

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОАКТИВНЫХ СТЕКОЛ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

The bioactive and resorbable properties of new implanting materials on the basis of glass and glassceramic of system $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{B}_2\text{O}_3 - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2$ with the contents, mol. %: Na_2O (0,0–24,5), CaO (24,5–34,0), Al_2O_3 (0,0–24,5), B_2O_3 (0–7), P_2O_5 (6), SiO_2 (45) researches results are presented in the article. Bioactive properties were estimated by studying ions of calcium and phosphorus separation from the synthesized glasses, and also by the determination of crystal glassceramic phases. The chemical stability and structure of bioglasses were investigated for the determination of their resorbable properties. The estimation of safety of the developed materials was realized by measuring of aluminium and boron migration, and also by researching of mediums pH. Researches results allowed to establish dependence of implanting materials on the basis of glass resorption degree and bioactivity on their structure.

Введение. В медицине уже с середины прошлого столетия предпринимались попытки устранить дефекты костной ткани путем трансплантации. Однако возникающие при этом проблемы, такие как необходимость повторного хирургического вмешательства и длительный послеоперационный период, а также опасность передачи вирусных и бактериальных инфекций, обусловили интенсивный поиск подходящих материалов для изготовления имплантатов.

В зависимости от химической устойчивости в живом организме и способа фиксации все материалы для эндопротезирования могут быть разделены на три группы: биоинертные (не образующие прочной связи с костной тканью); биоактивные (способные стимулировать процесс остеогенеза) и резорбируемые (полностью растворяющиеся в организме) [1].

В настоящее время в качестве имплантационных материалов используют керамику, стекла, металлы, их сплавы, полимерные, углеродные и композиционные материалы. Однако наблюдается тенденция увеличения использования стекол, ситаллов и различных композиционных материалов на их основе, в результате чего применение металлов и пластмасс резко сокращается, так как они не всегда удовлетворяют требованиям, предъявляемым к имплантационным материалам и, будучи неадекватны по химическому составу натуральной кости, всегда остаются чужеродными элементами в живом организме, если не подвергнутся рассасыванию (полимеры) и не заместятся натуральной костью. Кроме того, несмотря на высокую эффективность традиционно используемых материалов (механическая прочность, эластичность), они обладают рядом недостатков, в первую очередь связанных с воздействием на живые ткани организма (аллергические реакции, окисление и накопление продуктов взаимодействия, нежелательные канцерогенные, иммунологические и бактериологические эффекты) [2].

Необходимость в создании качественно нового класса биоматериалов предполагает широкую постановку исследований в области

стекла. Так, был разработан новый класс неорганических материалов – биоактивные стекла и стеклокристаллические материалы, которые способны стимулировать процессы остеогенеза (т. е. образования костной ткани) и срастаться с костью [3].

Основная часть. Биостекла и материалы на их основе благодаря наличию компонентов, близких к натуральной костной ткани, не воспринимаются организмом как нечто чуждое, напротив, биохимические реакции на границе биостекла – кость приводит к интенсивному образованию костной ткани в области контакта и, в конечном счете, к врастанию имплантата в костную ткань [4].

При создании большинства биостекол используется состав 45S5, предложенный в 1971 г. Л. Хенчем и содержащий Na_2O , CaO , SiO_2 , P_2O_5 в определенном процентном соотношении. Изменяя содержание каждого из перечисленных компонентов в представленной системе, можно получить стекла с различным уровнем биоактивности. С целью придания определенных свойств в состав биостекол могут входить SnO , K_2O , B_2O_3 , MgO , ZrO_2 , Al_2O_3 и др. Так, для получения резорбируемых свойств и повышения растворимости стекол в их состав вводят щелочные металлы; с целью повышения их устойчивости – вводят алюминий, цирконий, бор и др. [5].

Целью наших исследований являлась разработка составов биостекол и биостеклокерамики с различной резорбируемостью, что позволит выбирать материал в зависимости от места приложения имплантата и конкретного клинического случая. С целью регулирования резорбируемых свойств в состав биостекол кроме кальция, фосфора, натрия и кремния вводились бор и алюминий. Составы синтезированных стекол (в пересчете на оксиды) представлены в табл. 1.

Синтезировались стекла путем сплавления шихт в газовой печи при температуре варки 1500°C в течение 2 ч. Полученные стекла в основном были белого цвета, прозрачные, некоторые из них – частично закристаллизованные.

На основе этих стекол были получены стеклокристаллические материалы (ситаллы) путем направленной кристаллизации по специальному режиму.

Таблица 1
Составы синтезированных стекол, мол. %

Индекс состава	SiO ₂	CaO	P ₂ O ₅	Na ₂ O	Al ₂ O ₃	B ₂ O ₃
БСТ 1	45	24,5	6	24,5	–	–
БСТ 2	45	24,5	6	19,5	5,0	–
БСТ 3	45	24,5	6	14,5	10,0	–
БСТ 4	45	24,5	6	9,5	15,0	–
БСТ 5	45	24,5	6	–	24,5	–
БСТ 6	45	24,5	6	7,0	14,5	3
БСТ 7	45	24,5	6	7,0	12,5	5
БСТ 8	45	24,5	6	7,0	10,5	7
БСТ 9	45	29,0	6	20,0	–	–
БСТ 10	45	34,0	6	15,0	–	–

В настоящей работе был исследован фазовый состав закристаллизованных стекол, который, как известно из литературы, определяет их основные биологические свойства. Желательными кристаллическими фазами в ситаллах являются фосфаты кальция, так как минеральная составляющая костной ткани на 70% состоит из гидроксиапатита (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) и на 30% из кальцийфосфатов [6]. Рентгенофазовый анализ показал, что в большинстве закристаллизованных стекол основными кристаллическими фа-

зами являются фторапатит (Ca₅F(PO₄)₃) и фосфат кальция (Ca₄P₂O₉), в некоторых составах присутствует анортит (Ca(Al₂Si₂O₈)) (рис. 1). Наличие в составах кристаллических фаз, близких по составу к минеральной части костной ткани, должно благоприятно отразиться на их биосовместимости.

В связи с тем, что стояла задача получить стекла с различной резорбционной способностью, были проведены исследования их химической устойчивости к действию воды. Водостойкость определяли зерновым методом по потере массы при кипячении.

Результаты экспериментальных исследований показали, что наибольшей водостойкостью характеризуются стекла, содержащие в своем составе одновременно бор (от 3 до 7 мол. %) и алюминий (от 10,5 до 24,5 мол. %), а наименьшей – стекла, содержащие более 15 мол. % Na₂O (рис. 2).

Биологическая активность синтезированных стекол определялась путем изучения миграции из биостекол ионов кальция и фосфора в 0,9%-ный солевой раствор хлорида натрия, имитирующий лимфу крови. Выделение ионов кальция и фосфора в среду организма стимулирует новообразование костной ткани. Образцы выдерживали в модельном растворе при 37°C в течение 1, 7, 21 и 60 сут, соотношение образцов стекла и модельного раствора составляло 1 : 10.

Результаты определения концентрации ионов кальция (Ca²⁺) представлены в табл. 2, ионов фосфора PO₄³⁻ – в табл. 3.

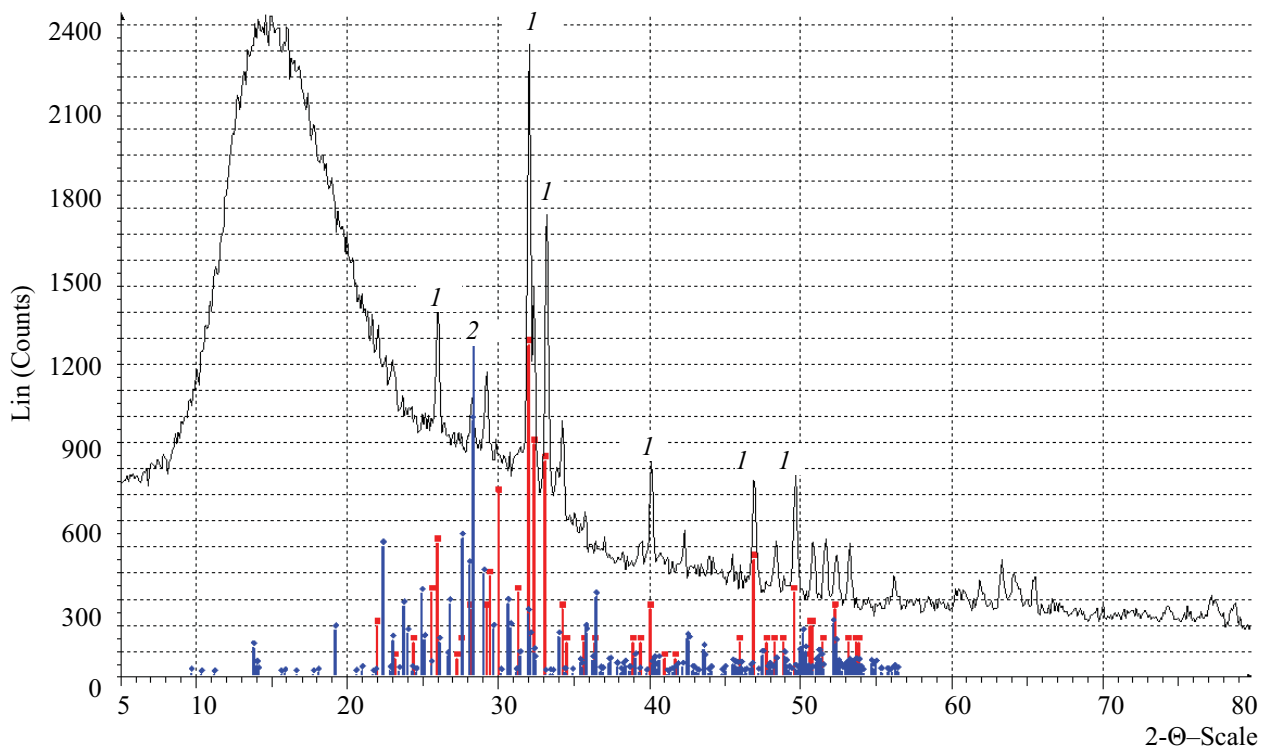


Рис. 1. Рентгенограмма ситалла состава БСТ 3:
1 – фосфат кальция Ca₄P₂O₉; 2 – анортит Ca(Al₂Si₂O₈)

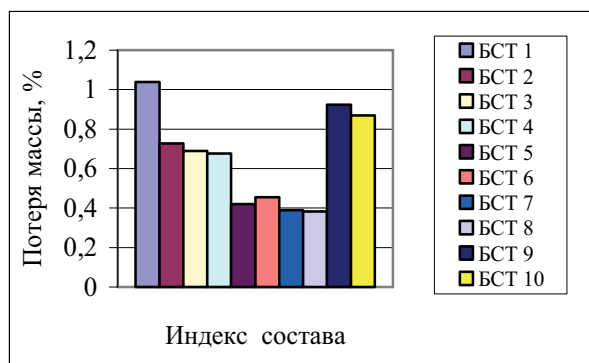


Рис. 2. Водостойкость стекол

Таблица 2

Концентрация ионов Ca^{2+} в модельном растворе

Состав	Содержание СаО в стекле, мол. %	Концентрация ионов Ca^{2+} в модельном растворе, мг/л			
		1 сут	7 сут	21 сут	60 сут
БСТ 1	24,5	24,05	52,10	84,16	114,22
БСТ 2	24,5	18,04	38,08	66,13	81,16
БСТ 3	24,5	16,03	34,07	50,10	58,12
БСТ 4	24,5	16,03	34,07	48,10	56,11
БСТ 5	24,5	8,02	20,04	32,06	38,08
БСТ 6	24,5	10,12	22,14	37,17	54,21
БСТ 7	24,5	8,02	16,03	25,05	32,06
БСТ 8	24,5	8,02	16,03	24,05	31,06
БСТ 9	29,0	22,04	46,29	78,36	113,43
БСТ 10	34,0	20,04	43,49	63,53	91,58

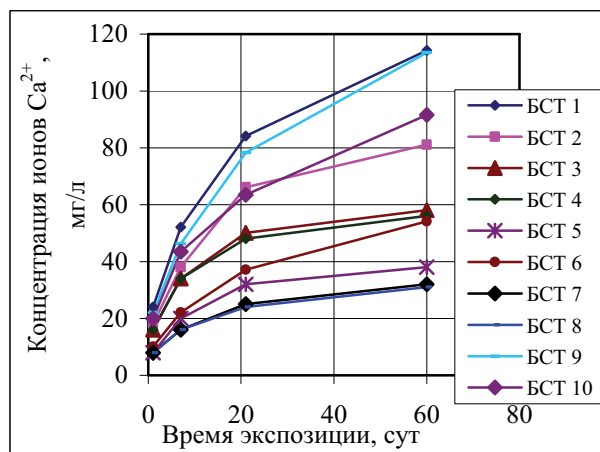
Таблица 3

Концентрация ионов PO_4^{3-} в модельной среде

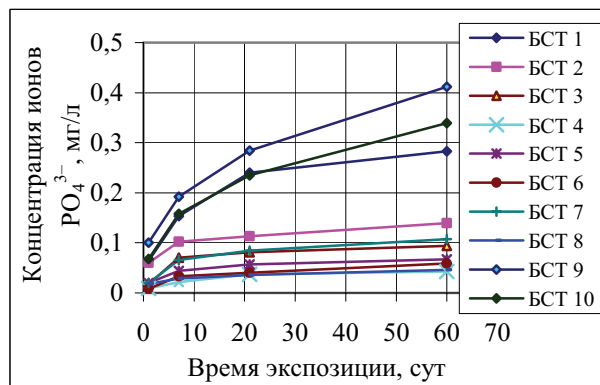
Состав	Содержание P_2O_5 в стекле, мол. %	Концентрация ионов PO_4^{3-} в модельном растворе, мг/л			
		1 сут	7 сут	21 сут	60 сут
БСТ 1	6	0,064	0,153	0,240	0,283
БСТ 2	6	0,060	0,102	0,113	0,139
БСТ 3	6	0,017	0,070	0,081	0,094
БСТ 4	6	0,009	0,022	0,037	0,043
БСТ 5	6	0,020	0,044	0,057	0,067
БСТ 6	6	0,008	0,033	0,040	0,059
БСТ 7	6	0,020	0,066	0,084	0,107
БСТ 8	6	0,018	0,029	0,036	0,046
БСТ 9	6	0,100	0,192	0,284	0,412
БСТ 10	6	0,068	0,158	0,235	0,339

Исследования показали, что в модельную среду из стекол вымывается достаточно большое количество ионов Ca^{2+} (до 115 мг/л). Концентрация ионов PO_4^{3-} в солевом растворе значительно ниже и составляет от 0,02 до 0,42 мг/л. Причем вымывание определяемых ионов усиливается с увеличением содержания в стеклах оксида натрия и, напротив, возрастание концентрации оксидов алюминия и бора в составе опытных материалов приводит к снижению их резорбируемых свойств.

Следует отметить, что с увеличением продолжительности экспозиции скорость вымывания ионов логарифмически замедляется (рис. 3).



а



б

Рис. 3. Вымывание определяемых ионов из опытных образцов в модельную среду в зависимости от времени нахождения в физиологическом растворе:
а – вымывание ионов Ca^{2+} ;
б – вымывание ионов PO_4^{3-}

Поскольку биологическая роль кальция и фосфора чрезвычайно велика и диффузия ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} из имплантата является необходимым условием обеспечения биоактивности, увеличение растворимости стекол и вымывание ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} свидетельствуют о биоактивных свойствах материалов.

Также наблюдается диффузия ионов из материала в среду организма, что вызывает изменение кислотности (рН) среды вблизи имплантата. Известно [2, 3], что положительно влияют на новообразование костной ткани лишь те биоматериалы, которые создают $\text{pH} > 7$, в противном случае происходит резорбция кости в соседних с имплантатом слоях [4, 5]. Проведенные нами исследования кислотности среды биостекол показали, что практически все создают $\text{pH} > 7$. Результаты исследований представлены в табл. 4.

Таблица 4

Определение кислотности среды

Индекс состава	Значение показателя pH
БСТ 1	8,46
БСТ 2	7,45
БСТ 3	6,88
БСТ 4	7,02
БСТ 5	6,95
БСТ 6	7,01
БСТ 7	7,00
БСТ 8	7,00
БСТ 9	7,95
БСТ 10	7,62

Диффузия ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} из материала вызывает образование слоя биоактивного апатита на его поверхности, что является необходимым условием срастания имплантата с костной тканью. На электронно-микроскопических снимках стекол спустя 21 сут выдерживания в термостате при 37°C видны новообразования, которые можно интерпретировать как гидроксипатит, причем количество этих новообразований также различно и зависит от химического состава биостекол (рис. 4).

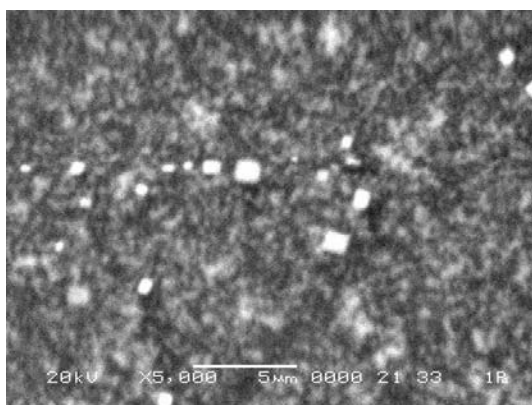
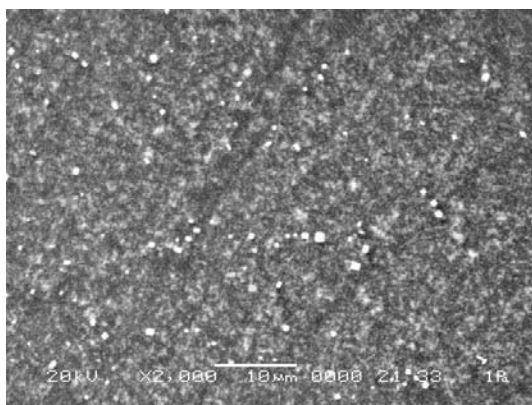


Рис. 4. Электронно-микроскопические снимки биостекла БСТ 1

Были проведены ИК-спектроскопические исследования синтезированных материалов, которые показали, что биостекла имеют различную структуру и степень полимеризации,

что определяет их химическую устойчивость. Например, стекла, содержащие в своем составе алюминий, обладают большей химической устойчивостью, так как алюминий входит в структурную сетку стекол.

В связи с тем, что исследуемые стекла предназначены для эндопротезирования, также было исследовано вымывание в модельную среду нормируемых санитарными нормами вредных веществ – алюминия и бора, уровень выделения которых в среду организма оценивали путем определения их концентрации в модельном растворе спустя 1, 7, 21 и 60 сут выдерживания при 37°C , соотношение образцов стекла и модельного раствора составляло 1 : 10.

Результаты следований представлены в табл. 5 и 6. Из табл. 5 и 6 следует, что концентрации ионов Al^{3+} и B^{3+} в модельной среде не значительны и составляют чуть более 0,016 мг/л и 1,7 мг/л соответственно, что не превышает предельно допустимых значений, установленных в ТНПА (4 мг/л и 0,5 мг/л). При этом скорость вымывания определяемых ионов из синтезированных стекол с течением времени существенно замедляется.

Таблица 5

Концентрация ионов Al^{3+} в модельном растворе

Индекс состава	Содержание Al_2O_3 в стекле, мол. %	Концентрация ионов Al^{3+} в модельном растворе, мкг/л			
		1 сут	7 сут	21 сут	60 сут
БСТ 2	5,0	0,032	0,051	0,062	0,073
БСТ 3	10,0	0,012	0,038	0,059	0,073
БСТ 4	15,0	0,028	0,052	0,064	0,075
БСТ 5	24,5	0,025	0,039	0,046	0,054
БСТ 6	14,5	0,024	0,042	0,055	0,065
БСТ 7	12,5	0,026	0,042	0,052	0,064
БСТ 8	10,5	0,024	0,041	0,052	0,065

Таблица 6

Концентрация ионов B^{3+} в модельном растворе

Индекс состава	Содержание B_2O_3 в стекле, мол. %	Концентрация ионов B^{3+} в модельном растворе, мг/л	
		21 сут	60 сут
БСТ 6	14,5	1,219	1,743
БСТ 7	12,5	не обнаружен	1,123
БСТ 8	10,5	не обнаружен	1,112

Заключение. Результаты исследований показали, что синтезированные стекла в предложенной системе обладают различными резорбционными и биоактивными свойствами, которые можно варьировать в широких пределах, изменяя состав стекол.

Установлено, что биостекла составов БСТ 1, БСТ 9 и БСТ 10 обладают высокой степенью

резорбируемости, а стекла, содержащие оксиды алюминия и бора (стекла составов БСТ 6–БСТ 8) являются более химически стойкими, и их растворение протекает гораздо медленнее.

Разработанные стекла с различной резорбционной способностью не выделяют вредных для здоровья человека веществ и после медицинских исследований могут использоваться для замещения дефектов костной ткани, а также для изготовления композиционных биоматериалов.

Литература

1. Hench, L. L. Biomaterials: A Forecast for the Future / L. L. Hench // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19. – P. 1419–1423.

2. Vogel, W. Perspective of the Development of Bioactive Glass-Ceramics for Biomedical Ap-

plications / W. Vogel // J. Non-Cryst. Solids. – 1985. – Vol. 73, № 1–3. – P. 593–597.

3. Вильямс, Д. Имплантаты в стоматологии / Д. Вильямс. – М.: Химия, 1978. – 551 с.

4. Kokubo, T. Bonding between bioactive glasses, glass-ceramics or ceramics in simulated body fluid / T. Kokubo, T. Hatahira, S. Sakka // J. Ceram. Soc. Jap. – 1987. – Vol. 95, № 8. – P. 785–791.

5. Саркисов, П. Д. Биоактивные неорганические материалы для костного эндопротезирования / П. Д. Саркисов, Н. Ю. Михайленко, Е. Е. Строганова // Техника и технология силикатов. – 1994. – № 2. – С. 5–10.

6. Саркисов, П. Д. Направленная кристаллизация стекла – основа получения многофункциональных стеклокристаллических материалов / П. Д. Саркисов. – М.: Рос. хим.-технол. ун-т им. Д. И. Менделеева, 1997. – 220 с.