверхности металлических имплантатов с целью повышения ее биомеханических характеристик. Модифицированная таким образом поверхность представляет собой совокупность перекрывающихся друг друга лунок, имеющих форму, близкую к сферической, с плавным сопряжением переемычек между ними, что схематично показано на рис. 4.

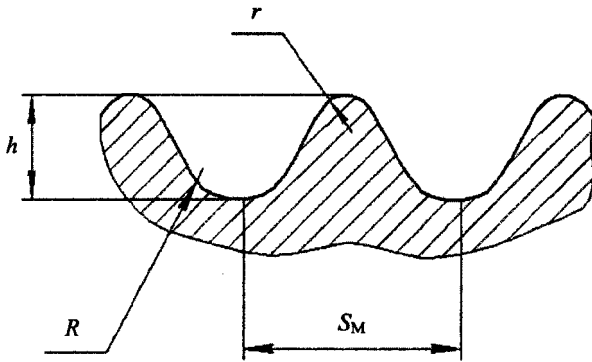


Рис. 4. Сечение модифицированной поверхности путем ее электроэрозионной обработки

Как видно, параметры шероховатости обработанной поверхности в полной мере соответствуют варианту, представленному на рис. 3, а, который, как было показано выше, является наиболее предпочтительным как с точки зрения обеспечения условий гарантированной доставки биомолекул к поверхности имплантата, так и их наибольшей адсорбции на ней.

Для расчета удельной поверхности и удельной емкости обработанной поверхности воспользуемся формулами для расчета площади сегмента шаровой поверхности S и объема шарового сегмента V :

$$S = 2\pi R h, \quad (1)$$

$$V = \pi h^2 (R - 1/3 h), \quad (2)$$

где R — радиус единичной лунки, а h — ее высота.

Учитывая, что электроэрозионная обработка осуществляется путем воздействия на смежные участки поверхности серией электрических разрядов, воспользуемся коэффициентом перекрытия k , который характеризует меру наложения одной лунки на другую и который может принимать значения от 0 до 1.

Тогда с учетом коэффициента перекрытия k формулы (1) и (2) примут вид:

$$S = 2\pi(1-k)R \left\{ -\sqrt{R^2 - [(1-k)^2 R^2]} + (1-k)R \right\},$$

$$V = \pi \left\{ -\sqrt{R^2 - [(1-k)^2 R^2]} + (1-k)R \right\}^2 \times \\ \times \left\{ R - 1/3 \left(-\sqrt{R^2 - [(1-k)^2 R^2]} + (1-k)R \right) \right\}.$$

Путем численного решения последних уравнений, приняв согласно данным [8] $h/R = 1/3$, получены теоретические зависимости, отражающие изменение удельной емкости (рис. 5, а) и удельной поверхности (рис. 5, б) от значения коэффициента перекрытия k .

Из приведенных зависимостей следует, что наибольшему значению удельной емкости V обработанной поверхности соответствует значение $k = 0,2-0,3$, а наибольшему значению удельной поверхности S — значение $k = 0,055-0,075$.

Принимая во внимание, что для эффективного протекания первой стадии взаимодействия имплантата с тканями организма, на которой происходит формирование на его поверхности слоя протеинов, необходимо, в первую очередь, обеспечить наибольшее значение удельной поверхности, то в качестве рационального значения коэффициента перекрытия k следует принять его величину, равную $0,055-0,075$. При этом значение удельной емкости поверхности снижается по отношению к его максимальной величине (при $k = 0,2-0,3$) только на 4,5%, что не должно существенно повлиять на эффективность протекания

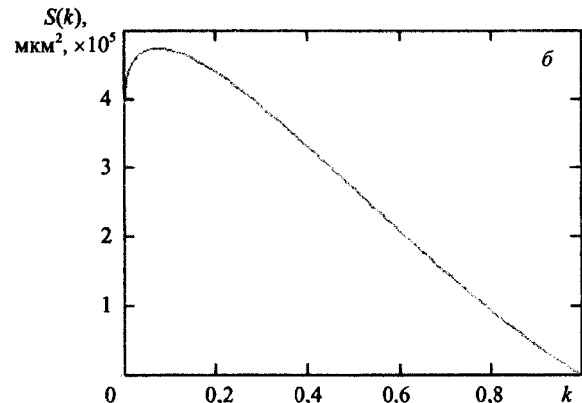
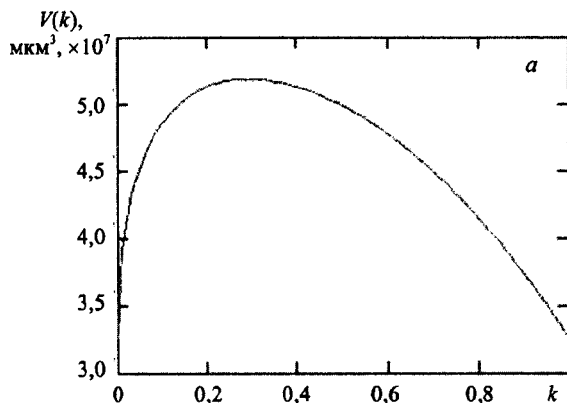


Рис. 5. Расчетные зависимости удельной емкости (а) и удельной поверхности (б) от коэффициента перекрытия лунок

второй стадии взаимодействия имплантата, т.е. присоединения клеток к сформированному на его поверхности слою протеинов.

Выводы

1. Определены геометрические и физические характеристики состояния поверхности металлического имплантата, оказывающего влияние на процесс адсорбции на ней биомолекул. В частности, проанализировано влияние на этот процесс степени смачиваемости поверхности имплантата биологическими жидкостями, уровня ее свободной энергии и состояния микрорельефа.

2. По результатам проведенного анализа сформулированы требования к уровню геометрических и физических характеристик состояния поверхности титанового имплантата, обеспечивающих наилучшие условия протекания процесса адсорбции на ней биомолекул. Так, поверхность должна наилучшим образом смачиваться биологическими жидкостями, иметь наибольший уровень свободной энергии, а ее микрорельеф должен обеспечивать наибольшее значение удельной поверхности и удельной емкости.

3. Показано, что микрорельеф поверхности металлического имплантата, представляющий собой совокупность чередующихся лунок с их плавным сопряжением по сравнению с микрорельефом в виде остроконечных выступов, обеспечивает более благоприятные условия гарантированной доставки к ней биомолекул, благодаря чему увеличивается количество адсорбированных на поверхности имплантата биомолекул, что, в конечном итоге, повышает эффективность протекания первой стадии процесса его интеграции в организм.

4. Обоснована перспективность применения электроэрозивной обработки (ЭЭО) поверхности металлического имплантата с целью формирования на ней благоприятного микрорельефа в виде множества перекрывающихся друг друга лунок с их плавным сопряжением, имеющих форму, близкую к сферической радиусом R и глубиной h , расположенных на поверхности с коэффициентом пере-

крытия k . С учетом этих геометрических параметров получены аналитические зависимости, позволяющие рассчитать удельную поверхность и удельную емкость поверхности после ее ЭЭО в зависимости от значения коэффициента перекрытия k в диапазоне его изменения от 0 до 1 при различной величине отношения h/R , равной 0,20; 0,25; 0,30. На основании результатов их численного исследования установлено, что при величине отношения $h/R = 1/3$ наибольшее значение удельной емкости V и наибольшее значение удельной поверхности S достигается при коэффициенте перекрытия $k = 0,075$.

Литература

1. Киселев, М.Г. Определение краевого угла смачивания на плоских поверхностях / М.Г. Киселев, В.В. Савич, Т.П. Павич // Вестник БНТУ. – 2006. – № 1. – С. 38–41.
2. Eisenbarth, E. Influence of the surface structure of titanium materials on the adhesion of fibroblasts / E. Eisenbarth [et al.] // J. Biomaterials. – 1996. – N. 17. – P. 1399–1404.
3. Лысенко, Л.Н. Остеоинтеграция: молекулярные, клеточные механизмы / Л.Н. Лысенко // Клиническая имплантология и стоматология. – 1997. – № 1. – С. 48–59.
4. Киселев, М.Г. Экспериментальные исследования смачиваемости и адсорбционной способности титановых имплантатов / М.Г. Киселев, В.В. Савич, Т.П. Павич // Тезисы докладов Международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология». – Гомель. – 2005. – С. 80–81.
5. Савич, В.В. Модификация поверхности титановых имплантатов и ее влияние на их физико-химические и биомеханические параметры в биологических средах / В.В. Савич, Д.И. Сарока, М.Г. Киселев, М.Г. Макаренко; под научн. ред. В.В. Савича. – Мн.: «Беларус. навука». – 2012. – 244 с.
6. Киселев, М.Г. Применение электроконтактной виброударной обработки для модификации образцов титановых имплантатов / М.Г. Киселев, А.В. Дроздов, В.А. Борисов // Сборник докладов международного симпозиума «Инженерия поверхности. Новые порошковые композиционные материалы. Сварка». – Минск, 2011. – С. 53–57.
7. Киселев, М.Г. Исследование явления переноса материала с инструмента на обрабатываемую поверхность имплантата при его электроконтактной обработке с ультразвуком / М.Г. Киселев, А.В. Дроздов, В.А. Борисов // Материалы 7 Международной научно-технической конференции «Современные методы и технологии создания и обработки материалов». – Минск, 2012. – С. 88–93.

Kiselev M. G., Yesman G. A., Drozdov A. V., and Monich S. G.

Effect of microrelief and surface titanium implants the terms of its integration in the body.

The article is devoted to the influence of micro-relief and the state of the titanium implant to the terms of its integration in the body. It is shown that the leading role in the success of this process belongs to the first step, during which the surface layer of the implant adsorbed protein (biomolecules). The geometric and physical characteristics of the surface state of the metal implant which has implications for the adsorption of biomolecules on it. It is shown that the metallic implant surface microrelief representing a set of alternating holes with their blending compared with microrelief in the form of pointed projections, provides more favorable conditions guaranteed delivery of biomolecules thereto.

Поступила в редакцию 20.11.2014.

© М. Г. Киселев, Г. А. Есьман, А. В. Дроздов, С. Г. Мониш, 2014.