

© Коллектив авторов, 2010

## ТРИБОХИМИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ СУСТАВОВ. ЧАСТЬ 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИКАЛООБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЧАСТИЦ ИЗНОСА РАЗЛИЧНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

В.Г. Булгаков, Н.С. Гаврюшенко, А.Н. Шальнев, В.Ф. Цепалов

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова  
Росмедтехнологий», Москва

С помощью модельной реакции окисления кумола изучена радикалообразующая способность искусственных частиц износа некоторых ортопедических сплавов и корундовой керамики. Обнаружено, что частицы износа различных сплавов катализируют окисление кумола, тогда как частицы корундовой керамики в этом плане инертны. Частицы износа кобальтового сплава значительно активнее частиц титанового сплава и нержавеющей стали. Изготовление кобальтового сплава путем лазерного спекания уменьшает радикалообразующую способность частиц его износа. Активность частиц износа кобальтового сплава сохраняется в течение продолжительного времени после их изготовления и способна значительно усилить развитие окислительного стресса при эндопротезировании суставов. Выявление каталитической активности частиц износа ортопедических сплавов требует изучения воздействия свободных радикалов, генерируемых в ходе трибохимических реакций, на компоненты имплантатов и биологические ткани.

Ключевые слова: ортопедические материалы, имплантаты, частицы износа, свободные радикалы, скорость инициирования поглощения кислорода, срок хранения.

### *Tribochemical Component of Oxidizing Stress Development at Joint Replacement. Part I. Determination of Radical-Forming Ability of Wear Particles from Various Orthopaedic Materials*

V.G. Bulgakov, N.S. Gavryushenko, A.N. Shal'nev, V.F. Tsepalov

Using the model reaction of cumene oxidation the radical-forming ability of wear particles of some orthopaedic alloys and corundum ceramics were studied. It was revealed that wear particles from different alloys catalyzed cumene oxidation whereas particles of corundum ceramics were inert. Cobalt alloy wear particles were much more active as compared with the titanium alloy and stainless steel particles. Production of cobalt alloy by laser sintering reduced the radical-forming ability of its wear particles. Activity of cobalt wear particles was preserved for a long time after their formation and could considerably strengthen the development of oxidizing stress at joint arthroplasty. Detection of catalytic activity of orthopaedic alloys' wear particles requires studying of the influence of free radicals generated by tribochemical reaction upon implant components and biological tissues.

Key words: orthopaedic materials, implants, wear particles, free radicals, expiration date.

Функционирование искусственных суставов сопровождается образованием и накоплением в окружающих тканях частиц износа их компонентов. Сложный комплекс до сих пор не вполне изученных ответных тканевых реакций приводит к развитию воспалительного процесса, резорбции костной ткани и прогрессирующему расшатыванию имплантатов. В ряде работ выявлено усиление негативных свободнорадикальных процессов в окружающих тканях при эндопротезировании суставов. Существенным источником радикалов кислорода служат иммунные клетки, реагирующие на появление в тканях частиц износа имплантатов. Так, макрофаги, изолированные из окружающих

эндопротезы тканей, обнаруживают постоянный умеренный уровень генерирования супероксида кислорода [11]. Реакция супероксида с окисью азота приводит к образованию пероксинитрита, который является сильным окисляющим агентом [9].

При эндопротезировании суставов имеются и другие источники образования радикалов. Например, показано, что коррозия ортопедических сплавов с выходом ионов металлов влечет за собой образование различных радикалов кислорода, в том числе очень реакционноспособного гидроксильного радикала  $\text{OH}^\bullet$  [14]. Процесс отверждения костного цемента также сопровождается образованием токсичных соединений и свободных радикалов [10].

Износ трущихся компонентов имплантатов делает возможным возникновение свободных радикалов в ходе трибохимических реакций.

Ранее нами выявлена способность частиц износа ряда ортопедических сплавов инициировать свободнорадикальное окисление углеводорода изопропилбензола [1]. Это определяет необходимость всестороннего изучения процессов образования высокореактивных радикалов при износе материалов, используемых для изготовления искусственных суставов.

В настоящей работе исследовано радикалообразующее дозозависимое действие свежесозданных частиц износа некоторых ортопедических сплавов и корундовой керамики в модельной бесклеточной системе. Изучены также изменения радикалообразующей способности частиц износа кобальтового сплава при их хранении.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Металлические частицы износа получали путем сухого трения ортопедических сплавов самих по себе на трибометре «Optimol» [1, 4]. В опытах использовали частицы износа кобальтового сплава литого (Co-Cr-Mo, ГОСТ 51395-99), кобальтового сплава, полученного по технологии лазерного спекания, титанового сплава (Ti-6Al-4V, ГОСТ 19807-91), нержавеющей стали (316L, ISO 5832-1). Частицы износа указанных ортопедических сплавов имели сходную форму и достоверно не различались по размеру. Средний линейный размер частиц, определявшийся с помощью сканирующей электронной микроскопии, составлял  $471 \pm 27$  нм. Частицы износа керамики ( $Al_2O_3$ , Biolox, ISO 6674), размер которых составлял  $245 \pm 12$  нм, были получены раздавливанием и измельчением кусочков керамики на универсальной испытательной машине «Zwick-1464».

Для изучения дозозависимого действия частиц износа ортопедических материалов использовали следующие концентрации частиц: для литого кобальтового сплава — 0,5, 1,0 и 2,0 мг/мл; для нержавеющей стали — 0,5, 2,0 и 10,0 мг/л; для титанового сплава — 0,5, 5,0 и 11 мг/л.

Опыты проводили сразу после изготовления частиц износа ортопедических сплавов и керамики и в разные сроки (до 180 сут) после их хранения в закрытых бюксах при комнатной температуре и влажности. Радикалообразующую способность частиц оценивали по скорости инициирования ими окисления изопропилбензола (кумола) и по их относительной радикалообразующей способности [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При внесении в реакционный сосуд с кумолом частицы износа сплавов при встряхивании равномерно распределялись в углеводороде, образуя темноокрашенную однородную суспензию.

Изучение окислительного действия возрастающих концентраций частиц износа ортопедичес-

ких сплавов показало, что интенсивность окисления кумола пропорциональна содержанию частиц в реакционной смеси (рис. 1). Наиболее выраженной иницирующей способностью при изученных концентрациях обладали частицы износа литого кобальтового сплава: при их содержании 2 мг/мл скорость окисления кумола достигала 0,165 мл/мин. Увеличение концентрации частиц других ортопедических сплавов также сопровождалось усилением их окислительного действия, но заметно менее интенсивным, причем частицы титанового сплава инициировали окисление кумола наименее активно. Частицы износа корундовой керамики в реакционной смеси были инертны и не ускоряли окисление кумола вплоть до концентрации 16 мг/мл.

Таким образом, при всех изученных концентрациях частицы износа литого кобальтового сплава были особенно активны. Принимая во внимание широкое применение кобальтовых сплавов для изготовления искусственных суставов, мы провели сравнение активности частиц литого кобальтового сплава и частиц сплава, полученного с помощью лазерного спекания порошковых ингредиентов. Как видно из рис. 2, в отсутствие частиц износа (контрольный опыт) кумол практически не окислялся. Внесение частиц литого кобальтового сплава вызывало интенсивное окисление кумола: в условиях эксперимента скорость поглощения кислорода при концентрации частиц 0,5 мг/мл равнялась 0,067 мл/мин. Поглощение кислорода, инициируемое частицами износа полученного методом лазерного спекания кобальтового сплава в такой же концентрации, было существенно ниже — 0,026 мл/мин.

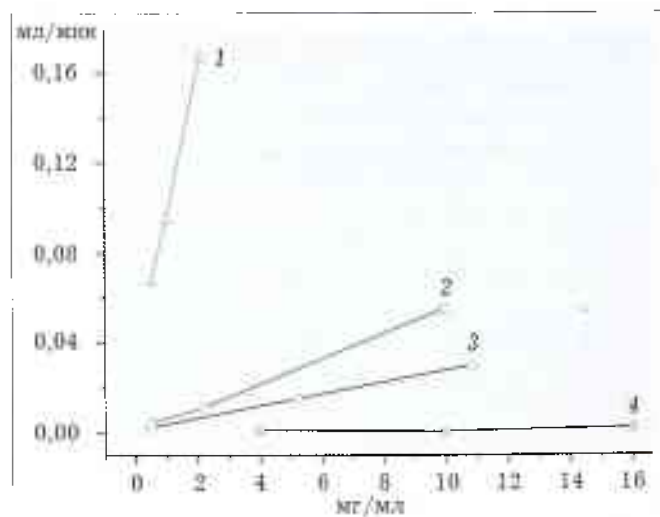
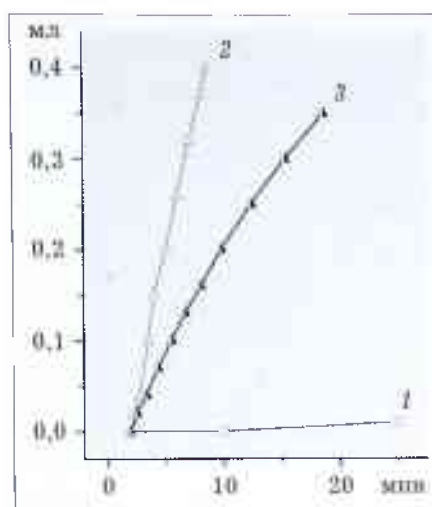


Рис. 1. Зависимость скорости поглощения кислорода от концентрации частиц износа.

По оси абсцисс — концентрация частиц (в мг/мл), по оси ординат — скорость поглощения кислорода (в мл/мин).

1 — частицы кобальтового сплава; 2 — частицы нержавеющей стали; 3 — частицы титанового сплава; 4 — частицы керамики.



**Рис. 2.** Кинетика окисления кумола без частиц износа (1) и в присутствии частиц износа литого (2) и полученного лазерным спеканием (3) кобальтового сплава в концентрации 0,5 мг/мл.

По оси абсцисс — время (в мин), по оси ординат — поглощение кислорода (в мл).

Рассчитанная по интенсивности поглощения кислорода скорость инициирования окисления кумола частицами износа различных сплавов при их концентрации 0,5 мг/мл варьировала в широких пределах (табл. 1). Оценка относительной радикалообразующей активности частиц показала, что в условиях опыта частицы литого кобальтового сплава были активнее частиц стали и титанового сплава в 125 и 500 раз соответственно. Активность частиц кобальтового сплава, полученного лазерным спеканием, была ниже активности частиц литого кобальтового сплава в 4,3 раза, однако значительно превосходила активность частиц стали и титанового сплава.

Учитывая выраженные окислительные свойства частиц износа ортопедических сплавов, представляет интерес изучение их радикалообразующей способности в разные сроки после изготовления. На примере частиц износа литого кобальтового сплава было установлено, что при хранении частиц скорость инициируемого ими окисления кумола постепенно снижалась (табл. 2). Через 1 нед хранения частицы кобальтового сплава в концентрации 0,5 мг/мл инициировали поглощение кислорода практически на исходном уровне. Через 1 мес хранения частиц скорость окисления кумола снижалась в 1,6 раза, а через 6 мес хранения — в 3,2 раза. Как было показано ранее [1], изменение скорости поглощения кислорода пропорционально корню квадратному из величины изменения скорости инициирования поглощения кислорода частицами износа. Следовательно, после 1 мес хранения скорость инициирования окисления частица-

**Табл. 2.** Скорость поглощения кислорода в присутствии частиц износа литого кобальтового сплава в концентрации 0,5 мг/мл в зависимости от срока их хранения

| Срок хранения частиц износа кобальтового сплава, сут | Скорость поглощения кислорода, мл/мин |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 0                                                    | 67                                    |
| 7                                                    | 65                                    |
| 30                                                   | 42                                    |
| 180                                                  | 21                                    |

ми кобальтового сплава снизилась в 2,6 раза, а после 6 мес хранения — десятикратно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени трибохимические процессы при изнашивании ортопедических материалов с образованием их ультрамелких частиц не привлекали должного внимания исследователей. При изучении влияния продуктов износа важны размеры, форма и содержание частиц. Имеются данные о том, что весовое содержание металлических частиц в образцах тканей, окружающих имплантат, зависит от многих факторов и составляет 40–690 мкг на 1 г ткани [3]. В настоящей работе для сравнительной оценки радикалообразующей способности металлических частиц использовалась их концентрация 0,5 мг/мл, соответствующая указанному диапазону содержания частиц в околосуставных тканях. Обнаружено, что наиболее активны частицы широко применяемого в настоящее время литого кобальтового сплава (ГОСТ 51395-99, ISO 5832-4). Проведенное нами ранее изучение окисления кумола при соударении стальных шариков выявило, что образующиеся при этом мелкодисперсные продукты износа инициируют распад гидроперекиси углеводорода с образованием новых радикалов [2]. Можно полагать, что и частицы износа ортопедических сплавов способны инициировать распад органических перекисей, в частности перекисей липидов, появление которых при эндопротезировании суставов установлено [6, 15]. Распад перекисей сопровождается образованием новых радикалов, что способствует развитию цепных свободнорадикальных реакций в окружающих имплантаты тканях.

О способности ионов металлов переменной валентности, входящих в состав ортопедических сплавов, генерировать радикалы кислорода хоро-

**Табл. 1.** Скорость инициирования окисления кумола ( $W_i$ ) и относительная радикалообразующая способность частиц износа различных сплавов

| Показатель          | Кобальтовый сплав литой | Кобальтовый сплав наплавленный | Нержавеющая сталь   | Титановый сплав     |
|---------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| $W_i$ , моль/л·с    | $6,5 \cdot 10^{-7}$     | $1,5 \cdot 10^{-7}$            | $5,2 \cdot 10^{-9}$ | $1,3 \cdot 10^{-9}$ |
| $W_i/W_i$ (кобальт) | 1,0                     | 0,230                          | 0,008               | 0,002               |

Примечание.  $W_i/W_i$  (кобальт) — относительная радикалообразующая способность по сравнению со способностью частиц литого кобальтового сплава.

шо известно. Например, с помощью спиновых ловушек показано, что на поверхности частиц кобальта в водной среде происходит окисление кобальта, сопровождающееся образованием радикалов кислорода, в том числе супероксидов кислорода [13]. Их последующая дисмутация приводит к образованию перекиси водорода. Наличие перекиси водорода и кобальта инициирует появление очень активных гидроксильных радикалов  $\text{OH}^\bullet$  в результате Фентон-подобной реакции [12]. Образование радикалов частицами кобальта, двуокиси титана и никеля показано и в работе Soloviev и соавт. [16]. Коррозия ортопедических сплавов в тканевой среде также сопровождается возникновением радикалов кислорода [14]. Наши данные свидетельствуют, что наряду с этим существенным источником радикалов служат трибохимические реакции при износе металлических имплантатов. В этой связи обнадеживающей является обнаруженная способность технологии лазерного спекания существенно снижать радикалообразующую активность частиц износа кобальтового сплава, изготовленного с ее помощью.

Феномен трибохимического образования свободных радикалов может пролить свет на некоторые важные моменты в функционировании искусственных суставов. Так, известно, что окисление сверхвысокомолекулярного полиэтилена значительно снижает его износостойкость и что с течением времени происходит окислительная деградация полиэтиленовых компонентов эндопротезов, точные механизмы которой не выяснены [7]. Наличие радикалообразующей способности частиц износа ортопедических сплавов может быть одной из причин этого процесса, что нуждается в экспериментальной проверке.

Известно, что продолжительность хранения частиц износа ортопедических сплавов является важным фактором, влияющим, например, на их коррозионные свойства и биосовместимость [8]. По нашим данным, радикалообразующая способность частиц износа кобальтового сплава также снижается при хранении. В ряде экспериментальных работ применялись коммерчески доступные частицы ортопедических сплавов или частицы, полученные при моделировании износа компонентов имплантатов на симуляторах суставов [5, 15]. Полагаем, что использование в экспериментах коммерчески доступных частиц ортопедических сплавов с неконтролируемой продолжительностью хранения значительно уменьшает или не выявляет негативные эффекты, обусловленные их радикалообразующей способностью. То же касается и частиц, полученных при тестировании материалов на симуляторах суставов, ввиду модификации поверхности частиц при выделении [5]. Надлежащее изучение влияния радикалообразующей способности частиц износа на свойства компонентов имплантатов и окружающие ткани возможно только с использованием вновь образованных частиц износа.

Обнаружение трибохимического механизма образования свободных радикалов уточняет причины усиления свободнорадикальных реакций при эндопротезировании. Наличие данного механизма наряду с образованием свободных радикалов при коррозии частиц износа в тканевой среде, генерированием радикалов иммунными клетками, присутствием радикалов в полимерных компонентах и отвержденном костном цементе свидетельствует о многообразии источников и постоянстве образования опасных свободных радикалов при имплантации искусственных суставов. Учитывая негативное влияние радикалов на биологические ткани и компоненты имплантатов, необходимо искать пути устранения или существенного ослабления механизмов возникновения свободных радикалов при эндопротезировании суставов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булгаков В.Г., Гаврюшенко Н.С., Цепалов В.Ф. Количественная оценка радикалообразующей способности частиц износа ортопедических сплавов // Перспективные материалы. — 2004. — № 3. — С. 49–54.
2. Феклисова Т.Г., Харитонова А.А., Пирогов О.Н. и др. Некоторые особенности трибохимического окисления углеводородов // Трение и износ. — 1985. — Т. 6, № 2. — С. 339–346.
3. Böhler M., Kanz F., Schwarz B. et al. Adverse tissue reactions to wear particles from Co-alloy articulations, increased by alumina-blasting particle contamination from cementless Ti-based total hip implants. A report of seven revisions with early failure // J. Bone Jt Surg. — 2002. — Vol. 84B, № 1. — P. 128–136.
4. Catelas I., Bobyn J.D., Medley J.B. et al. Effects of digestion protocols on the isolation and characterization of metal-metal wear particles. I. Analysis of particle size and shape // J. Biomed. Mater. Res. — 2001. — Vol. 55, № 3. — P. 320–329.
5. Catelas I., Bobyn J.D., Medley J.J. et al. Effects of digestion protocols on the isolation and characterization of metal-metal wear particles. II. Analysis of ion release and particle composition // J. Biomed. Mater. Res. — 2001. — Vol. 55, № 3. — P. 330–337.
6. Cheng Y.J., Chien C.T., Chen C.F. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet // J. Bone Jt Surg. — 2003. — Vol. 85B, № 5. — P. 679–682.
7. Costa L., Jacobson K., Bracco P. et al. Oxidation of orthopaedic UHMWPE // Biomaterials. — 2002. — Vol. 23, № 7. — P. 1613–1624.
8. Haynes D.R., Crotti T.N., Haywood M.R. Corrosion of and changes in biological effects of cobalt chrome alloy and 316L stainless steel prosthetic particles with age // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — Vol. 49, № 2. — P. 167–175.
9. Hukkanen M., Corbett S.A., Platts L.A. et al. B.Ф. Nitric oxide in the local host reaction to total hip replacement // Clin. Orthop. — 1998. — № 352. — P. 53–65.
10. Kennedy J.C., O'Grady P., McCarthy D.R. et al. An investigation into the role of oxygen free radical scavengers in preventing polymethylmethacrylate-induced necrosis in an osteoblast cell culture // Orthopedics. — 2000. — Vol. 23, № 5. — P. 481–485.
11. Kosssovsky N., Liao K., Millett D. et al. Periprosthetic chronic inflammation characterized through the measurement of superoxide anion production by synovial-derived macrophages // Clin. Orthop. — 1991. — № 263. — P. 263–271.

12. Leonard S., Gannett P.M., Kojanasakul Y. et al. Cobalt-mediated generation of reactive oxygen species and its possible mechanism // J. Inorg. Biochem. — 1998. — Vol. 70, N 3-4. — P. 239-244.
13. Lison D., Carbonnelle P., Mollo L. et al. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species // Chem. Res. Toxicol. — 1995. — Vol. 8, N 4. — P. 600-606.
14. Niki Y., Matsumoto H., Suda Y. et al. Metal ions induce bone-resorbing cytokine production through the redox pathway in synoviocytes and bone marrow macrophage // Biomaterials. — 2003. — Vol. 24, N 8. — P. 1447-1457.
15. Soloviev A., Schwarz E.M., Darowish M., O'keefe R.J. Sphingomyelinase mediates macrophage activation by titanium particles independent of phagocytosis: A role for free radicals, NFkappaB, and TNFalpha // J. Orthop. Res. — 2005. — Vol. 23, N 6. P. 1258-1265.
16. Zhang Q., Kusaka Y., Sato K. et al. Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: role of free radicals // J. Toxicol. Environ. Health A. — 1998. — Vol. 53, N 6. — P. 423-438.

**Сведения об авторах:** Булгаков В.Г. — канд. биол. наук, старший науч. сотр. отдела экспериментальной травматологии и ортопедии ЦИТО; Газрюшенко Н.С. — профессор, доктор тех. наук, руководитель испытательной лаборатории ЦИТО; Шальнев А.Н. — доктор мед. наук, зав. отделом экспериментальной травматологии и ортопедии ЦИТО; Цепалов В.Ф. — профессор, доктор хим. наук, консультант Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН.

**Для контактов:** Булгаков Валерий Георгиевич. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: (495) 450-09-38. E-mail: bulgakov\_cito@mtu-net.ru

© Коллектив авторов, 2010

## ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПОДРОСТКОВ

А.И. Снетков, А.Р. Франтов, В.Ю. Горохов, С.Ю. Батраков, Р.С. Котляров

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий», Москва

*В отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ЦИТО в период с 1970 по 2009 г. выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у 36 пациентов в возрасте от 14 до 18 лет, в том числе у 7 — двустороннее. Основную группу составили пациенты с системными наследственными заболеваниями скелета. Определены оптимальные для подростков конструкции эндопротезов с учетом антропометрических данных и характера заболевания. Разработан алгоритм оперативного лечения больных со стойкими сгибательно-приводящими контрактурами на фоне системных заболеваний скелета. Результаты лечения прослежены в сроки от 1 года до 20 лет. Хорошие и удовлетворительные результаты составили 91,6%.*

**Ключевые слова:** тазобедренный сустав, эндопротезирование, подростки.

### *Total Hip Arthroplasty in Adolescents*

A.I. Snetkov, A.R. Frantov, V.Yu. Gorokhov, S.Yu. Batrakov, R.S. Kotlyarov

*During the period from 1970 to 2009 at CITO Department of child bone pathology and adolescent orthopaedics total hip arthroplasty was performed in 36 patients aged 14-18 years including 7 patients with bilateral interventions. Main group consisted of patients with systemic hereditary skeleton pathology. Optimum implant designs with regard to anthropometrics and disease pattern were determined for adolescents. Algorithm of surgical interventions in patients with stable flexion-adduction contractures on the background of systemic skeleton pathology was elaborated. Treatment results were evaluated at terms from 1 to 20 years. Good and satisfactory results made up 91.6%.*

**Key words:** hip joint, arthroplasty, adolescents.

Проблема восстановления функции тазобедренного сустава, утраченной в результате травм и различных ортопедических заболеваний, имеет большую историю. Попытки ее решения путем артропластики с использованием различных биологических, металлических и синтетических прокладок, применения шарнирно-дистракционных аппаратов не дали ожидаемых результатов из-за рецидивов контрактур, развития тугопод-

вижности сустава, формирования фиброзного, а затем и костного анкилоза в порочном положении [3, 4]. Коренные изменения наступили после создания и широкого внедрения в ортопедическую практику метода тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Неизменным условием для применения этого метода на первых порах считали зрелый и пожилой возраст больного из-за боязни быстрого изнашивания и