



ФІРСТОВ

Сергій Олексійович — академік НАН України, заступник директора Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України

НОВІ МАТЕРІАЛИ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

**Стенограма наукової доповіді на засіданні
Президії НАН України 3 червня 2015 року**

Вельмишановні члени Президії НАН України!

Шановні присутні!

Створення нових матеріалів біомедичного призначення перебуває на стику таких пріоритетних напрямів розвитку науки і техніки, як науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань і нові речовини й матеріали. Цей новітній науковий напрям має дуже широку сферу застосування: від машинобудування до, так би мовити, людинобудування.

І хоча серед затверджених основних напрямів наукових досліджень Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича (ІПМ) НАН України біомедичного матеріалознавства офіційно немає, проте науково-дослідні роботи біомедичного спрямування зосереджено на розробленні: остеотропних матеріалів та виробів з них для ортопедії, стоматології, онкології; біодобавок та носіїв лікарських препаратів; нових біосумісних сплавів титану, танталу; біоактивних покриттів для титанових імплантатів; виробів терапевтичного призначення. Завдяки горизонтальним зв'язкам з цілою низкою медичних установ, вищих навчальних закладів медичного спрямування, у тісній співпраці з академічними інститутами відповідного профілю нам вдалося отримати вагомні результати. Наведу лише кілька окремих прикладів.

В Інституті на основі термостабілізованої вуглецевої тканини розроблено термоковдри для підтримання необхідної температури в діапазоні 37–42 °С під час операцій, при переохолодженні, при транспортуванні хворих та потерпілих у разі надзвичайних ситуацій. Створено електроди для апаратів фізіотерапії з еластичної графітизованої тканини. Для пружинок кардіостимуляторів замість платинового сплаву запропоновано сплави систем Та—Ті і Та—Нf, які характеризуються висо-

кими механічними властивостями, рентгеноконтрастністю та низьким електроопором.

Далі я докладніше розповім про створення нових матеріалів для остеоімплантатів. Кісткові імплантати можна умовно поділити на дві групи: 1) імплантати, що зазнають значних навантажень, та 2) імплантати, які використовують у місцях, що не зазнають навантажень.

Щороку в Україні ендопротезування суглобів потребують 40–50 тис. хворих. Операцій із заміни суглобів на сьогодні виконується в 10 разів менше від необхідної кількості, що зумовлено різними причинами, у тому числі й недостатнім розвитком виробництва якісних вітчизняних ендопротезів. Вартість імпортованих ендопротезів коливається в межах 4–6 тис. \$, досить високовартісними є також комплекти інструментів для операцій. Крім того, спостерігається відносно високий відсоток ревізійних операцій унаслідок недостатньої біологічної та механічної сумісності матеріалів і компонентів протеза, накопичення продуктів тертя шарнірної пари тощо. Ми маємо прогресивні технічні рішення багатьох із цих проблем, зокрема нові матеріали для забезпечення біосумісності та необхідних механічних властивостей; високоєфективні методи комбінованої обробки титану; комп'ютерне моделювання напруженого стану пари кістка – імплантат для оптимізації параметрів ендопротезів; остеокондуктивні та остеоіндуктивні покриття. Проведене в установах НАН України ретельне вивчення конструкцій ендопротезів, матеріалів для виготовлення їх компонентів, причин асептичного розхитування, а також доробок зі створення ендопротезів нового покоління дають підстави для організації виробництва надійних конкурентоспроможних вітчизняних ендопротезів.

Що стосується нових матеріалів для компонентів протезів, то кістковий імплантат повинен мати такі основні властивості, як хімічна біосумісність, механічна біосумісність, остеокондуктивна, а в ідеальному випадку остеоіндуктивна поверхня, толерантна конструкція з урахуванням напружень, які виникають у кістці. Зазвичай для імплантації широко використовують нержавіючі аустенітні сталі, на-

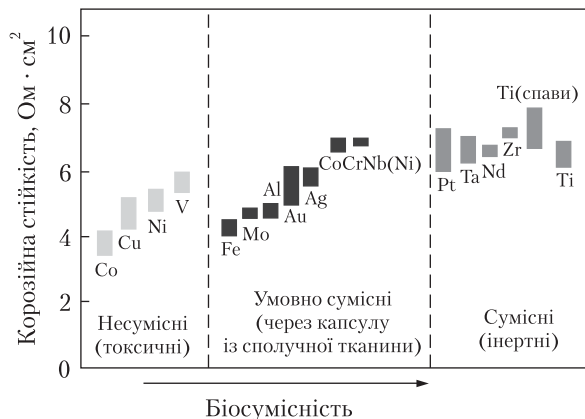


Рис. 1. Біосумісність окремих елементів, що входять до складу матеріалів компонентів ендопротезів

приклад ОЗХ17Н14МЗ або 12Х; сплави на кобальтохромовій основі, приміром ХК62М6Л; титан (ВТ1-00, ВТ1-0) та титановий сплав Ті-6АІ-4V типу ВТ6. Однак ці металеві матеріали містять елементи, які тією чи іншою мірою можуть бути шкідливими для організму. Так, є токсичні елементи, не дуже корисні та «добрі» елементи – Pt, Ta, Nb, Zr, Ti (рис. 1).

Інша проблема – механічна біосумісність. Справа в тому, що модуль Юнга – величина, що характеризує пружні властивості речовин під час розтягу, для кісток становить 12–13 ГПа, для сталі – близько 220 ГПа, а для титану – 110 ГПа. Отже, важливим завданням є наближення пружності матеріалів ендопротезів до пружності кісток, оскільки тоді і кістка, і імплантат деформуються на згин приблизно однаково, і за меншого значення модуля Юнга відбувається повноцінне передавання зусилля на кістку, що запобігає її ушкодженню.

Ще одним новітнім спрямуванням досліджень є титанові «чавуни» і титанові «сталі». Подібність фазових перетворень у системах Fe-C та Ti-Si дає змогу застосовувати майже всі технології, розроблені для сплавів на основі заліза, до сплавів на основі титану, потрібне лише додаткове легування. Ми розробили Ti-Si-Zr-сплави з β-стабілізаторами (Nb, Ta), які характеризуються модулем Юнга 50–90 ГПа. Термомеханічна обробка таких сплавів забез-

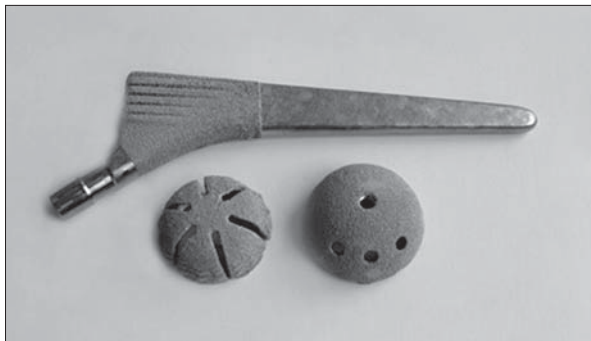


Рис. 2. Імпланти з пористим покриттям

печує їх достатню міцність на рівні 1100 МПа, без необхідності здійснювати відносно дорогу наноструктуризацію. Втомна довговічність цих сплавів перевищує довговічність найпоширенішого для ендопротезування сплаву ВТ6, який до того ж містить «погані» елементи Al та V. Антикорозійні властивості сплавів системи Ti-Nb-Si також значно вищі, ніж сплавів типу ВТ6. Ми навчилися робити з таких сплавів прутки діаметром 20 і 16 мм з досить прийнятними механічними властивостями і намагаємося робити власне імпланти. Крім того, до складу цих сплавів входить кремній, який є одним з найважливіших мікроелементів живого організму. Кремній пришвидшує загоєння ран, сприяє засвоєнню кальцію, магнію, калію (у разі дефіциту Si більшість елементів засвоюються організмом неправильно або не засвоюються взагалі). При переломах наш організм збільшує вміст Si в кістках у 50 разів. Кремній активізує стовбурові клітини, надає синтетичним матеріалам остеоіндуктивних властивостей.

Спільно з фахівцями Центру морфологічних досліджень Сумського державного університету ми провели серію експериментів, у яких показали, що у канавках шурупа з Ti-Nb-Si-сплаву грубоволокниста кісткова тканина з'являється вже через 3 місяці після імплантації, на відміну від шурупа з ВТ6, у канавках якого впродовж 6 місяців спостерігалася лише фіброзна тканина, а навколо нього — пухка грубоволокниста тканина, що погіршувало фіксацію шурупа в кістці. Проте найкращих результатів удалося досягти при використанні

імплантатів з гідроксіапатитним покриттям. У канавках шурупа з таким покриттям замість фіброзної капсули утворювалася грубоволокниста кісткова тканина, а вже за місяць навколо імплантату спостерігалися трабекули пластинчастої кістки, на третьому місяці регенерат відповідав повноцінній кістковій тканині.

Відомо, що вироби з титану погано поліруються, однак в Інституті надтвердих матеріалів ім. В.М. Бакуля НАН України спільно з науковцями Фізико-механічного інституту ім. Г.В. Карпенка НАН України було розроблено спеціальну технологію, яка дозволяє утворити приповерхневий зміцнений шар. При цьому тертя зменшується на 25%, а зношення — в 2,6 рази. Після проходження шляху тертя 200 км, що відповідає ~23 млн циклів навантаження/розвантаження, зносу титанового компонента не виявлено.

Важливим завданням є організація виробництва спеціальних ендопротезів великих суглобів людини. Наприклад, імпортований ендопротез колінного суглоба коштує від 17 тис. \$. У зв'язку з різким погіршенням економічної ситуації, за деякими оцінками, лише 10% хворих, які потребують протезування, зможуть придбати імпортні ендопротези. Тому єдиний вихід із цього становища — розвивати власне виробництво. Уже проведено певні наукові й конструкторські роботи і є попередні домовленості з налагодження виробництва спеціальних ендопротезів великих суглобів людини на виробничих потужностях Державної акціонерної холдингової компанії «АРТЕМ» (Київ). Розрахунки свідчать, що вартість вітчизняного ендопротеза колінного суглоба людини не повинна перевищити 4–5 тис. \$ без урахування вартості хірургічного інструментарію.

Щодо розроблення остеокондуктивних і остеоіндуктивних покриттів. Остеокондуктивність — це забезпечення вrostання тканини за рахунок пористості поверхні, остеоіндуктивність — властивість, що стимулює кісткоутворення. Основні вимоги до таких покриттів полягають у тому, що адгезія покриття до основи має гарантувати неможливість його відшарування, а біоактивність покриття повинна забез-

печити його індуктивність, тобто стимулювання вrostання повноцінного регенерату в пори покриття. Цим вимогам відповідає розроблена нами гранульна технологія отримання високопористих покриттів для ендопротезів (рис. 2).

Для виготовлення імплантатів, які використовуються в місцях, що не зазнають навантажень, з метою відновлення цілісності і функції втрачених фрагментів кісткової тканини застосовують остеотропні матеріали на основі біоактивної кальційфосфатної кераміки. За статистикою, число пацієнтів із захворюваннями кісткової тканини досягає 50% від кількості населення віком понад 50 років. Постійно зростає також число молодих людей з патологіями кісткової тканини. За даними українських стоматологів, практично в кожного пацієнта, що звертається з приводу відновлення зубного ряду, спостерігаються зони великого розриву кісткової тканини й кісткові дефекти. І тут у пригоді стають остеотропні синтетичні матеріали, які поки що через новизну процедури використовуються дуже рідко.

Матеріали на основі кальційфосфатної кераміки мають високу біологічну сумісність завдяки подібності до мінеральних компонентів кісткової тканини. Згодом у них відбувається заміщення імплантату повноцінною кістковою тканиною. Такі матеріали характеризуються можливістю регулювання швидкості резорбції та характеру взаємодії з організмом, з них можна формувати вироби складної форми, вони добре зберігаються і багаторазово стерилізуються.

Сферами застосування біоактивної кераміки є черепно-щелепно-лицьова хірургія, стоматологія, пародонтологія, ортопедія, травматологія, онкологія, офтальмологія, ендокринна хірургія. Зараз випускаються кісткові імплантати на основі керамічного гідроксіапатиту та трикальційфосфату «Біомін», біологічно активна добавка «Остеїн». Уже зроблено більш як 500 ортопедичних операцій, близько 400 операцій з імплантації орбітальних імплантатів, 30 тис. стоматологічних і щелепно-лицьових операцій. Крім того, перспективним напрямом вважають використання біоактив-

ної кальційфосфатної кераміки як матриці в біоінженерних конструкціях. Дослідження *in vitro* клоногенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку людини, проведені нами спільно з Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України та Інститутом травматології та ортопедії НАМН України, показали, що в разі використання таких матриць ефективність клонування збільшилася в 63 рази порівняно з контролем і в 31 раз порівняно з ксенотрансплантатом. Це відкриває широкі можливості для відновлення великих ділянок втраченої кістки. Інвестиційно привабливим є також використання біоактивної кераміки як носія лікарських препаратів для пролонгованої їх дії та локальної доставки в патологічну зону. Аналогів цієї розробки у світі немає.

Коротко зупинюся на проблемі підготовки висококваліфікованих кадрів. Наш Інститут дуже плідно співпрацює з факультетом біомедичної інженерії НТУУ «КПІ». Співробітники ІПМ НАН України читають курси лекцій, проводять семінари та лабораторні заняття, керують виконанням бакалаврських, магістерських та аспірантських робіт. Випущено кілька підручників і навчальних посібників з біомедичного матеріалознавства.

Отже, дослідження в галузі розроблення нових біосумісних титанових сплавів, кальційфосфатної кераміки, методів їх отримання та оброблення створюють передумови для організації виробництва нового покоління вітчизняних імплантатів. Частина розробок (вироби та препарати з кальційфосфатної кераміки) вже доведено до практичного застосування, вони мають усю потрібну дозвільну документацію і досить широку клінічну апробацію. Виробництво надійних вітчизняних ендопротезів, доступних для українських пацієнтів, поверне до повноцінного життя тисячі інвалідів, прикутих до ліжка, які не мають можливості придбати імпортні дорогі та не завжди якісні ендопротези.

Дякую за увагу.

За матеріалами засідання підготувала О.О. МЕЛЕЖИК