

УДК 612.089.67:616.728.2

Е. А. Цветкова, Ж. В. Кадолич, В. И. Николаев,
Т. Н. Серeda

МОДИФИЦИРОВАНИЕ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА ДЛЯ БИОСОПРЯЖЕНИЙ

Ключевые слова: хрящ, сверхвысокомолекулярный полиэтилен, эндопротез сустава, микропористый слой, криогель, поливиниловый спирт, хондрозамин.

Разработана технология формирования на поверхности деталей из сверхвысокомолекулярного полиэтилена двухуровневого микропористого слоя, содержащего криогель поливинилового спирта и лекарственное средство. Слой обладает улучшенными триботехническими характеристиками, биосовместимостью и может использоваться в перспективных конструкциях эндопротезов суставов.

Keywords: cartilage, ultra-high molecular weight polyethylene, endoprosthesis hip joint, microporous layer, cryogel, polyvinyl alcohol, hondrozamin.

Technology formation on the surface of ultra-high molecular weight polyethylene details of duplex microporous layer, that contain a polyvinyl alcohol cryogel and drug mean, has been developed. This layer have improved tribotechnical characteristics, biocompatibility and can be used in perspective constructions of endoprosthesis hip joint.

Введение

Однополюсные эндопротезы вращательных суставов содержат искусственную шаровую головку, образующую пару трения с синовиальным хрящом суставной впадины пациента.

Первая проблема однополюсного эндопротезирования возникает на заключительном этапе операции при вправлении головки имплантированного эндопротеза в суставную впадину. Такая процедура почти всегда сопровождается травматическим повреждением эластичного синовиального хряща головкой, выполненной из жестких технических материалов (керамика, металл, пластик). Вторая группа проблем связана с ускоренным изнашиванием естественного хряща искусственной головкой, которое начинается с механического повреждения поверхности хряща и заканчивается разволокнением, утратой упругости, развитием патологических процессов в хрящевой ткани.

Катастрофическое изнашивание дегенеративно измененного хряща является показанием для ревизионной операции с заменой однополюсного на тотальный эндопротез, пара трения которого состоит из искусственной головки и подвижно сопряженной с ней антифрикционной чашки, закрепляемой в суставной впадине.

Цель работы – снижение степени повреждения хряща при операции и обеспечение низкого трения полимерной головки однополюсного эндопротеза сустава в паре трения «полимер-хрящ».

Материалы и методы исследования

Для изготовления экспериментальных образцов использовали биосовместимый полимер, близкий по деформационно-прочностным характеристикам к хрящевой ткани – сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ) марки *Hostalen Gur 412*, выпускаемый фирмой *Hoechst AG* (Германия) [1].

Пластификатором СВМПЭ служило масло вазелиновое медицинское (МВМ, ГОСТ 3164).

Для формирования микропористого слоя образцы из СВМПЭ выдерживали в МВМ при $T = 125-130$ °С и охлаждали до комнатной температуры. Затем удаляли

МВМ из перешедшего в состояние коллоидного раствора поверхностного слоя образца. Технология удаления МВМ включала операции промывания в аппарате Сокслета, сушки в термостате при температуре не выше 60 °С [2, 3].

Изучение морфологии поверхностей осуществляли на сканирующих электронных микроскопах JSM-50A и атомно-силовом – Нанотоп-2.

При моделировании физико-химических процессов, сопровождающих электрическую поляризацию полимерных образцов, а также процессов иммобилизации в полимерной матрице и выделения из неё лекарственных средств (ЛС) использовали криогелевую систему, дисперсионной средой которой являлись растворы поливинилового спирта (ПВС, ГОСТ 10779, марка 16/1), содержащие хондрозамин. Выбор данного ЛС объясняется фармакологическим действием входящими в его состав хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом [4]. Хондроитин является высокомолекулярным мукополисахаридом, который находится в значительных количествах в различных видах соединительной ткани, в особенности хрящевой.

Выбор ПВС основан на его широком применении в медицине [5]. Медицинские гидрогели на основе ПВС проявляют устойчивость к биологической деструкции, могут длительно находиться в контакте с живым организмом, пригодны для приготовления биосовместимых антитромбогенных препаратов, могут элиминировать биологически активные вещества, стимулировать или ингибировать действие ферментов, быть основой для выращивания живых клеток, участвовать в сорбции и десорбции протеинов, очистке и разделении фармацевтических и биологических субстанций и т.д.

Для улучшения смачивания поверхности трения изотоническим раствором и ЛС полученные образцы, из которых была удалена технологическая жидкость – МВМ, обрабатывали низкотемпературной плазмой ВЧ-разряда (частота $f = 5,28$ МГц, мощность $W = 30$ Вт, давление воздуха $P = 1-10$ Па, время обработки $\tau \leq 7$ мин), используя ВУП-4 и ВЧ-

генератор (УВЧ-30). Альтернативным методом решения задачи смачивания является формирование на поверхности полимерной детали отрицательного заряда [2]. Поверхностный слой полимерной детали подвергали воздействию полем коронного заряда отрицательной полярности по методике представленной в работах [6].

Триботехнические испытания экспериментальных образцов проводили на машине трения УСК-1 и вибротрибометре Optimol SRV. Испытания на машине трения возвратно-поступательного перемещения УСК-1 проводили по схеме «плоскость-сфера» при нагрузках 2,0-7,0 МПа и скоростях скольжения 0,5-1,0 м/с (ГНУ «Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого» НАН Беларуси, г. Гомель). В качестве контртела экспериментальных образцов использовали свиной хрящ. База испытаний составляла 10^6 циклов, что соответствует среднегодовому количеству движений тотального эндопротеза тазобедренного сустава в организме человека.

Триботехнические испытания с помощью вибротрибометра Optimol SRV (пр-во Германия-Швейцария) проводили в паре трения с хрящом кролика в испытательной лаборатории изделий ортопедо-травматологического назначения ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова (г. Москва, РФ). Траектория движения индентора – синусоидальная, частота колебаний – 10 Гц, амплитуда колебаний – 1,65 мм и 1,82 мм, температура – 21-23°C. В качестве смазочных жидкостей использовали изотонический раствор (0,9% р-р NaCl) и псевдосиновиальную жидкость (ПСЖ) на основе сыворотки крови [9].

Результаты и их обсуждение

Совершенствование эндопротезов суставов состоит в приближении материалов трения искусственных суставов к структуре естественного хряща. С наибольшей полнотой такая тенденция может быть реализована на полимерных материалах, органическая природа которых приближена к строению белка. Очевидно, что полимерную деталь трения эндопротеза следует выполнять пористой, чтобы структура пор моделировала пористую систему суставного хряща. Это даст возможность синовиальной жидкости проникнуть в поры полимерной детали и таким образом реализовать механизм смазки, имитирующий смазку естественных суставов. Пористая деталь трения приобретает податливость под нагрузкой и по вязкоупругим характеристикам приблизится к суставному хрящу. Таким образом, наличие в эндопротезах суставов элементов, подобных хрящу, позволило бы по-новому подойти к решению трибологических проблем эндопротезирования. В 1970 г. Д. Доусон теоретически показал, что эндопротезы, снабженные эластичной прокладкой в зоне трения, обеспечивают гидродинамический режим смазки, характеризующийся низким износом. Однако техническая реализация этой идеи оказалась затруднена необходимостью решения таких проблем, как подбор эластичных, биосовместимых и антифрикционных материалов, надежное закрепление эластичных прокладок на несущих деталях эндопротезов [10].

Технологическая схема процесса модифицирования деталей из СВМПЭ приведена на рисунке 1. Оптимальная (по критерию минимального значения коэффициента трения) толщина микропористого слоя при работе в парах с естественным хрящом составляет ~ 1000 мкм [10, 11].

Физико-химическую основу формирования на поверхности трения полимерной детали микропористого слоя, моделирующего хрящ, составляют представления о студнеобразном состоянии полимеров. Студни полимеров – структурированные системы, образующиеся при отверждении жидких растворов полимеров или набухании твердых полимеров. СВМПЭ оказался удобен как базовый материал: он легко поддается модифицированию, ему можно придавать заданные структуру и свойства в процессе технологической обработки.

Изменяя температурно-временные режимы технологической обработки СВМПЭ, можно регулировать толщину микропористого слоя в широком диапазоне: от единиц до сотен мкм. Температура и длительность обработки СВМПЭ пластификатором являются равноэффективными факторами структурообразования.

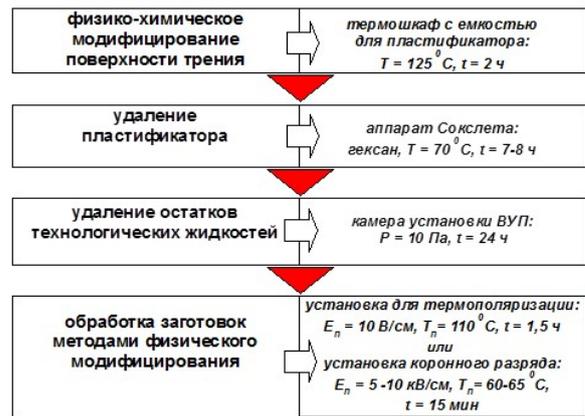


Рис. 1 – Технологическая схема модифицирования полимерных деталей эндопротезов суставов

Структура микропористого слоя на поверхности СВМПЭ, имитирующего хрящ, показана на рис. 2. Такая структура напоминает строение белково-полисахаридных образований естественной хрящевой ткани.

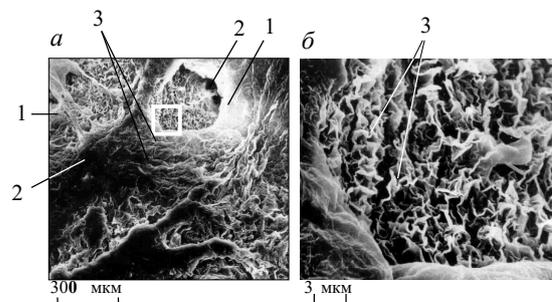


Рис. 2 – Микрофотография пористого слоя (а), сформированного на поверхности СВМПЭ, и выделенный квадрат увеличенный фрагмент (б): 1 – сферолитные образования, 2 – микропоры, 3 – фибриллы

Методом контроля тканевого гомеостаза показано [10, 11], что наилучшей (по сравнению с СВМПЭ в электрически нейтральном и электретьном состояниях) биосовместимостью обладает электретьный искусственный хрящ из СВМПЭ с поверхностной плотностью заряда $\sigma_{эфф} < 0,1$ нКл/см². Реакция на него клеток крови идентична реакции на натуральный свиной хрящ.

Результаты триботехнических испытаний экспериментальных образцов на вибротрибометре Ортимол SRV представлены в таблице 1. Видно, что коэффициент трения во всех случаях снижается с увеличением нагрузки и имеет минимальное значение при трении в присутствии в зоне контакта ПСЖ (нагрузка 25 и 50 Н) в паре с искусственным хрящом.

При смазке ПСЖ коэффициент трения в паре хрящ–СВМПЭ больше, чем при трении без смазки и смазке изотоническим раствором при всех исследованных нагрузках. Это свидетельствует о плохой совместимости ПСЖ и СВМПЭ. В паре хрящ–СВМПЭ с микропористым слоем при тех же условиях трение снижается подобно тому, как это происходит в естественных суставах, и составляет при нагрузках на индентор 10, 25 и 50 Н соответственно 0,515, 0,210 и 0,119. Это свидетельствует о том, что СВМПЭ с микропористым слоем *in vitro* подобен естественному хрящу.

Таблица 1 – Триботехнические испытания пары трения полимер-хрящ

Пара трения	Время испытаний, с	Нагрузка на индентор, Н	Число колебаний	Коэффициент трения при использовании		
				трение без смазки	изотонический Р-Р	ПСЖ
хрящ – СВМПЭ	120	10	1200	0,109	0,390	0,400
	120	25	1200	0,144	0,210	0,212
	120	50	1200	0,105	0,127	0,135
хрящ – СВМПЭ с микропористым слоем	120	10	1200	0,725	0,465	0,515
	120	25	1200	0,280	0,230	0,210
	120	50	1200	0,145	0,180	0,119

Развивая идею создания на поверхности полимерной детали эндопротеза сустава микропористого слоя, экспериментально апробирована технология формирования двухуровневого микропористого слоя. С этой целью сформированный по отработанной технологии микропористый слой на поверхности полимерной детали обрабатывали водным раствором ПВС (7-9 % масс.) и хондромина (17-20 % масс.). Благодаря электрической обработке модифицированной полимерной головки эндопротеза, приводящей к поляризации стенок микропор, криогелевая система «ПВС-хондромина» проникает в поры по механизму поверхностной диффузии. Головку с насыщенным модифицирующей жидкостью микропористым слоем термостатировали при $T = -(10-30)^\circ\text{C}$, а затем размораживали со скоро-

стью $v \leq 1^\circ\text{C/ч}$ до комнатной ($\sim 20^\circ\text{C}$) температуры. Эти режимы формирования криогеля являются оптимальными с точки зрения прочности [12]. Следует отметить, что ПВС является водорастворимым полимером, а после криообработки происходит образование в системе «полимер-вода» активных криолизатов – свободных радикалов и ион-радикалов с сильно локализованными неспаренными электронами, которые взаимодействуют с макромолекулами и другими активными компонентами системы. Процесс криолиза сопровождается деструкцией и дополнительным структурированием полимера с образованием поперечных связей между макромолекулами, а в результате происходит формирование анизотропного криогеля [13]. Таким образом, в поверхностном слое головки создается прочная и эластичная двухуровневая система пор (рисунок 3), обеспечивающая хондропротекторное действие и подобная системе полиразмерных пор естественного хряща: микропористая структура поверхностного слоя головки из СВМПЭ и пространственная наносетка макромолекул ПВС, в нанобъемах которой заключена жидкая фаза криогеля, содержащая ЛС – хондромина. Избыточный электретьный заряд отрицательной полярности преимущественно локализован в модифицированном поверхностном слое.

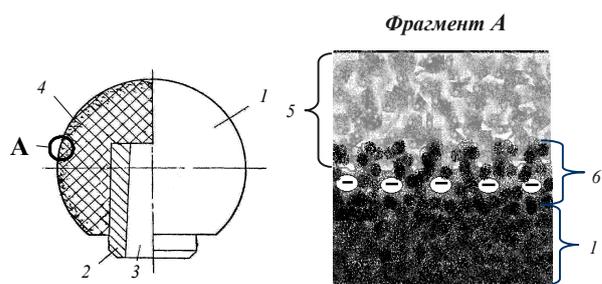


Рис. 3 – Модифицированная головка однополюсного эндопротеза тазобедренного сустава: 1 – блочный СВМПЭ, 2 – металлическая вставка, 3 – стандартное конусное отверстие, 4 – микропористый поверхностный слой, 5 – криогелевая система ПВС-хондромина, 6 – микропористый слой, содержащий криогелевую систему

Во время триботехнических испытаний образцов на машине трения возвратно-поступательного перемещения УСК-1 зарегистрирован коэффициент трения порядка 0,001-0,003 (в условиях смазки изотоническим раствором).

Эксперименты *in vitro* показали, что выделение ЛС из гелевых включений, находящихся в микропорах поверхностного слоя головки:

1) происходит на участках касания головки и хряща, т.е. именно в зонах его наибольшего повреждения при трении;

2) средняя доза ЛС, выделившегося из микропористого слоя толщиной 1 мм головки диаметром 52 мм, составляет $\sim 0,1$ мг/сут, являясь безопасной и достаточной для регенерации хрящевой ткани, поврежденной трением;

3) скорость выделения ЛС из такой головки экспоненциально снижается во времени (в модельных экспериментах с пищевым красителем: азару-

бин Е-122), а экстраполяция кинетической зависимости свидетельствует, что период выделения ЛС составляет несколько лет.

Таким образом, в течение значительной части «времени жизни» эндопротеза на участки поверхности хряща, поврежденные трением, будет поступать ЛС, стимулирующее регенерацию хрящевой ткани. Гелевые включения, находящиеся в микропорах поверхностного слоя головки эндопротеза сустава, выполняют две функции: дозатора, регулирующего вымывание ЛС в полость сустава биологической жидкостью, и антифрикционного элемента, снижающего трение в паре головка – хрящ.

Заключение

Разработана технология формирования на поверхности трения деталей из СВМПЭ двухуровневого микропористого слоя, наличие которого обеспечивает эффект снижения коэффициента трения в зоне контакта ($f = 0,001-0,03$). Полимерная головка эндопротеза тазобедренного сустава, содержащая ЛС – хондропротекторы, найдет применение для пациентов, которым противопоказана операция тотального эндопротезирования. Можно надеяться, что «время жизни» имплантированного модифицированного однополюсного эндопротеза увеличится.

Литература

1. Проспект фирмы Hoeschst, 1993. – 8с.
2. Пинчук, Л.С. Материал трения со структурой, имитирующей хрящ // *Е.А. Цветкова, В.И. Николаев // Трение и износ.* – 1995. – Т.16, №3. – С. 505-510.
3. Цветкова, Е.А. Технологические аспекты модифицирования поверхности изделий из СВМПЭ / *Е.А. Цветкова // Пластические массы.* – 2004. – №4. – С.16-18.

4. *Машковский, М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. – М.: Медицина, 1985. – Т.1. – 576 с.
5. *Цветкова, Е.А.* Аспекты применения ВМС направленного биологического действия (обзор) / *Е.А. Цветкова, И.Ю. Ухарцева // Пластические массы.* – 2012. – №9. – С. 45-51.
6. *Гольдаде, В.А.* Исследование процессов поляризации – деполяризации в полиэтилен-терефталатных волокнах / *В.А. Гольдаде [и др.] // Вестник технологического университета.* – 2016. – Т. 19. – №13. – С.20-27.
7. *Галиханов М.Ф.* Полимерные короноэлектреты: Традиционные и новые технологии и области применения / *М.Ф. Галиханов, Р.Я. Дебердеев // Вестник Казан. технологического университета.* – 2010. – № 4. – С. 45-57.
8. *Галиханов М.Ф.* Короноэлектреты на основе полиэтиленовых композиционных материалов (обзор) // *Материаловедение.* – 2008. – № 7. – С 15-30.
9. Искусственная синовиальная жидкость: пат. 9146 Респ. Беларусь по заявке № а20040667 от 14.07.2004 / *Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова, Е.Д. Белоенко.* Оpubл. 11.01.2007.
10. *Pinchuk, L.S.* Tribology and Biophysics of Artificial Joints / *L.S. Pinchuk, V.I. Nikolaev, E.A. Tsvetkova, V.A. Goldade.* – Kidlington, Oxford Joints: Elsevier Ltd., 2006. – 350 p.
11. *Кадолич, Ж.В.* Физическое модифицирование сопряжений полимер-металл для повышения их износостойкости на основе моделирования биофизических свойств естественных суставов: дис. ...канд. техн. наук. ИММС НАН Беларуси. – 2002.
12. Способ изготовления криогеля поливинилового спирта: пат. 15555 Респ. Беларусь по заявке № а20100310 от 04.03.2010 / *П.И. Бондаренко, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова, В.А. Гольдаде, А.М. Дворник.* Оpubл. 02.28.2012.
13. *Лозинский, В.И.* Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта / *В.И. Лозинский // Успехи химии.* – 1998. – № 67. – С. 641-655.

© **Е. А. Цветкова**, канд. техн. наук, доц. каф. зоологии, физиологии и генетики, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, tsvetkova@tut.by; **Ж. В. Кадолич**, д. канд. техн. наук, доц. каф. товароведения Белорусский торгово-экономический университет потребительской кооперации, cilodak@mail.ru; **В. И. Николаев**, канд. мед. наук, доц. зав. каф. травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, Гомельский государственный медицинский университет; **Т. Н. Серeda**, магистрант, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, plantikola@tut.by.

© **Е. А. Tsvetkova**, assistant professor, Ph. D. (Tech.), assistant professor of the department of zoology, physiology and genetics, Francisk Skorina Gomel State University, tsvetkova@tut.by; **Zh. V. Kadolich**, assistant professor, Ph. D. (Tech.), assistant professor of the department of commodity research, Belarus Trade and Economic University of Consumer's Cooperation, cilodak@mail.ru; **V. I. Nikolaev**, assistant professor, Ph. D. (Med.), head of the department traumatology, orthopedics, field surgery with a course of anesthesiology and intensive care, Gomel State Medical University; **T. N. Sereda**, magistracy, Francisk Skorina Gomel State University, plantikola@tut.by.