

КОСТНЫЕ ТКАНИ «РЕМОНТИРУЕТ» КЕРАМИКА

С.М. Баринов, В.С. Комлев

Сергей Миронович Баринов, доктор технических наук, заместитель директора Института физико-химических проблем керамических материалов РАН. Руководитель проекта 03-03-32230.

Владимир Сергеевич Комлев, кандидат технических наук, старший научный сотрудник того же института.

Первую публикацию статьи см.: Наука в России. 2005. №1. С.27—30.

У миллионов людей в результате травм и таких заболеваний, как остеомиелит, остеосаркома, остеопороз, поражаются костные ткани. Ныне медицина, например онкология, спасает жизнь многим пациентам за счет новой техники расширенных хирургических вмешательств, нередко, к сожалению, приводящих к обширным

послеоперационным костным дефектам. Заместить повреждение, восстановив тем самым нормальное функционирование органа, можно с помощью имплантата. Но пока не совсем ясно, какие материалы пригодны для использования в этих целях.

В идеальном случае внедряемая субстанция должна, во-первых, быть биологически совместимой — нетоксичной и не отторгаемой организмом как инородное тело; во-вторых, образовывать непосредственную связь с костной тканью и по возможности индуцировать процессы ее образования. А еще — сохранять функциональные качества определенный период времени, например, не подвергаться резорбции (растворению) в организме, не изменять существенно свою структуру и механические свойства.

Многие материалы были опробованы для этой цели. Изначально предпочтение отдавали материалам биологически инертным, нетоксичным и устойчивым к биохимическим воздействиям организма: коррозионностойким металлам (титан и его сплавы, нержавеющая сталь), корундовой керамике и пластмассам (полиметилметакрилат, высокомолекулярный полиэтилен). Однако реакций отторжения избежать не удалось, поэтому перечисленные материалы нашли лишь ограниченное применение в реконструктивно-восстановительной хирургии. Пожалуй, наиболее распространенная конструкция такого рода — эндопротез тазобедренного сустава. Способность его деталей к интеграции с костной тканью достигается нанесением биоактивных покрытий.

В настоящее время чаще используют термически обработанные (для удаления органической составляющей) алло и аутографты. Первые представляют собой «мертвую» костную ткань донора, вторые — самого больного. Применение для имплантации аллографтов связано с опасностью инфицирования, отрицательных иммунных реакций, неконтролируемой резорбции, а аутографтов — с необходимостью дополнительных хирургических вмешательств с целью извлечения участка здоровой кости (увы, это небезопасно для здоровья пациента и практически нереально, если требуется большой костный фрагмент). Долго существовало мнение, что полностью совместимы только аутогенные ткани, вот почему усилия исследователей были направлены на создание имплантатов, подобных таким тканям. Значительный прогресс достигнут благодаря материалам на основе апатитов — веществ, близких по химическому и фазовому составу к костной ткани.

Революцией в реконструктивно-восстановительной хирургии стала раз работка нового метода, названного инженерией костной ткани и показавшегося бы фантастическим всего десятилетие назад. Суть метода в том, что в организме создают условия, в которых он сам восстанавливает поврежденную ткань — в матриксе необходимой формы происходит наращивание кости при введении стимулов для остеогенеза. Более детально: в пористом матриксе, со-

вместимом с организмом, культивируют стромальные стволовые клетки пациента и определенные биомолекулы и такой имплантат помещают в дефектный участок кости. В результате пролиферации (активного деления) и дифференцировки стромальных клеток формируется новая костная ткань в поровом пространстве матрикса. Естественно, должны использоваться стволовые клетки самого пациента, способные стать зрелыми костными клетками. Поскольку с возрастом клеточная активность снижается, нужно иметь индивидуальный банк стромальных клеток человека, когда он еще молод. В матрикс можно вводить также разные вещества, необходимые для остеоиндуктивности, например факторы роста и другие белки (в том числе коллаген), а также лекарственные препараты.

А теперь представим себе ситуацию из недалекого будущего. Пациент обращается в клинику на предмет восстановления дефектной костной ткани. Врач-инженер моделирует на компьютере трехмерную структуру и создает прототип матрикса с учетом всех анатомических особенностей — строения кости, расположения кровеносных сосудов, нервных окончаний и т.д. Больному делают генетический анализ и пункцию костного мозга для извлечения стромальных стволовых клеток или же просто используют индивидуальный банк пациента. По модели инженер-технолог из биосовместимого материала изготавливает матрикс, а биолог культивирует в нем клетки. Конструкцию выдерживают в специальном реакторе с добавлением белков, факторов роста и дифференцировки, других препаратов, необходимых для жизнедеятельности клеток. Затем врач имплантирует пациенту эту «живую» структуру. Важно, что она способна адаптироваться к динамически изменяющимся физиологическим условиям и эволюционировать во времени так, как это делала бы «родная» ткань.

Для реализации данной технологии требуется материал с определенными свойствами. Кроме биосовместимости и биоактивности, он должен, прежде всего, обладать заданной кинетикой резорбции в организме (т.е., рассасываясь, постепенно замещаться костной тканью), быть пригодным для изготовления конструкции нужной формы, размеров и структуры. И, на конец, очень важна прочность: в переходный период орган должен без разрушения выдерживать физиологические нагрузки. Опробованы многие варианты, но наиболее перспективными оказались некоторые полимеры и кальцийсодержащая керамика.

При значительных преимуществах в технологичности и механических свойствах биосовместимые полимеры обладают существенным недостатком: продукты их деструкции могут быть токсичными, а кинетика резорбции — несовместимой с остеогенезом. Поэтому усилия исследователей направлены на разработку керамических матриксов. Идеальна для этой цели, как показывают исследования, апатитовая кальцийфосфатная керамика. Поскольку минеральная составляющая костной ткани представлена в основном гидроксиапатитом кальция, организм не воспринимает имплантат как чужеродное тело. Среди необходимых свойств — достаточно большая открытая пористость. Поры должны быть взаимосвязанными, чтобы обеспечивать потоки биологических веществ, и достаточно крупными, чтобы поддерживать жизнедеятельность остеобластов, строящих костную ткань. Предполагаемый минимальный размер открытых пор — 150 мкм.

Следующее важное качество — прочность, т.е. способность выдерживать нагрузки в период формирования новой костной ткани, и медленная резорбция, позволяющая сохранять структуру и свойства, по крайней мере, в течение двух-трех месяцев после имплантирования. Важна и способность активно адсорбировать белки из плазмы крови, для чего нужен матрикс с тонкими порами и шероховатой поверхностью. Керамический матрикс желательно пропитать лекарственными препаратами для подавления в окружающих тканях инфекционных агентов, которые могут быть занесены при манипулировании.

В нашем институте создана оригинальная технология изготовления пористых матриксов на основе апатитовой керамики. Осаждением из водных растворов синтезируют нанодисперсные порошки данного материала с различным варьируемым частичным замещением катионов и анионов для достижения требуемых химических свойств продукта. Затем полученные порош-

ки суспендируют в растворе биополимера. Высокоскоростное перемешивание этой суспензии с несмешивающейся с ней жидкостью позволяет получить сферические гранулы. Размер их может быть фактически любым — от десятков до тысяч микрометров, в зависимости от условий гранулирования. Сформированные гранулы подвергают термической обработке для спекания между собой и выжигания полимера, и в результате получают пористую керамику с внутригранульными порами от 10 нм до 10 мкм с взаимосвязанными открытыми порами от 100 мкм и выше (рис.1). Матрикам такой микроструктуры можно придать любые необходимые форму и размеры. Кинетика резорбции регулируется либо химическим составом керамики (трех кальциевый фосфат, например, растворяется намного быстрее, чем гидроксиапатит), либо степенью кристалличности (кристаллизация гидроксиапатита в продукте синтеза снижает скорость резорбции). Очевидный недостаток описанных структур — их низкая прочность (при открытой пористости около 60% — менее 1 МПа при растяжении). Разработан способ десятикратного ее повышения (>10 МПа) посредством частичной пропитки биополимером, не приводящей к существенному сокращению числа пор.

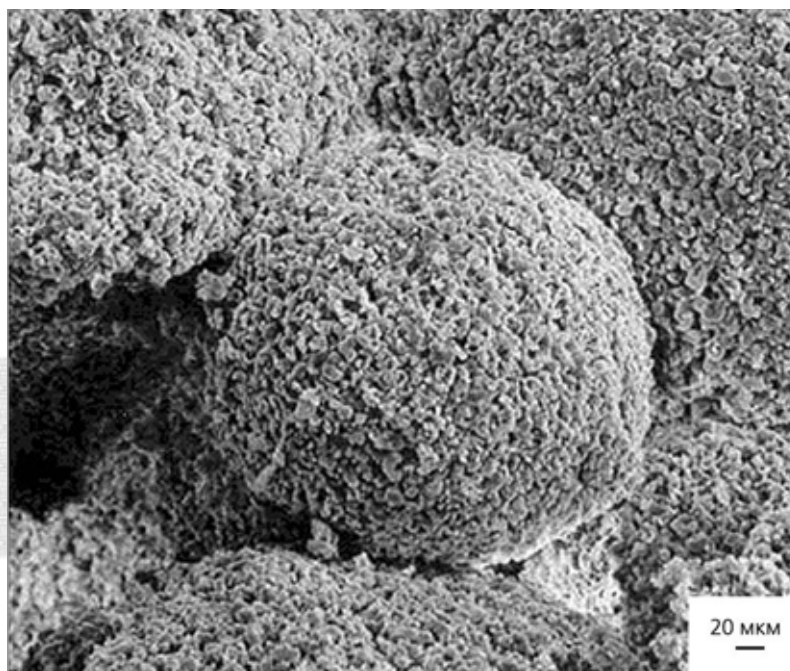


Рис.1. Пористый керамический матрикс.

Предложенные нами пористые керамические матриксы испытаны *in vitro* на адсорбцию белков плазмы крови, пролиферацию остеобластов и фибробластов (последнее — совместно с Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена — МНИОИ). Результаты продемонстрировали отсутствие токсичности к клеткам и отличные адгезивные (сцепляющие) свойства. Разработана также технология пропитки матриксов различными лекарственными препаратами, в том числе антибиотиками. В экспериментах *in vitro* (совместно с клиникой Университета Мио, Япония) доказано, что лекарственные препараты могут длительное время — до 40 сут. — выделяться из матриксов, что важно в терапии остеомиелитов. Исследования *in vivo* (совместно с клиникой того же университета) продемонстрировали превосходную биоактивность материала при имплантировании в берцовую кость кроликов (рис.2). В МНИОИ успешно проведены опыты по культивированию стромальных стволовых клеток человека в указанных матриксах. Близится стадия клинических испытаний.

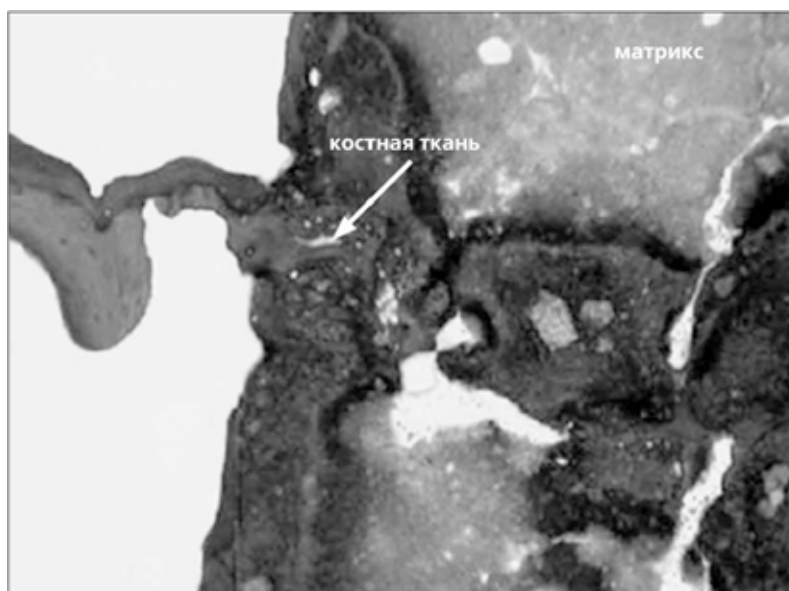


Рис.2. Костная ткань, прорастающая в поры матрикса (через 3 мес. после имплантации в берцовую кость кролика).

Вопросы, связанные с использованием клеточной инженерии костных тканей, обсуждались в Европейской комиссии на специальном заседании Комитета по технологии и науке. В заключительном документе отмечено, что потенциальный риск таких технологий ниже, чем, например, трансплантации с участием донора, поскольку источник биологического материала — сам пациент. Правда, существует опасность внесения инфекции при манипулировании, но ведь ее порой не удастся избежать и при других хирургических вмешательствах. Остаются невыясненными биологические последствия, которые могут возникнуть при взаимодействии клеточных культур с компонентами матрикса. Хотя последнее вряд ли приведет к существенным отрицательным эффектам, поскольку уже упоминавшийся гидроксиапатит и материалы на его основе широко применяются в клинической практике более двух десятилетий, причем без противопоказаний.