



УДК 539,577.1  
ББК 30

## КОМПЛЕКСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ МАТЕРИАЛОВ

*Г.П. Фетисов, Ю.П. Гончарова, М.И. Монахова*

В статье рассматриваются проблемы биосовместимости материалов с позиции их структуры, технологии получения, методов финишной обработки деталей, улучшения биосовместимости известных материалов.

**Ключевые слова:** биосовместимость, имплантаты, фазовый состав, ультразвуковая обработка, алмазная обработка, ионно-плазменное напыление.

Прогресс во многих областях современной медицины связан с появлением сложных технических устройств, разработкой новых технологий и материалов, однако на сегодняшний день остается актуальной и практически важной проблема улучшения медико-биологических свойств медицинских изделий. Имплантируемые на длительный срок медицинские изделия относятся к самому высокому классу потенциального риска, и требования к материалам, из которых они изготовлены, должны быть высокими и строго обоснованными.

Основные области применения имплантатов известны:

- травматология: спицы, пластины, шурупы, эндопротезы;
- искусственные сосуды, стенты, сердечные клапаны;
- вшитые под кожу приборы: кардиостимуляторы, диабетическая инсулиновая помпа;
- стоматологические протезы;
- офтальмология: искусственный хрусталик, искусственная сетчатка, микроскопическая пластинка, излучающая  $\gamma$ -лучи при онкологических заболеваниях.

Круг применения имплантатов, несомненно, будет расширяться. Особенно благодаря усилиям биотехнологов, разработки которых

направлены на уменьшение объема использования в эндопротезировании уже освоенных металлов и полимерных материалов. Таким образом, создано поле для реальной конкуренции между этими двумя направлениями.

Действительно, уже первые достижения биотехнологов впечатляют. Прежде всего, это имплантаты на основе так называемой «живой» ткани [1, с. 48].

Потребность в таком материале очень велика сегодня – только примерно 50 млн американцев обязаны жизнью органной терапии в той или иной ее форме, и каждый пятый (!) житель развитых стран старше 65 лет прибегает к данной процедуре.

Искусственные ткани обладают важным достоинством: они могут иметь разную форму – от простых агрегатов до объемных конструкций.

Заменители кожи, хрящей уже помогли тысячам пациентов. Проходят клинические испытания искусственный мочевой пузырь, роговица глаза, бронхиолы и кровеносные сосуды, функциональные лоскуты мышечной ткани сердца.

В США к концу 2008 г. было произведено различных продуктов тканевой инженерии приблизительно на 1,5 млн долларов. Понятно, что это только начало и к настоящему времени данная цифра существенно изменилась в сторону ее увеличения.

И все-таки несомненные, удивительные успехи биоинженерии не снимут в ближайшие годы проблему изготовления имплантатов из традиционных материалов – металлов, их спла-

вов, полимеров. У биотехнологов на пути реализации их планов возникают очень сложные препятствия. В частности, необходимость воспроизвести не только точную биологическую характеристику оригинала, но и сложнейшую микроархитектуру биопротеза. Так, ткань печени должна обеспечивать ее функциональное назначение – отфильтровывать токсины.

При использовании в биоинженерии стволовых клеток выявились опасения относительно влияния некоторых их разновидностей на возникновение онкологических образований. Велика пока и сложность материалов «живых» тканей.

Все это не уменьшает актуальности исследования биосовместимости традиционных материалов. В зависимости от исследуемого материала, а также условий проведения эксперимента эти металлы ведут себя по-разному. Они могут накапливаться в различных органах, перераспределяться, приводить к образованию различного рода злокачественных образований, а также постепенно выводиться из организма. При решении вопроса о потенциальной опасности предполагаемых к применению в медицине материалов учитываются накопленные в токсикологии знания свойств элементов и химических соединений, их предельно допустимые концентрации в организме.

Мы исходили из того, что биосовместимость материалов – это не постоянное свойство. Возьмем пример с золотом. В прошлом оно считалось весьма биоинертным металлом. В древнем Египте, как указывают археологические исследования, использовались золотые пластинки – вставки для протезирования поврежденных костей черепа.

На наноуровне золото имеет прямо противоположное воздействие на организм человека. Так, по данным института гигиены Волгограда [2, с. 474], эксперимент на мышцах, инъецированных нанозолотом, показал, что в тканях печени возникают островки скопления частичек нанозолота, а значит, функция печени будет нарушена.

Известно, что основным путем повышения био- и гемосовместимости имплантатов является создание новых материалов. Второй путь является наиболее распространенным подходом к улучшению медико-технических свойств медицинских изделий, так как дает возможность целенаправленно изменять только физико-химические и биологические свойства поверхности.

В данной статье приведены сведения о некоторых технологиях, позволяющих изменить в лучшую сторону биологическую совместимость уже известных и апробированных материалов и подтверждающих положение о необходимости обеспечивать биосовместимость всеми возможными средствами, а не считать ее постоянной, неизменяющейся в силу конкретных условий, состояния материала и т. п.

В качестве первого примера рассматривается вопрос о повышении биосовместимости деталей имплантатов в хирургической травматологии (пластин, винтов, спиц, фиксаторов и т. п.).

В этой области в настоящее время большое внимание материаловедов, конструкторов, технологов и медиков привлекают к себе коррозионно-стойкие аустенитные хромозотистые безникелевые стали (21–24 % Cr; 1,2–1,3 % N), которые обладают в 2–3 раза большей прочностью при том же относительном удлинении по сравнению с широко применяемыми в медицине аустенитными хромоникелевыми (12X18H10T) и хромоникельмолибденовыми (08X17H13M3T) сталями, а также превосходят по механическим свойствам некоторые титановые (BT-6, BT 1-00) и циркониевые (H-1, H-2,5) сплавы. Но, к сожалению, как аустенитные хромоникелевые стали (12X18H9T), которые допущены для широкого применения в остеосинтезе – оперативном лечении переломов (ОСТ 64-1-152-80 «Элементы соединения костей»), так и предлагаемые для широкого применения аустенитные хромозотистые стали не обладают желаемой биоинертностью. Например, согласно литературным данным, при использовании спиц для остеосинтеза из стали 12X18H9T у 7,8 % больных возникает воспаление, обусловленное недостаточной биоинертностью материала спиц, что связывают с высоким содержанием в стали никеля. Это и предопределяет большую перспективность использования хромозотистой безникелевой стали как материала для имплантатов. С другой стороны, в эндопротезировании применялись и применяются металлы, которые имеют хорошую биоинертность. Это тантал, ниобий, цирконий, титан и их соединения, сплавы на основе кобальта (ситаллы, комохромы) и другие. Недостатками этих материалов являются их весьма высокая стоимость и не всегда оптимальные механические свойства.

Поэтому весьма перспективным способом дальнейшего повышения биоинертности имплантатов из титана является формирование на их поверхности многофункциональных защитных покрытий из перечисленных выше металлов и сплавов (в частности, циркония, ниобия и их соединений). Работа выполнялась совместно МАИ, ИМЕТ РАН, ЦИТО.

Подробности технологии нанесения покрытия для данной статьи не существенны. Приведем только основное: метод нанесения – ионно-плазменный; материал катодов: титан ВТ1-00 (чистота 99,9 %), цирконий (чистота 99,9 %), ниобий (чистота 99,9 %); подложки из хромозотистой стали: X24Al (Cr – 24 %, N – 1,2 %), X21Al (Cr – 21 %, N – 1,3 %); очистка ионами аргона; для функционирования нитридов использован азот, оксикарбидов – углекислый газ.

Исследования включили в себя полный объем определения структуры покрытия, фазового состава, его механических свойств и исследования биосовместимости при длительных испытаниях (до 100 суток) на живых организмах (крысах).

Рентгеноструктурное исследование поверхности образцов хромозотистой стали с покрытиями и без них показало, что хромозотистая сталь после закалки и отпуска состоит из аустенита ( $\gamma$ -фаза). После биоиспытаний структура стали без покрытия практически не изменилась, период решетки  $\gamma$ -фазы остался прежним, однако на некоторых дифрактограммах появилась слабая линия (возможно,  $\alpha$ -фаза).

Образцы стали с циркониевым покрытием содержат после биоиспытаний в поверхностном слое  $\alpha$ -Zr с ГПУ-структурой и сильной текстурой типа (100), а также фазу  $\gamma$ -Fe (с ГЦК-решеткой). Есть вероятность присутствия следов  $\alpha$ -Fe и ZrC. При этом  $\alpha$ -Zr формирует достаточно тонкую пленку (толщиной до 4 мкм), «прозрачную» для рентгеновских лучей. Нитрид циркония формируется в виде тонкой пленки (1 мкм) с чрезвычайно дисперсной субструктурой.

Хромозотистая сталь, напыленная ниобием, содержит покрытие из Nb (с ОЦК-решеткой), характеризующееся сильной текстурой (110) и дисперсностью блоков. Образцы, напыленные ниобием в атмосфере азота, содержат покрытие из NbN с кубической структурой типа B1 и чрезвычайно дисперсной субструктурой: размер блоков 40–60 Е.

Оксикарбиды циркония и ниобия представляют собой наноструктурные «рентгеноаморфные» покрытия типа  $ZrC_xO_y$  и  $NbC_xO_y$  соответственно (табл. 1).

Материал покрытия характеризуется большими остаточными микронапряжениями. Толщина покрытия 1–4 мкм. Для уточнения состава этих покрытий был использован метод ОЖЕ-спектроскопии. По данным количественного анализа, покрытие на основе  $ZrC_xO_y$  содержит 40 % Zr, 24 % C и 36 % O (ат.%), что соответствует стехиометрическому составу оксикарида типа  $ZrO_2Zr_{0,91}C$ . Покрытие на основе  $NbC_xO_y$  содержит 42 % Nb, 34 % C и 24 % O (ат.%), что соответствует стехиометрическому составу оксикарида типа  $Nb_2O_5Nb_{0,95}C$ .

Таблица 1

Фазовый состав покрытий образцов хромозотистой стали

Условное обозначение	Характеристика имплантата	Фазовый состав	Толщина, мкм
Эталон 1*	Хромозотистая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Без покрытия. До испытаний	$\gamma$	–
Без покрытия	Хромозотистая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Без покрытия. После испытаний	$\gamma + (\delta)$	–
Эталон 2*	Хромозотистая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Без покрытия. До испытаний	$\gamma$	–
Без покрытия	Хромозотистая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Без покрытия. После испытаний	$\gamma + \delta$ (следы)	–
Zr	Хромозотистая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Катод Zr. Среда формирования покрытия – вакуум, продолжительность – 10 мин	Покрытие $\delta$ -Zr (с текстурой) + ZrC	4

Условное обозначение	Характеристика имплантата	Фазовый состав	Толщина, мкм
Zr	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Катод Zr. Среда формирования покрытия – вакуум, продолжительность – 20 мин	Подложка $\gamma$ -Fe + $\delta$ -Fe	–
ZrN	Хромотитановая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Катод Zr. Среда формирования покрытия – N <sub>2</sub> , продолжительность – 11 мин	Покрытие ZrN, подложка $\gamma$ -Fe	0,8–1,0
ZrC <sub>x</sub> O <sub>y</sub>	Хромотитановая сталь (24 % Cr; 1,2 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Катод Zr. Среда формирования покрытия – CO <sub>2</sub> , продолжительность – 11 мин	«Рентгеноаморфное» покрытие (РАМ-фаза), подложка $\gamma$ -Fe + $\delta$ -Fe	–
Nb	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – вакуум, продолжительность – 20 мин	Покрытие Nb (ОЦК) с текстурой (110), подложка $\gamma$ -Fe + $\delta$ -Fe (следы)	–
Nb	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – вакуум, продолжительность – 20 мин	–	–
NbN	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – N <sub>2</sub> , продолжительность – 10 мин	Подложка $\gamma$ -Fe + $\delta$ -Fe	–
NbN	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – N <sub>2</sub> , продолжительность – 10 мин	Покрытие NbN (с кубической дисперсной структурой типа B1)	1,5
NbC <sub>x</sub> O <sub>y</sub>	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С, отпуск 400 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – CO <sub>2</sub> , продолжительность – 10,5 мин	«Рентгеноаморфное» покрытие (РАМ-фаза) + подложка $\gamma$ -Fe	1,4–2,8
NbC <sub>x</sub> O <sub>y</sub>	Хромотитановая сталь (21 % Cr; 1,3 % N). Термообработка – закалка 1 200 °С. Катод Nb. Среда формирования покрытия – CO <sub>2</sub> , продолжительность – 10,5 мин	–	–

Оценка биоактивности (табл. 2) осуществлялась по 11 основным морфологическим признакам тканевой реакции на имплантацию, выраженность которых оценивалась по 5-балльной системе: 0 – отсутствие признака; 1 – признак слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – сильно выражен; 4 – максимально выражен. Сумма баллов признаков 1–9 является индексом биоактивности материала по его тканевой реакции. Чем меньше этот индекс, тем больше биоинертность материала. У животных, выведенных из опыта через три месяца после имплантации, гистологическому (микроструктурному) изучению подвергались также внутренние органы: печень, почки, селезенка.

Исследование показало, что по степени биологической инертности все образцы хромотитановых сталей с покрытиями распределяются следующим образом: наивысшей инертностью обладают образцы с покрытиями на основе циркония (рис. 1), его нитридов и оксикарбидов; далее (табл. 3) следуют образцы стали с

покрытиями на основе ниобия, напыленными в вакууме и азоте; затем образцы, напыленные титаном, ниобием в углекислом газе; и, наконец, образцы хромотитановой стали без покрытия.

Интересно отметить, что биосовместимость титана (9,5), материала широко применяемого для эндопротезирования, лучше, чем у стали (16,8). Но за счет технологических мер (в данном случае нанесения подобранного нами покрытия) его биосовместимость повысилась (балльная оценка снизилась до 3). А это значит, что в 3 раза снижается вероятность различного рода осложнений при имплантации.

Изучалось и влияние технологии механической обработки на биосовместимость, которая, как известно, определяется и состоянием поверхности. Весьма часто от имплантата требуется минимальная шероховатость его поверхности. В противном случае может нарушаться структура крови, увеличивается вероятность образования тромбов.

Основные критерии балльной оценки биоактивности имплантатов

Признак	Характеристика признака
1. Нейтрофильная инфильтрация	Нейтрофил – белая кровяная клетка, захватывающая бактерии и играющая защитную роль. Инфильтрация – это процесс перехода нейтрофилов из сосудов в ткань при воспалении
2. Макрофаги на границе имплантата	Макрофаг – крупная тканевая клетка, захватывающая инородные вещества и играющая защитную роль в иммунитете
3. Макрофаги в капсуле	В зрелых капсулах их не должно быть, в менее зрелых они присутствуют
4. Включения пигментов в макрофагах	Включение железа (по биологическому опыту) в основном осуществляется из гемоседерина
5. Гигантские клетки	Крупные многоядерные тканевые клетки, возникающие при слиянии макрофагов в случае невозможности полного удаления инородного вещества (в том числе имплантата)
6. Лимфоцитарная инфильтрация	Лимфоциты – мелкие белые кровяные клетки, проникающие при воспалении из сосудов в ткань и играющие важнейшую роль в иммунитете
7. Плазматические клетки	Индикаторы иммунных процессов, в них вырабатываются антитела
8. Дистрофия фибробластов	Фибробласты – клетки, вырабатывающие коллаген. Дистрофия фибробластов – это процесс разрушения внутриклеточных структур, возникающий ближе к металлу во внутреннем слое капсулы
9. Дистрофия коллагеновых волокон	Коллагеновые волокна состоят из белка – коллагена и обеспечивают прочность соединительной ткани. Дистрофия коллагеновых волокон – частичное разрушение внутриволоконных структур
10. Плотность фибробластов	Это плотность расположения фибробластов на единицу площади. Чем более стабильная (зрелая) соединительная ткань, тем меньше плотность фибробластов и выше плотность коллагеновых волокон, и наоборот
11. Плотность коллагеновых волокон	Это плотность их расположения на единицу площади ткани

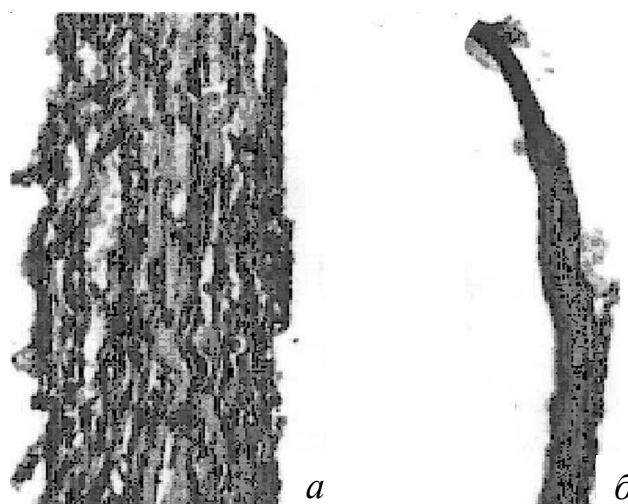


Рис. 1. Толщины капсул, сформированных за 30 суток вокруг имплантатов из хромзотистой стали без покрытия (а) и с циркониевым покрытием (б). × 200

Нами рассматривалась технология финишной механической обработки материалов, в том числе углеродных, алмазным инструментом с наложением ультразвука при изменении параметров технологического процес-

са. В данном случае за критерий состояния биосовместимости принимали величину шероховатости поверхности образцов. Некоторые результаты экспериментов приведены на рисунках 2–6.

Таблица 3

**Балльная оценка тканевой реакции на имплантацию в течение 100 суток образцов хромотистой стали с покрытиями на основе Zr, Nb и Ti**

Признаки	Сталь без покрытия	Покрытие						
		Zr	ZrN	ZrC <sub>x</sub> O <sub>y</sub>	Nb	NbN	NbC <sub>x</sub> O <sub>y</sub>	Ti
1. Нейтрофильная ин-фильтрация	1,8	0	0	0	1	0	1	0
2. Макрофаги на границе имплантата	2,3	1	2	1	1	1	1	2,0
3. Макрофаги в капсуле	2,5	0,5	1	1	1	1	2	1,0
4. Включения пигментов в макрофагах	2	0,5	1	0	0,5	0,5	1	1,0
5. Гигантские клетки	1,5	0	0	0	0	0	1	1,0
6. Лимфоцитарная ин-фильтрация	2	0	1	1	1	1	2	1,0
7. Плазматические клетки	1,2	0	0	0	0	0	1	1,0
8. Дистрофия фибробла-стов	1,7	1	0	0	1,5	0,5	2	1,5
9. Дистрофия волокон соединительной ткани	1,8	1	0	0	0	0	1,5	1,0
10. Плотность фибробла-стов	2,7	4	2	2	2	2	3	3,5
11. Плотность волокон со-единительной ткани	2	1	4	4	4	4	3	1,0
Толщина капсулы (мкм)	87,4	27,7	26,2	21,7	52	53,4	72,5	50,4
<b>Индекс биоактивности (по № 1–9)</b>	<b>16,8</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>12,5</b>	<b>9,5</b>

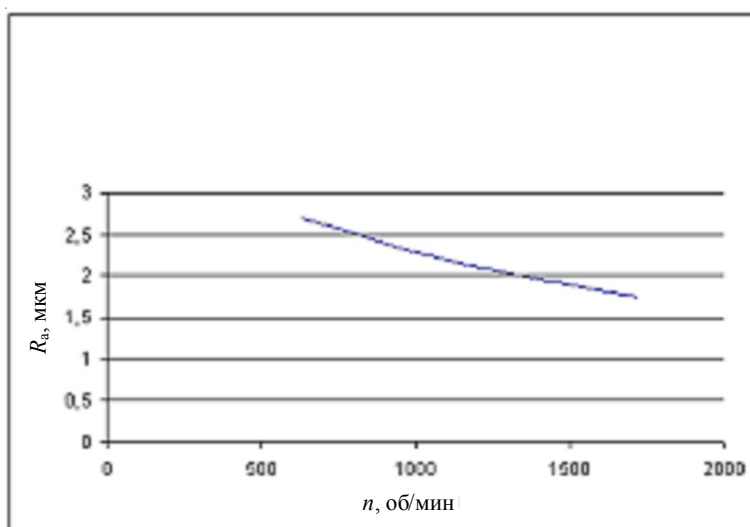


Рис. 2. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковом алмазном сверлении глубоких отверстий от частоты вращения трубчатого инструмента  $n$

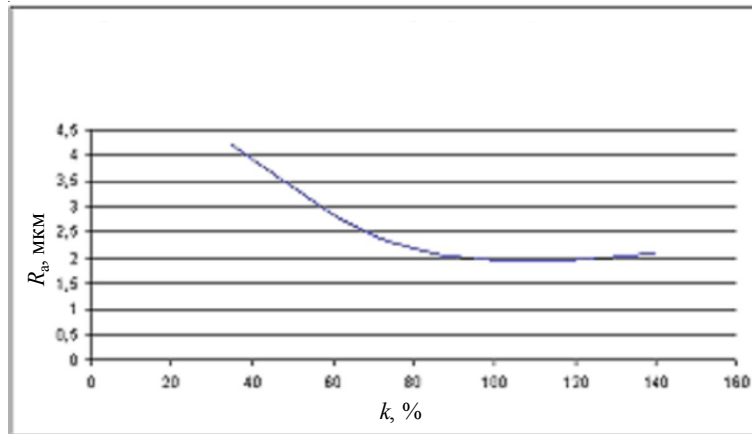


Рис. 3. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковом сверлении от концентрации алмазов  $k$

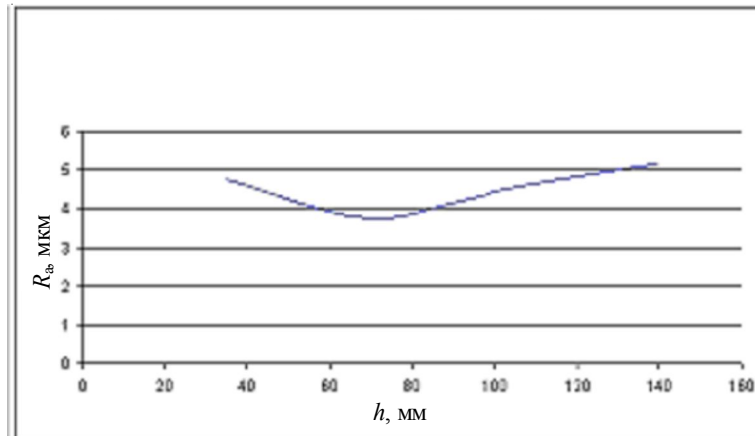


Рис. 4. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковом сверлении от глубины обработки  $h$

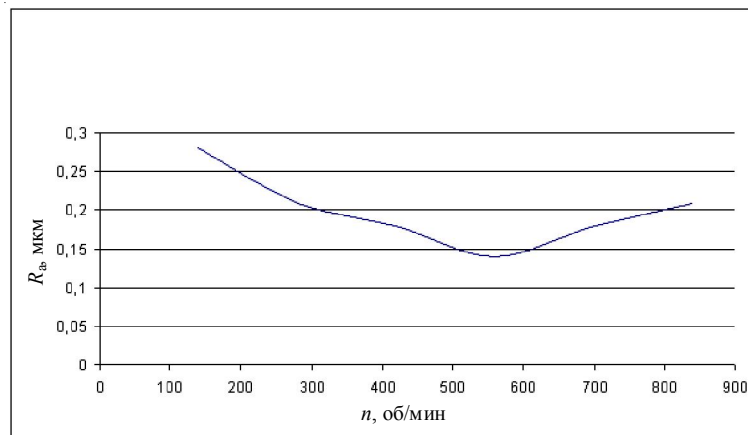


Рис. 5. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковой доводке от частоты вращения инструмента  $n$ .  $40/28, P_{\text{ст}} = 300 \text{ г}, A = 12 \text{ мкм}, S = 0,15 \text{ мм/об}$

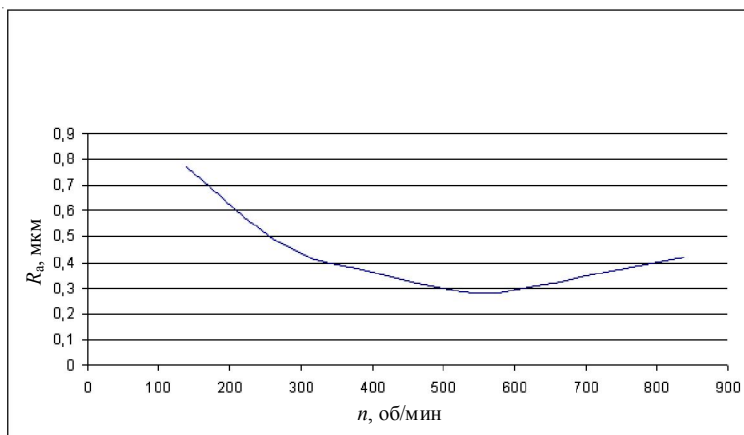


Рис. 5а. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковой доводке от частоты вращения инструмента  $n$ . 160/125,  $P_{ст} = 200$  г,  $A = 10$  мкм,  $S = 0,05$  мм/об

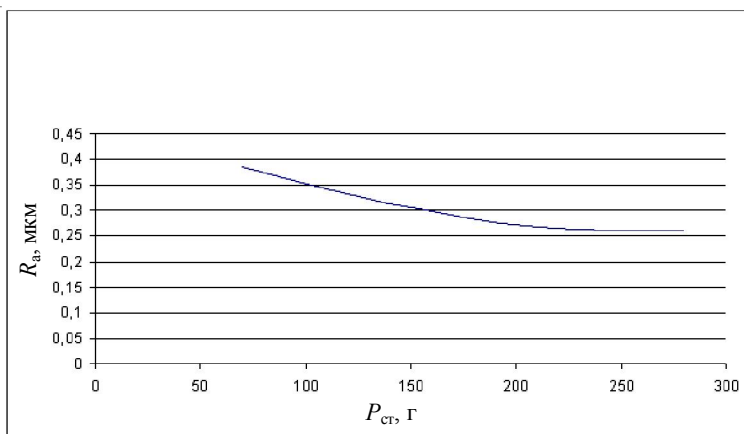


Рис. 6. Зависимость шероховатости обработанной поверхности  $R_a$  при ультразвуковой доводке от статической нагрузки  $P_{ст}$  160/125,  $n = 600$  об/мин,  $S = 0,01$  мм/об,  $A = 10$  мкм

Во всех исследуемых вариантах чистота поверхности существенно повышалась при наложении ультразвуковых колебаний на рабочий инструмент. Особенно это важно при обработке материалов на основе углерода, углепластов, применяемых в ряде эндопротезов.

И еще одно соображение по комплексной оценке биосовместимости – нельзя при ее оценке не учитывать условия, при которых осуществлялась постановка имплантата. Проблема в данном случае заключается не только в соблюдении стерильности (предупреждения от попадания опасных микроорганизмов), но и в отсутствии частиц в атмосфере, способных изменить биосовместимость в худшую сторону. В ряде случаев такая проблема решается с помощью создания так называемых «чистых комнат». На основе анализа этого вопроса на нашей ка-

федре в 2010 г. специально был выполнен дипломный проект.

Естественно, биосовместимость материалов определяется и характером культуры производства, соблюдением всех требований к составу материала, его чистоте и т. п.

Такой многофакторный подход должен лежать в основе выбора материала имплантата, а также стремления повысить его биосовместимость, сохранить ее в процессе постановки имплантата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В мире науки. – 2009. – № 7.
2. Филатов, Б. Н. Гигиенические и токсикологические проблемы производства и применения нанопродуктов / Б. Н. Филатов // Нанотехнологии и наноматериалы: современное состояние



и перспективы развития в условиях Волгоградской области : сб. материалов 2-й Всерос. науч.-

техн. конф., г. Волгоград, 17–18 дек. 2009 г. – Волгоград : Изд-во ВолГУ, 2009. – С. 474–475.

## **COMPLEX MAINTENANCE OF BIOCOMPATIBILITY**

*G.P. Fetisov, Yu.P. Goncharova, M.I. Monakhova*

Problems of biocompatibility of materials from a position of their structure, technology of production, methods of finishing processing of details, improvements of biocompatibility of known materials are considered in this article.

**Key words:** *biocompatibility of the implants, phase composition, ultrasonic machining, diamond processing, ion-plasma spraying.*