

УДК 539.911

К.Р. ДОСМАТОВА^{1*}, М.А. ТЕМИРБАЕВ¹, З.А. МАНСУРОВ², Ч.Б. ДАУЛБАЕВ²¹Казахский медицинский университет непрерывного образования,²РГП «Институт проблем горения», Алматы

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА И ЕГО АНАЛОГОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

АННОТАЦИЯ

В настоящий момент актуальным является поиск различных биосовместимых материалов органического происхождения для использования их в медицинских целях. Разработка таких материалов активно развивается и решает многие проблемы в сфере медицины: материалы для эндопротезов в травматологии и ортопедии, пломбирочные материалы в стоматологии, имплантаты в челюстно-лицевой хирургии, медико-косметические средства в косметологии и фармакологии.

Важным направлением является создание биоматериалов на основе гидроксиапатита для замены поврежденной костной ткани, так как гидроксиапатит является основным неорганическим компонентом костной и зубной ткани человека и животных.

Использование химически синтезированного нанокристаллического гидроксиапатита открывает широкие возможности при наличии различных тканевых дефектов костей, так как способствует быстрой репаративной регенерации окружающей ткани. Данное исследование посвящено совершенствованию имеющихся остеопластических материалов и сравнительному анализу отечественного нанокристаллического гидроксиапатита и его аналогов различного производства.

Ключевые слова: гидроксиапатит, нанокристаллический гидроксиапатит, яичная скорлупа, регенерация кости

В настоящее время, активно разрабатываются различные биосовместимые синтетические материалы, которые используются для эндопротезирования в травматологии и ортопедии, для пломбирования или изготовления имплантатов. [1,2]

Широкое распространение получил синтетический биогенный минерал - гидроксиапатит (ГАП). Он используется как наполнитель, замещающий части утерянной кости, как покрытие имплантатов, способствующее нарастанию новой костной структуры, в качестве костного цемента в челюстно-лицевой хирургии, как наполнитель для восстановления утраченных объемов в косметологии. Кроме этого гидроксиапатит используют в зубных пастах, как реминерализующий элемент укрепляющий зубную эмаль.

Гидроксиапатит - минерал из группы апатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, гидроксильный аналог фторапатита и хлорапатита. Как основной неорганический компонент костной и зубной ткани человека и животных, он является основной минеральной составляющей - около 50 % от общей массы кости и зубов (96 % в эмали) [6].

Использование синтезированного гидроксиапатита для заполнения дефектов кости в процессе хирургического лечения было начато в конце 70-х годов XX века и широко используется в настоящее время. Гидроксиапатит кальция, применяемый в настоящее время для заполнения дефектов костной ткани, в основном представляет собой плотный высоко-кристаллический материал, выдерживающий значительные механические нагрузки за счет введения упрочняющих добавок. [3]

Наиболее близкими к минеральной составляющей костной ткани являются керамические материалы, образованные на основе гидроксиапатита и трикальций-фосфата. Они заполняют тканевые дефекты костей и способствуют репаративной регенерации окружающей ткани, собственно говоря, организуют ее, полностью деградируя после ее завершения, как бы исполняя роль строительных лесов [8]. В сфере стоматологии они актуальны при таких проблемах как пародонтит, пародонтоз, дефицит кости, радикулярная киста, остеопластика.

Таким образом, утрата костной ткани, возникающая в результате травматичных экстракционных вмешательств на зубах верхней и нижней челюсти, является актуальной проблемой в современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Но применение аллотрансплантатов связано с опасностью инфицирования, возникновением отрицательных иммунных реакций и неконтролируемой резорбируемостью имплантата. Полного исключения иммунологических и инфекционных осложнений можно достичь, используя аутогенные трансплантаты («золотой стандарт»), что в реальности доступно только крупным специализированным учреждениям. Материал должен обладать такими свойствами, как хорошей переносимостью тканями; пористостью, для обеспечения прорастания кости; биодеградацией, соотносимой со скоростью остеорегенерации; возможностью стерилизации без изменения качеств, доступностью и низкой ценой. [7]

Таким образом, разработка конкурентоспособных

*kenzhe.82@mail.ru

отечественных биосовместимых биогенных материалов представляется необходимой и сохраняет свою актуальность.

Синтез гидроксиапатита методом кальцинирования с использованием биологического источника - яичной скорлупы птиц был осуществлен нами, кафедрой стоматологии КазМУНО и Институтом Проблем Горения (ИПГ).

Материалы и методы исследования: для получения одного из исходных компонентов реакции - оксида кальция (CaO) была произведена обработка скорлупы птиц. Яичная скорлупа состоит на 95 % из кальцита - CaCO₃, а остальную ее часть занимает органика - несколько слоев переплетающихся белковых волокон. Содержащиеся в скорлупе (<1%) различные минеральные соли, располагаются, как и кальцит, на данных белковых волокнах. Для разложения CaCO₃ на CaO и CO₂ требовалась нагревание (T = 900°C), что описано в использованном нами методе (синтез методом кальцинирования) (1).

Предварительно хорошо очищенную скорлупу, содержащую CaCO₃, промывали и кальцинировали при 900°C. Через 30 минут, цвет яичной скорлупы изменялся до черного, а через 3 ч становился белым. Изменение цвета свидетельствует, что большинство органических материалов было сожжено. Далее порошок был измельчен в агатовой ступке и затем проведена экзотермическая реакция с фосфорной кислотой.

После обжига при температуре 900°C в течение 3 ч, полученная окись CaO после соединения с окружающим атмосферным воздухом образует Ca(OH)₂. (2)

Затем гидроксид кальция Ca(OH)₂ при комнатной температуре титровали раствором ортофосфорной кислоты H₃PO₄ (70 %), для получения гидроксиапатита.



После чего гидроксиапатит измельчали в шаровой мельнице.

Экспериментальная часть.

Исследования, проведенные с помощью электронной микроскопии, показали, что полученный порошкообразный материал в виде глобул нано-размеров (150 - 200 нм) является однофазным, термически стабильным (до 900°C), морфологически однородным и состояли из нанокристаллов со средними размерами порядка 150 нм.

Отличительной особенностью синтезированного нами гидроксиапатита была наноструктура материала и высокая пористость. Известно, что у нано-гидроксиапатита высокая биосовместимость и наногидроксиапатит открывает совершенно новые возможности для лечения и профилактики ряда заболеваний ввиду более быстрой биологической регенерации кости, чем макро- или микро- материал.

По результатам полуколичественного анализа, проведенного на установке ДРОН-4, аппарате-анализаторе для дифракционного анализа об элементном составе различных объектов. Основным преимуществом рентгенографического анализа является сохранение материала в неизменном состоянии во время анализа и определение его составляющих. Рентгеновские лучи установки позволили определить отдельные модификации, фракции свойственные данным образцам.

Для сравнительного анализа различных образцов гидроксиапатита кальция различного производства, используемых в стоматологической практике, было проведено исследование трех видов гидроксиапатитов. Ими были:

ГАП1 – Синтезированный в ИПГ

ГАП2 – Немецкого производства

ГАП3 – Шымкентского производства

В ходе исследования выявлено, что содержание

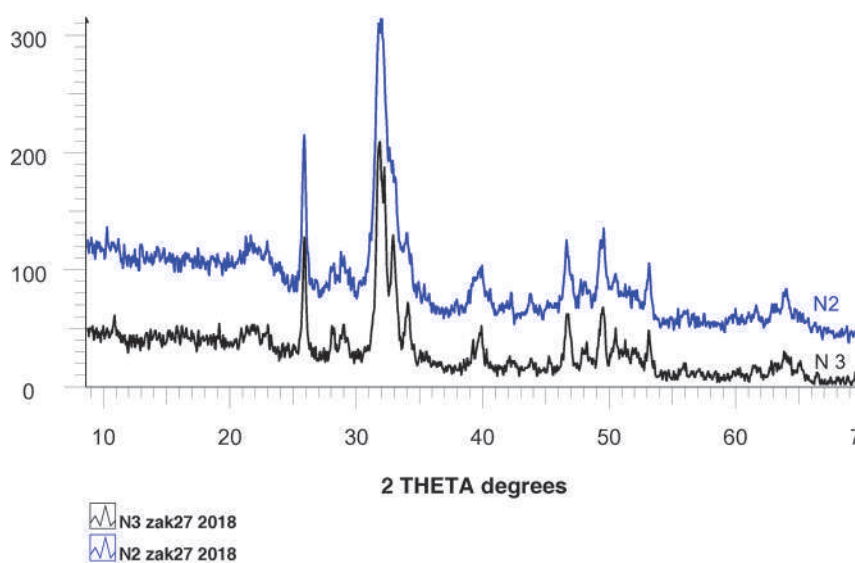
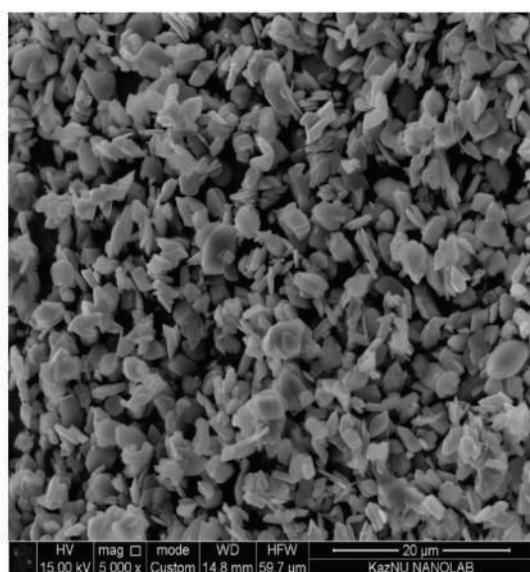
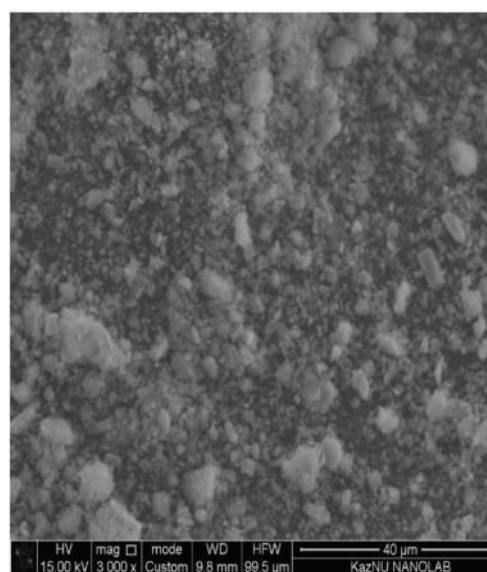


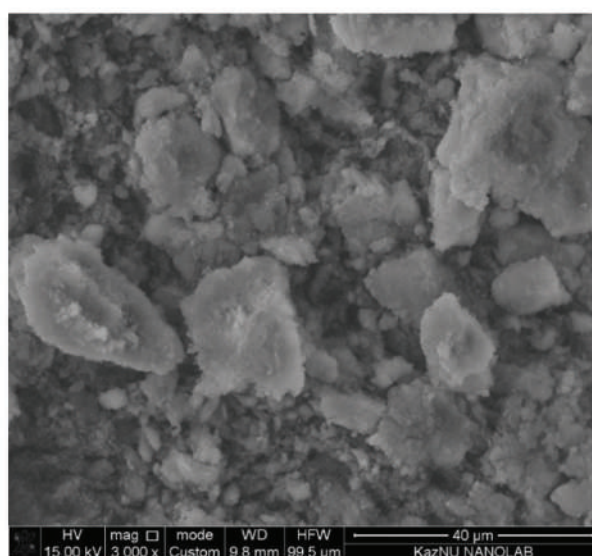
Рисунок 1. Рентгенограммы образцов ГАП1 и ГАП2.



ГАП1 – синтезированный в ИПГ



ГАП2 – Немецкого производства



ГАП3 – Шымкентского производства

Рисунок 2. Фотографии ГАП с электронного микроскопа.

гидроксиапатита кальция, в синтезированном нами образце в лаборатории энергоёмких наноматериалов Института проблем горения (ИПГ) имеет наиболее высокое содержание более 97%. Апатит немецкого производства (ГАП2) содержит около 70% и имеет более широкие линии дифракции на рентгенограмме, что свидетельствует о плохой кристаллизации или об уменьшении, относительно эталона, размеров кристаллитов. Апатит Шымкентского производства содержит 89% ГАП.

Проведённые нами работы по определению удельной поверхности и среднего размера пор ГАП показывают, что удельная поверхность синтезированного нами ГАП1 в 2.5 раза выше чем у аналогов и является

доказательством высокой пористости созданного биоматериала. При одинаковых значениях среднего размера пор в трех образцах, удельный объём пор в ГАП1, синтезированного в ИПГ был в 2 раза выше аналогов, что позволяет сделать выводы о распределении пор во всем объёме данного образца. На рисунке 1 представлено сравнение рентгенограмм образцов ГАП1 и ГАП2.

При сравнении рентгенограмм видно, что образец ГАП1 имеет более широкий пик, расположенные линии дифракции на углах 30,2 град 20 сливаются, что говорит об уменьшении размера частиц.

Снимки ГАП, полученные на электронном микроскопе показаны на рисунке 2.

На данных фотографиях зафиксированы размеры кристаллов: образец ГАП1 имеет средний размер 150 нанометров, ГАП2 - 10 μm и ГАП3 - 40 μm .

Заключение

Структурные и морфологические характеристики остеопластического материала являются важнейшими показателями, влияющими на качество остеорегенеративных процессов. Требования к остеопластическому материалу были сформированы Frame ещё в 1975 году, но по сей день остаются актуальными. Материал должен обладать такими свойствами, как хорошей переносимостью тканями; пористостью, обеспечивающими прорастание кости и сосудов; биодegradацией, соотносимой со скоростью остеорегенерации; возможность стерилизации без изменения качеств, доступностью и низкой ценой. Кроме этого к этим показателям можно отнести: микро- и макропористость материала, объёмную долю пор по отношению к костному веществу, форму и размер пор, удельную площадь поверхности материала. Идеальный остеопластический материал биологического или синтетического происхождения должен быть пористым композиционным материалом, максимально близким по вышеуказанным морфологическим характеристикам к натуральной кости человека.

Синтезированный в Институте Проблем Горения совместно с кафедрой стоматологии КазМУНО гидроксиапатит кальция показал ряд преимуществ при сравнении с другими аналогами, имеющих широкое распространение в стоматологической практике. Ис-

следования, проводились с использованием электронной микроскопии для наноструктур, и установке ДРОН-4, являющимся аппаратом-анализатором для дифракционного анализа элементного состава объектов.

Представленные образцы биоматериалов – ГАП1, ГАП2, ГАП3 были исследованы на содержание гидроксиапатита кальция, на удельный объём пор биоматериала, размер нанокристаллов.

Кроме этого, стоит отметить экономическую эффективность использованного нами сырья, производимого из яичной скорлупы. Если зарубежные аналоги изготавливаются из бычьей кости или морских ракушек и цена 1 грамма составляет в среднем 26 000-27000 тенге, то цена 1 грамма ГАП1 в среднем составляет всего 80-100 тенге.

Выводы:

1. Содержание гидроксиапатита кальция в образце, синтезированном в лаборатории энергоёмких и наноматериалов Института проблем горения имеет наиболее высокий показатель более 97%.
2. Нано-размер частиц ГАП1 составлял 150 нм, образец является однофазным и термически стабильным с высокой пористостью биоматериала.
3. Выявленные свойства ГАП1 способствуют быстрой и качественной остеорегенерации костной ткани.
4. Структура материала однороднее, чем у аналогов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Модина Т.Н., Вольвач Ю.Ю., Кашеев Б.В., Петрук А.В., Бабусенко Л.В. Комплексное лечение пациентов с генерализованным пародонтитом // Клиническая стоматология. - 2015. - №2. - С.14-17.
- 2 Десятниченко К.С., Курдюмов С.Г., Григорьянц Л.А., Никитин А.А., Амхадова М.А. Московский Государственный медико-стоматологический университет /Тверская Государственная медицинская академия Научно-производственное объединение «Полистом», «Применение остеопластических материалов НПО «Полистом» в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии// Методические рекомендации – Москва 2012» С.3-9.
- 3 Jurgens W., Oedayrajsilgh-Varma M., Helder M. et al. Effekt of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies // Cell Tissue Res. - 2008. - №3. - P. 415-426.
- 4 Matsumoto T., Tamine K., Kagawa R., et al. // J. Ceramic Society of Japan. 2006. № 114. P.760-762.
- 5 <https://ru.wikipedia.org/wiki/Гидроксиапатит>
- 6 Флейшер Г.М. <https://stomatologclub.ru> > Новости и статьи по стоматологии > Хирургия 2016г., врач-стоматолог-консультант, ГУЗ «Областная стоматологическая поликлиника – Стоматологический центр», г. Липецк.
- 7 Харитонов Д.Ю. Сравнение морфологических и структурных характеристик костной ткани человека и остеопластического материала «Биопласт-дент»/Журнал Фундаментальные исследования.–2014.–№10(часть7)–С.1389-1393 <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36127>
- 8 Елемесова Ж.К., Бодыков Д.У., Дабынов Б.М., Темирбаев М.А., Алиев Е.Т., Мансуров З.А. Получение нанокристаллического гидроксиапатита из природных ресурсов для регенерации костной ткани. VIII международный симпозиум «Физика и химия углеродных материалов/наноинженерия», стр.171-172, Сентябрь 17-19, 2015, Алматы.
- 9 Афанасьев В.В., Абдусаламов М.Р., Белолопаткова А.В., Голиков Д.И., Лебедев С.Н., Панин А.М., Пашков Г.А. Хирургическая стоматология [Электронный ресурс]: учебник / под общ. ред. В.В. Афанасьева. - 3-е изд., перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С.115-122.

ТҮЙІНДІ

Бүгінгі күнде негізі органикалық зат болып табылатын биоүйлесімді материалдарды тауып, оларды медициналық мақсатта қолдану өзекті мәселе болып табылады. Ондай материалдарды өндіру белсенді дамып жатыр, сонымен қатар медицина саласындағы көптеген мәселелерді шешеді: Травматология мен ортопедия салаларында қолданылатын эндопротездер, стоматологиядағы пломбылық материалдар, жақ-бет аймағы хирургиясындағы импланттар, косметология мен фармакология саласындағы медициналық және косметикалық заттар.

Зақымданған сүйекті алмастыру үшін гидроксиапатит негізіндегі биоматериалдарды ойлап шығару маңызды бағыт болып табылады, өйткені гидроксиапатит адам және жануар сүйектері мен тістерінің негізгі бейорганикалық компоненті болып табылады.

Сүйек тінінің түрлі жетіспеушіліктерінде қоршаған тіндердің репаративті регенерациясын жылдамдататын, химиялық жолмен синтезделген нанокристалды гидроксиапатитті қолдану, үлкен мүмкіндіктерді ашады. Ұсынылып отырған зерттеме, қолданылып жүрген остеопластикалық материалдарды жақсартуға және отандық нанокристалды гидроксиапатитті оның түрлі жерде шығарылатын аналогтарымен салыстыруға бағытталған.

Кілт сөздер: гидроксиапатит, нанокристалды гидроксиапатит, жұмыртқа қабығы, сүйек регенерациясы.

SUMMARY

Today, it is important to search for various biocompatible materials of organic origin for using them in medical purposes. Development of such materials actively develops and solves many problems in the field of medicine: Materials for endoprostheses in traumatology and orthopedics, filling materials in dentistry, implants in maxillofacial surgery, medical and cosmetic means in cosmetology and pharmacology.

An important direction is the creation of biomaterials based on hydroxyapatite to replace damaged bone tissue, since hydroxyapatite is the main inorganic component of bone and dental tissue in humans and animals.

The use of chemically synthesized nanocrystalline hydroxyapatite opens up wide opportunities in case of various tissue defects of bones, as it helps rapid reparative regeneration of the surrounding tissue. This study is devoted to the improvement of existing osteoplastic materials and to a comparative analysis of domestic nanocrystalline hydroxyapatite and its analogues of various origin.

Key words: hydroxyapatite, nanocrystalline hydroxyapatite, egg shell, bone regeneration.