



## IMPLANTŲ IR AUDINIŲ REGENERACIJOS KARKASŲ MEDŽIAGŲ ANALIZĖ

Deividas MIZERAS<sup>1</sup>, Algirdas Vaclovas VALIULIS<sup>2</sup>, Andžela ŠEŠOK<sup>3</sup>,  
Julius GRIŠKEVIČIUS<sup>4</sup>

*Vilniaus Gedimino technikos universitetas*

*El. paštas: <sup>1</sup>deividas.mizieras@stud.vgtu.lt; <sup>2</sup>algirdas.valiulis@vgtu.lt;*

*<sup>3</sup>andzela.sesok@vgtu.lt; <sup>4</sup>julius.griskevicius@vgtu.lt*

**Santrauka.** Straipsnyje nagrinėjamos bioinertinės ir bioaktyviosios medžiagos, naudojamos medicininį implantų gamybai. Pateikiamos šių medžiagų savybės. Apžvelgiami ir analizuojami mokslo darbai, susiję su audinių regeneracijos karkasų savybėmis, naudojimo problemomis.

**Reikšminiai žodžiai:** implantai, audinių regeneracijos karkasai, medžiagų savybės.

### Įvadas

*Implantas* – tai medicininis įtaisas, chirurginiu būdu įterpiamas (implantuojamas) į žmogaus organizmą konkrečiai funkcijai atlikti. Implantų medžiagos turi būti *biologiškai suderinamos*. Biologinis suderinamumas apibūdinamas kaip medžiagos gebėjimas nesukelti stiprios neigiamos organizmo reakcijos (Park, Lakes 2007). Tai medžiagos savybė prisiderinti prie organizmo ir atlikti savo funkciją. Medžiaga turi būti absoliučiai nekenksminga gyvam organizmui, neturi sukelti alerginių reakcijų, neturi keisti savo savybių laikui bėgant. Taip pat svarbios yra cheminės ir mechaninės implanto savybės, atsparumas korozijai. Kaulinių audinių implantų tamprumo modulis turi būti artimas kaulo tamprumo moduliui.

Šio straipsnio tikslas – atlikti išsamią medžiagų, naudojamų implantams, analizę, išanalizuoti mokslo darbus, susijusius su kaulų ir minkštųjų audinių regeneracijos karkasų savybėmis ir naudojimo problemomis.

### Bioinertinės ir bioaktyviosios implantų medžiagos

Visas implantų medžiagas priimta skirstyti į dvi grupes: *bioinertines* ir *bioaktyviasias* (Park, Lakes 2007; Ambrose, Clanton 2004). *Bioinertinės* medžiagos, ilgai būdamos žmogaus organizme, visai nesikeičia arba keičiasi labai nežymiai. Šios medžiagos nesąveikauja su žmogaus organizmu. Pasitaiko tik kitokios rūšies sąveika su audiniais. Pavyzdžiui, į paviršines implanto poras gali jaugti pažeisto

kaulo audiniai. Šio proceso metu stiprėja kaulų mechaninis stabilumas ir optimalus apkrovimo pasiskirstymas. Dažniausiai naudojamos medžiagos implantams – tai titanas ir jo lydiniai, korundo keramika ( $Al_2O_3$ ), kai kurie polimerai (pvz., ultraaukštosios molekulinės masės polietilenas UHMWPE, politetrafluoretilenas PTFE, polietilentereftalatas (PET), polimetilmetakrilatas PMMA).

Titanas pasižymi kaulo integracijos savybe, t. y. galimas jo tiesioginis kontaktas su kaulu nesusidarant aplink implantą pluoštinei kapsulei. Kai kurie mokslininkai gerą titano kaulinę integraciją sieja su tuo, kad jo paviršiuje susidaro titano oksido  $TiO_2$  sluoksnis (Park, Lakes 2007). Titanas yra chemiškai aktyvus elementas. Kontaktuojamas su aplinka, kurioje yra deguonies (oras, biologiniai skysčiai), jo paviršius oksiduojasi greičiau negu per 1/1000 sek. Susidaręs 5–10 nm storio titano oksido ( $TiO_2$ ) sluoksnis apsaugo giliau esantį metalą nuo tolesnės korozijos.  $TiO_2$  yra chemiškai inertiškas (nereaguoja su daugeliu rūgščių, šarmų, druskų ir organinių junginių), netirpus ir netoksiškas, todėl biologiškai suderinamas. Šios  $TiO_2$  savybės užtikrina titano ir jo lydinių tinkamumą implantacijai. Oksidų plėvelės susidaro ir tantalio bei niobio implantų paviršiuje.

*Biologinis aktyvumas* – tai savybė aktyviai sąveikauti su implantą supančiais audiniais, susirišti su jais. Biologinis aktyvumas skirstomas į osteoinduktyvumą ir osteokonduktyvumą.

*Osteokonduktivumas* – medžiagos savybė prijungti (surišti) osteoblastus, apaugti implantą, kartu medžiaga nesąveikauja su žmogaus organizmu. *Osteoinduktyvumas* – savybė jo paviršiuje aktyvinti ir stimuliuoti aplinkinių audinių ląstelių diferenciaciją ir vertimą į osteoblastus. Toks implantas jungiasi su žmogaus audiniais.

Pagal poreikį ir paskirtį medicininiai implantai gali būti besirezorbuojantys (trumpalaikiai, suyrantys po tam tikro nustatyto laiko) ir nesirezorbuojantys (ilgalaikiai) (Ambrose, Clanton 2004). Besirezorbuojančios polimerinės medžiagos, turinčios savybę fiziologinėje žmogaus aplinkoje suirti, gali būti naudojamos medicininiam implantams ar chirurginiams siūlams gaminti. Medžiagų, be biologinio suderinamumo ir biologinio funkcionalumo, pasižyminčių dar ir degradavimu *in vivo*, kūrimas yra sudėtingesnis uždavinys negu ilgai organizme išliekančių medžiagų kūrimas.

Laikino veikimo medžiagos ir implantai, atlikę savo gydomąją funkciją, pvz., užpildę organo defektą arba sujungę pažeistą audinį, turi suskilti (degraduotis) organizme per tiksliai nustatytą laiką, o jų vietą organizme turi užimti paciento jungiamasis audinys. Todėl du procesai, vykstantys *in vivo* implantacijos metu, t. y. medžiagos degradacija ir audinio ar organo defekto atkūrimas, turi vykti tam tikru nustatytu greičiu.

Perspektyviausios biodegraduojančios medžiagos gaunamos iš monokarboksirūgščių. Jų grandinės sudarytos iš besikartojančių pieno ir glikolio rūgščių. Pieno rūgšties polimerai dažnai naudojami kartu su poliglikolio rūgštimi ir su poli(ε-kaprolaktamu).

*Poliglikolidas* (PGA) – tai glikolio -(O-CO-CHR)-*n* polimerizacijos produktas, kur R = H. Aukštos molekulinės masės PGA yra tvirtas, kietas, kristalinis polimeras, jo lydymosi temperatūra 228 °C, stiklėjimo temperatūra 37 °C. Molekulinis svoris priklauso nuo sintezės sąlygų ir gali būti nuo  $2 \times 10^4$  iki  $1,45 \times 10^5$ . Šis polimeras mechaniškai patvarus, todėl tinka naudoti osteosintezės plokštelėms ir vinims. Jis netoksiškas, užtikrina adheziją ir palaiko ląstelių proliferaciją. Tačiau implantų iš PGA mechaninis patvarumas išsaugomas tik neilgą laiką tarpą, nuo 20 iki 30 parų, kartu mažėja implanto masė – iki 40–50 %.

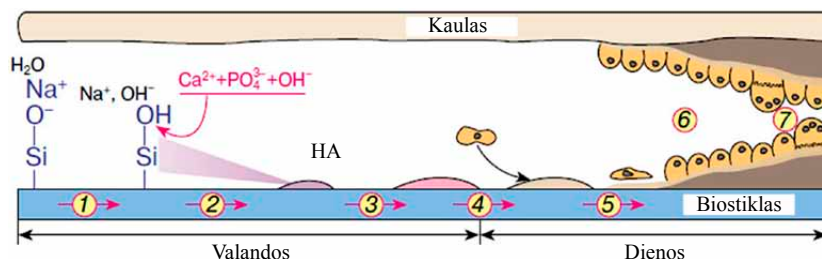
*Polilaktidai* (PLA) sudaryti iš besikartojančių -(O-CO-CHR)-*n*, kur R = CH<sub>3</sub>, grupių. PLA monomeras – laktidas (pieno rūgštis), gaunamas cheminės sintezės būdu iš laktono, chlorpropiono rūgšties, toluolo arba cukraus, gauto iš gamtinės žaliavos (kukurūzų, krakmolo), mikrobiologinės fermentacijos būdu. Polilaktido savybės panašios į poliglikolido. Aukštesnėje nei 50 °C temperatūroje jis deformuojasi, todėl gaminiai iš polilaktido negali būti sterilizuojami taikant šiluminius metodus. Tai greitai biodegraduojantis polimeras. Jo rezorbcijos *in vivo* laikas 10–12 parų.

*Polilaktido ir poliglikolido kopolimerai* turi geresnes šiluminio patvarumo, biodestrukcijos laiko ir mechaninio patvarumo savybes. Priklausomai nuo pieno ir glikolio rūgščių procentinio santykio kopolimero sudėtyje šios savybės gali būti skirtingos. Šie kopolimerai degraduoja hidrolizės būdu. Didelę įtaką biodegradacijai turi terpės pH. Šarminėje terpėje šie kopolimerai degraduoja greičiau.

PGA, PLA ir PGA / PLA kopolimerai plačiausiai naudojami klinikinėje praktikoje. Tačiau medžiagos turi ir trūkumų: 1) nenuspėjama medžiagos degradacija organizme, kuri priklauso nuo polimerinio implanto tankio, matmenų, formos, porėtumo; aplinkinių audinių pH pokyčių vykstant biodegradacijai; 2) nepakankamas mechaninis patvarumas.

Kai kurios biologinės medžiagos, integruotos į kaulinį audinį, stimuliuoja naujo kaulinio audinio susidarymą jų paviršiuje ir greitą operacinės žaizdos gijimą. Tokių biologinių medžiagų pavyzdys – *sintetinis hidroksilapatitas, bioaktyvus stiklas (biostiklas)* ir kai kurios stiklo keramikos rūšys. Tokių medžiagų paviršiuje iš biologinės medžiagos adsorbuojami tam tikri baltymai, kurie stimuliuoja kaulo ląstelių augimą ir gijimo procesą. Biostiklo 45S5 sudėtis: 24,5 % Na<sub>2</sub>O, 24,5 % CaO, 45 % SiO<sub>2</sub>, 6 % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Keičiant jų sudėtį galima plačiame intervale keisti implanto paviršiaus biologinį aktyvumą.

Po biostiklo implantacijos pastebėta, kad organizmas nereaguoja į jį kaip į svetimkūnį, o atvirškščiai – biostiklo ir kaulo sandūroje vykstančios cheminės reakcijos (1 pav.) lemia intensyvų kaulinio audinio susidarymą kontakto vietoje ir galiausiai kaulinio audinio įaugimą į implantą.



1 pav. Procesai, vykstantys biostiklo ir kaulo sandūroje

Fig.1. The processes taking place at the junction of bioglass and bone

1 pav. pavaizduoti šie procesai: 1 – jonų mainai ir Si–OH grupių formavimas stiklo paviršiuje; 2 – kalcio fosfato susidarymas stiklo paviršiuje ir jo kristalizavimas į hidroksilapatitą (HA); 3 – biologiškai aktyvių medžiagų adsorbcija hidroksilapatito sluoksnyje; 4 – imuninės sistemos atsakas – specifinių kaulo baltymų išsiskyrimas ir adsorbcija; 5 – nediferencijuotų ląstelių virtimas kaulo ląstelėmis; 6 – kaulo matrikso augimas ir jo mineralizacija; 7 – skiriamojo paviršiaus tarp stiklo ir kaulo išnykimas, jo apaugimas ląstelėmis.

Mechaninės biostiklo savybės blogesnės nei jo biologinis aktyvumas ir biologinis suderinamumas. Todėl biostiklas naudojamas dangoms ir mažai apkraunamų implantų gamybai stomatologijoje ir žandikaulio veido chirurgijoje bei kaulų defektams užpildyti.

Dėl labai gero biologinio suderinamumo viena iš tinkamiausių implantams medžiagų yra hidroksilapatitas (HA). Tačiau jo stiprumas kol kas yra nepakankamas. Tai labai riboja jo naudojimo galimybes. Jo biologinis aktyvumas yra neaukštas, be to, jis lėtai suauga su kaulu. Biologiniam aktyvumui padidinti į hidroksilapatito sudėtį pridama kitų kalcio fosfatų arba gaminamas porėtas hidroksilapatitas. Porėtas hidroksilapatitas plačiai naudojamas kaip kaulo pakaitalas, nes labai gerai suauga su kaulu. Kaulo audiniai įauga į hidroksilapatito poras. Kita vertus poros mažina jo stiprumą. Gerinant mechanines savybės buvo sukurti *hidroksilapatito ir įvairių polimerų kompozitai*. Tai yra bandymas priartinti sintetinės medžiagos struktūrą prie kaulo audinio. Šiuo metu naudojami tokie polimerai: kolagenas, želatina, poliglikoliai, polilaktidai, polietilenas.

*Hidroksilapatito (HA) ir kolageno* kompozitų cheminė sudėtis (45 % hidroksilapatito ir 55 % kolageno) yra artima kaulo sudėčiai. Tokie kompozitai gaunami dviem būdais: presuojant kolageno ir HA miltelius arba nusodinant HA iš tirpalų į kolageno pluoštą. Pirmuoju atveju gaunamo kompozito mechaninės savybės prastos, o antras būdas imituoja kaulinio audinio susidarymą (t. y. organinio matrikso biomineralizacija). Šis kompozito gamybos būdas vadinamas biomimetiniu, t. y. imituojančiu natūralų biologinį procesą. Kompozito HA-polimero mechaninės savybės artimos kaulų savybėms.

*Hidroksilapatito (HA) ir polietileno (PE)* kompozitas buvo sukurtas kaip kaulo analogas ir buvo pavadintas *Hapex* (Huang *et al.* 1997). Kompozitų tamprumo modulis gali būti nuo 1 iki 8 Gpa. Priklausomai nuo hidroksilapatito kiekio, tokie hidroksilapatito ir polietileno kompozitai naudojami ausies, nosies ir gerklės chirurgijoje.

1 lentelėje pateiktos sąnarių endoprotezams naudojamų medžiagų ir kaulo mechaninės savybės.

1 lentelė. Sąnarių endoprotezams naudojamų medžiagų ir kaulo mechaninės savybės (Park, Lakes 2007)

Table 1. Mechanical properties of bone and materials used for joint prostheses (Park, Lakes 2007)

Medžiaga	Tamprumo modulis, GPa	Ribinis tempimo stipris, MPa	Tankis, g/cm <sup>3</sup>
<b>Metalai:</b>			
316L ss	200	1000	7,9
Co-Cr-MO	230	660	8,3
Ti6Al4V	110	900	4,5
<b>Keramika:</b>			
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	400	260	3,9
Biostiklas	200	200	2,5
Hidroksilapatitas	120	200	3,2
<b>Polimerai:</b>			
PMMA cementas	2	30	1,1
UHMWPE	1	30	0,94
<b>Kaulas:</b>			
Šlaunikaulis (išilgine ašimi)	17	130	2,0
Šlaunikaulis (skersine ašimi)	12	60	2,0
Akytas kaulas	0,1	2	1,0

Kompozicinės medžiagos tamprumo modulis nustatomas pagal šaltinyje (Park, Lakes 2007) pateiktą formulę:

$$E_k = E_1V_1 + E_2V_2 = E_1V_1 + E_2(1 - V_1), \quad (1)$$

čia  $E_k$  – kompozicinės medžiagos tamprumo modulis;  $E_1$  – vienos medžiagos tamprumo modulis;  $V_1$  – šios medžiagos tūrio dalis;  $E_2$  – antros medžiagos (matricos) tamprumo modulis;  $V_2$  – antros medžiagos tūrio dalis.

### Audinių regeneracijos karkasinės medžiagos

Kiekvienas žmogaus kūno audinys atlieka unikalią funkciją, todėl skirtingoms audinių grupėms yra keliami skirtingi mechaniniai reikalavimai (Michael, Liebschner 2012; Thavornytikarn *et al.* 2014). Pavyzdžiui, kauliniam audiniui keliami daug mechaninių reikalavimų. Šis audinys turi suteikti struktūrinį standumą saugant minkštųjų audinių organus, taip pat turi veikti kaip mineralinių medžiagų rezervuaras (kaulinė medžiaga yra kalcio druskų saugykla) bei suteikti pagrindą raumenims (Cowin 1989; Liebschner *et al.* 2005). Dėl to kaulinio audinio karkaso sėkmė *in vivo* priklauso nuo karkaso sugebėjimo efektyviai dalyvauti taisant kaulo defektus ir užtikrinant mechaninį stabilumą esant skirtingoms apkrovoms.

Labai svarbų vaidmenį karkasinių audinių inžinerijoje turi mechaninės karkasų savybės: standumas ir stiprumas, mikrostruktūros pokyčiai (atsirandantys dėl mechaninių

paviršiaus deformacijų), laisvos dalies kiekis ir orientacija. Šių veiksnių tiksli kontrolė turi didelę įtaką bendroms karkasų mechaninėms savybėms.

*Audinių lygmenyje* kaulinio audinio tamprumo modulis būna 10–20 GPa.

Kita vertus, kaulinis audinys *architektūros lygmenyje* turi tamprumo modulį tarp 50 ir 300 MPa. Atsižvelgus į tamprumo modulį, galima karkasus kurti iš sintetinių biologinių medžiagų (Perren 1979).

Geriausiu atveju audinių karkasas turėtų būti biologiškai suderinamas, labai aktytas (porėtas), mechaniškai patikimas ir tvirtai susijungęs su audiniu. Dar vienas svarbus reikalavimas karkasams yra jų tinkamas mechaninis stiprumas. Kriterijai idealiems karkasams kaulinių audinių inžinerijoje apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. Kriterijai idealiems karkasams kaulinių audinių inžinerijoje (Bruder, Caplan 2000; Chen *et al.* 2008; Liu *et al.* 2013)

Table 2. Criteria for an ideal scaffold in bone tissue engineering (Bruder, Caplan 2000; Chen *et al.* 2008; Liu *et al.* 2013)

Kriterijus	Reikalavimai
Biologinis suderinamumas	Remti ir skatinti ląstelių prisijungimą, dauginimąsi ir atsiskyrimą, taip pat inicijuoti audinio regeneravimą tiek <i>in vitro</i> , tiek <i>in vivo</i>
Osteokondukcija	Skatinti kaulo sukibimą ir augimą į karkasą
Biodegradacija	Gebėti suskilti
Mechaninės savybės	Palaikyti audinio regeneracijai tinkamą mechaninį stabilumą
Struktūros aktyumas	Turėtų būti ypač aktyti (90%) ir struktūriškai susijungę, porų skersmuo turėtų būti nuo 300 iki 500 μm, leisti ląstelėms skverbtis į porų struktūrą, skatinti naują kaulo formavimąsi, taip pat vaskuliarizaciją. Turi galėti pristatyti maistinių medžiagų į karkasą ir transportuoti nepageidaujamus metabolitus už karkaso ribų
Gamyba	Turėtų būti lengvai pagaminami net ir netaisyklingų formų karkasai
Komercializacija	Turėtų būti pagaminti už priimtina kainą

Karkasai, taikomi audinių regeneracijai, daugiausiai yra gaminami iš šių biologiškai suderinamų medžiagų:

- a) gamtinių arba sintetinių polimerų,
- b) keramikos,
- c) ir jų kompozitų, kuriais siekiama imituoti natūralaus kaulo sudėtį ir struktūrą (Vacanti *et al.* 2000; Correlo *et al.* 2011; Wolfe *et al.* 2011).

*Natūralūs biopolimerai.* Daug mokslinių tyrimų buvo atlikta siekiant gaminti karkasus iš natūralių medžiagų (kolagenas, demineralizuotos ECM (*ekstraląstelinė matrica*) pagrindu medžiagos, chitozanas). Dėl savo puikios biologinio suderinamumo natūraliai gauti biopolimerai paprastai

nesukelia reikšmingų uždegiminių reakcijų, kai yra implantuojami į organizmą. Kolagenas ir demineralizuoti ECM baltymai (tai yra želatina) sulaukė didelio dėmesio, nes šios biologinės medžiagos gali būti naudojamos kaulinių audinių inžinerijoje dėl šių privalumų: puikus biologinis suderinamumas, biologinis suskilimas ir puikios ląsteles rišančios savybės (Burg *et al.* 2000; Russell, Block 1999; Sharifi *et al.* 2011). Tačiau yra rimtų problemų, susijusių su kolageno imunogeniškumu, greitu skaidymusi bei prastomis mechaninėmis savybėmis. Siekiant sumažinti šiuos trūkumus, buvo pradėta kolageną chemiškai jungti su sintetiniais polimerais (Wojtowicz *et al.* 2010; Ferreira *et al.* 2012). Chitozanas ir jo dariniai taip pat buvo plačiai tiriami dėl jų hidrofilinio paviršiaus, kuris skatina ląstelių prisijungimą, ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją (Brown, Hoffman 2002).

Nors natūralūs biopolimerai yra naudingi, tačiau jų naudojimas ribotas dėl prastų mechaninių savybių ir didelio skilimo greičio. Dėl šių trūkumų didelės mokslininkų pastangos buvo sutelktos į *sintetinius polimerus*. Jie yra ne tik biologiškai suderinami ir degraduojantys, bet ir turi valdomą skilimo greitį, gamybinį paprastumą (Vacanti *et al.* 2000; Wolfe *et al.* 2011).

Tačiau jie gali būti išliekančios uždegiminės reakcijos priežastimi, taip pat būna atvejų, kai biopolimerai negali integruotis į žmogaus audinius. Visgi šiuos trūkumus galima pašalinti pasirenkant tinkamą sintetinį biopolimerą ir modifikuojant bei funkcionalizuojant jo struktūras (Tian *et al.* 2012).

Iš suyrančių sintetinių polimerų, kurie plačiai naudojami kaip audinių regeneracijos karkasų medžiagos, yra *poliesteriai*. Du plačiai taikomi monomerai yra pieno rūgštis ir glikolio rūgštis. Poliesteriai gali suskilti (degraduotis) iki natūralių medžiagų apykaitos produktų vykstant hidrolizei (Mano *et al.* 2004; Rezwan *et al.* 2006).

Poli(alfa)-hidroksirūgštys sudaro vieną iš seniausiai ir plačiausiai ištirtų biologiškai skaidžių polimerų klasių (Vert, Li 1992). Iš šios klasės rūgščių plačiausiai naudojami polimerai yra poliglikolio rūgštis (PGA), poli-(pieno rūgštis) (PLA) ir jų kopolimeras poli-(pieno-ko-glikolido) (PLGA) (Mano *et al.* 2004). Tai yra pagrindiniai polimerai kaulinių audinių inžinerijoje, nes jie skatina biologinį suderinamumą ir biologinį skilimą, o tai savo ruožtu skatina ląstelių augimą žmogaus kūne (Nair, Laurencin 2007). Visgi patartina netaikyti vien tik vieno poliesterių, nes jie gali sukelti tam tikrų problemų, pvz., *in vivo* skilimo produktai gali sumažinti vietinį pH, o tai savo ruožtu gali paspartinti poliesterio degradaciją ir paskatinti uždegiminę reakciją (Vert, Li 1992). Kitas poliesterių trūkumas yra tai, kad mechaninės savybės yra labai prastos, o tai riboja jų panaudojimą, ypač *in vivo* implanto dalyje.

PLA susilaukė daugiausiai mokslininkų dėmesio dėl šio poliesterio atkuriamųjų išteklių, biologinio suderinamumo, biodegradacijos, puikių šiluminių ir mechaninių savybių (Urayama *et al.* 2002). Tai pirmasis poliesteris, kuris buvo tiriamas dėl galimybės jį pritaikyti audinių inžinerijoje (Schmidmaier *et al.* 2001). PLA yra linijinis alifatinis termoplastinis poliesteris, kuris lengvai biologiškai skaidomas taikant hidrolizinius ir fermentacijos būdus (Sinclair 1996). Jis būna trijų stereoizomerų: poli-(L-pieno rūgštis) (PLLA), poli-(D-pieno rūgštis) (PDLA) ir poli-(D, L-pieno rūgštis) (PDLA). Tarp šių stereoizomerų PDLA yra ypač tinkamas karkaso gamybai (skirto kaulinio audinio regeneracijai), nes pasižymi puikiu biologiniu suderinamumu *in vivo* ir geru osteokonduktyvumu (Schmidmaier *et al.* 2001). Dar vienas svarbus keliamas karkasui reikalavimas yra jo porėtumo kontroliavimas. Įprastos gamybos technologijos leidžia lengvai suformuoti kontroliuojamą porėtą polimerą, kurio poros iki 200 μm dydžio, bet negali kontroliuoti porėtumo esant 200–500 μm dydžiui. Dėl šios porų savybės PLLA yra maišomas su hidroksiapatitu (HA), kaip tirpiklį naudojant dioksaną. HA/PLLA karkaso ir gryno PLLA mechaninės savybės: kompozito gniuždymo modulis (11 MPa) daug didesnis negu gryno PLLA (6,4 MPa) (Flahiff *et al.* 1996). Dar kiti mokslininkai (Nejati *et al.* 2008) eksperimentuoja su nano- ir mikro- dydžio HA, pritaikydami jas karkaso užpildui. Tokio nano-HA/PLLA kompozito gniuždymo modulis pasiekia net 14,9 MPa, o gryno PLLA – tik 1,79 MPa, o mikro-HA/PLLA – 13,68 MPa.

PGA turi pačią paprasčiausią struktūrą. PGA yra kristalinis polimeras (45–50 % kristališkumas), todėl jam būdingas didelis tamprumo modulis ir labai mažas tirpumas organiniuose tirpikliuose. Aukštas mechanines savybes lemia didelis PGA kristališkumas. Dėl gerų pirminių mechaninių savybių PGA buvo tiriamas kaip medžiaga, tinkanti kaulo vidinei fiksacijai. Taip pat yra žinoma, kad PGA praranda tvirtumą per 1–2 mėnesius (kai vyksta hidrolizė). Tai reiškia, kad jos skilimo greitis yra labai didelis. PGA greitai tirpsta vandeniame tirpale ir *in vivo* aplinkoje, todėl implantai visiškai ištirpsta per 4–6 mėnesius. Tokia greita implanto degradacija lemia priešlaikinius mechaninius karkasų gedimus (Wolfe *et al.* 2011). Tyrimai rodo, kad PGA be priedų naudojimas karkaso gamybai yra ribotas. *Pagal degradacijos greitį* (nuo greičiausiai skylančio) PLA ir PGA gali būti skirstomi tokia tvarka (Rezwan *et al.* 2006):

PGLA > PGA > PDLA > PLLA.

Amorfinis polimeras PLGA yra pieno ir glikolio junginys. PLGA sudaro amorfiniai polimerai (25–75 %). Jų klinikinis taikymas yra platus, tačiau ortopedijoje žinoma tik keletas naudojimo atvejų. Dauguma iš PLGA pagamintų karkasų pasižymi geromis savybėmis, tačiau tokių

implantų paviršius silpnai skatina ląstelių sukibimą, kuris būtinas stiprinant kaulo įaugimą. Naudojant PLGA kaulų regeneracijai buvo įrodytas geras šios biologinės medžiagos biologinis suderinamumas, netoksiškumas ir uždegiminių reakcijų nebuvimas (Hollinger 1983). Visgi mažas mechaninis atsparumas apsunkina naudojimo galimybes.

Poli-(ε-kaprolaktonas) (PCL) yra panašus į PLA ir PGA, tačiau dėl savo didelio kristališkumo turi daug lėtesnį skilimo greitį. Atsižvelgiant į gebėjimą skatinti osteoblastų augimą ir išlaikyti fenotipą, PCL karkasai naudojami ilgalaikiams implantams kaulinių audinių inžinerijoje (Woodruff, Hutmacher 2010).

Benzilo esterio hialurono rūgštis (HYAFF–11) taip pat pasižymi geru skaidymosi greičiu ir gera produktų degradacija, be to, ji yra netoksiška. Skaidymosi laikas būna įvairus: nuo 1–2 savaičių iki 2–3 mėnesių. HYAFF–11 rūgštis buvo siekiama panaudoti kraujagyslių transplantatams ir kaulų audinių inžinerijoje (Giordano *et al.* 2006).

*Biokeramika.* Ją galima skirstyti į kalcio fosfatą ir bioaktyvų stiklą. Kalcio fosfatas (hidroksiapatitas, trikalcio fosfatas ir pan.) yra naudojamas kaip kaulą pakeičianti biologiškai aktyvi medžiaga. Hidroksiapatitas ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ) ir gimininga kalcio fosfato pagrindo keramika (pavyzdžiui, b-trikalcio fosfatas (b-TCP)) pasižymi puikiu biologiniu suderinamumu, chemiškai ir struktūriškai panaši į žmogaus kaulus. Ši biokeramika pasižymi biologiniu aktyvumu, gebėjimu rišti audinius su kaulu, osteoinduktyvumu, proliferacija ir diferenciacija (Boccaccini, Blaker 2005). Pagrindinis tokių medžiagų karkaso trūkumas – lėta degradacija. Klinikiniai tyrimai parodė, kad implantuoti hidroksiapatitai ir kalcio fosfatai yra inertiški ir organizme išlieka net po 6–7 metų po implantacijos (Marcacci *et al.* 2007). Pagal tirpimo greitį hidroksiapatitus ir giminingus kalcio fosfatus galima klasifikuoti tokia tvarka (Rezwan *et al.* 2006):

Amorfinis CaP > amorfinis HA > kristalinis CaP > kristalinis HA.

Visgi hidroksiapatitas ir jam giminingi kalcio fosfatai pasižymi nepakankamomis mechaninėmis savybėmis (Chen *et al.* 2012). Vienas svarbiausių biostiklo privalumų (jei lygintume jį su hidroksiapatitu ir giminingu kalcio fosfatu (CaP)) yra jo biodegradacija (Hench 2006; Chen *et al.* 2012; Jones 2013). Bioaktyvaus stiklo kompozitus galima suskirstyti pagal jų chemines savybes: bioaktyvus silikatinis ( $SiO_2$ ) stiklas, bioaktyvus fosfatinis ( $P_2O_5$ ) stiklas, bioaktyvus boratinis ( $B_2O_3$ ) stiklas (Jones 2013). Bioaktyvus silikatinis stiklas, kai yra implantuotas arba veikiamas fiziologiniais organizmo skysčiais, gali sukelti stiprų ryšį su kauliniu audiniu (Rezwan *et al.* 2006). Dar vienas biostiklo privalumas yra tas, kad joninio tirpimo produktai, vykstant

biologiškai aktyvių stiklų paviršiaus reakcijoms, ląstelės viduje ir išorėje gali sukelti reakcijas, kurios skatina naują kaulo formavimąsi (osteogenezė) (Sun *et al.* 2007). Nors biostiklas biomedicinoje taikomas daugiau nei 20 metų, didžiausia problema yra didelis jo trapumas ir tūsumas.

Kaulinių audinių karkasams naudojama biokeramika turėtų tenkinti du esminius reikalavimus: pasižymėti mechaniniu stiprumu ir degradavimo sparta. Net ir stiprios medžiagos (pavyzdžiui, HA) yra biologiškai skylandčios ir linkusios į trapų irimą.

*Biokompozitai.* Polimerų mišiniai ir keramika (biokompozitinės medžiagos) buvo tiriami ir kuriami siekiant padidinti karkasinėms medžiagoms reikalingas mechanines ir biologines savybes (Mano *et al.* 2004). Todėl pasinaudojus polimerų kietumu ir keramikos stiprumu, iš jų pagamintos kompozitinės medžiagos gali turėti patenkinamą šių savybių derinį.

*Polimerų ir kalcio fosfato kompozitai.* Daugiau negu tris dešimtmečius kalcio fosfatai (HA ir  $\beta$ -TCP) buvo naudojami kaulų pakaitalams gaminti. Tačiau jų taikymas dėl labai porėtos struktūros ir mechaninio trapumo yra sudėtingas. Polimerų ir kalcio fosfato kompozitai, kai gaminant pridedama kalcio fosfato į polimerą, turi gerą biologinį suderinamumą. Mokslininkai (Attawin *et al.* 1995) įrodė, kad porėtas karkasas, pagamintas iš PLGA/HA kompozito, sustiprina ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją.

*Polimerų ir biostiklo kompozitai.* Per pastaruosius kelis dešimtmečius daug pasiekta gaminant bioaktyvaus stiklo ir polimerų mišinį. Manoma, kad silikatinis biostiklas bus paklausus kaulinių audinių inžinerijoje, nes silicis veikia kaulų mineralizaciją ir genų aktyvaciją (Sun *et al.* 2007).

## Išvados

1. Dažniausiai implantams naudojamos medžiagos yra titanas ir jo lydiniai, korundo keramika ( $Al_2O_3$ ), kai kurie polimerai (UHMWPE, PTFE, PET, PMMA).
2. Pagrindiniai reikalavimai, keliami karkasų medžiagoms: geras biologinis suderinamumas, biodegradacija, porėtumas, geros mechaninės savybės. Karkasai, skirti audinių regeneracijai, dažniausiai gaminami iš gamtinių arba sintetinių polimerų, keramikos ir jų kompozitų. Taip siekiama imituoti natūralaus kaulo sudėtį ir struktūrą. PLA, PGA, PLGA polimerai yra pagrindinės medžiagos kaulinių audinių inžinerijoje, nes jie skatina biologinį suderinamumą, biologinį skilimą ir ląstelių augimą žmogaus kūne. PLA turi tris stereoizomerus: poli-(L-pieno rūgštis) (PLLA), poli-(D-pieno rūgštis) (PDLA) ir poli-(D, L-pieno rūgštis) (PDLLA). Tarp šių stereoizomerų PDLLA yra ypač tinkantis karkaso

gamybai (skirto kaulinio audinio regeneracijai), nes PDLLA stereoizomeras pasižymi puikiu biologiniu suderinamumu *in vivo* ir geru osteokonduktyvumu.

3. Nano-HA/PLLA kompozito mechaninės savybės yra geresnės negu gryno PLA.

## Literatūra

- Ambrose, C. G.; Clanton, T. O. 2004. Bioabsorbable implants: review of clinical experience in orthopedic surgery, *Annals of Biomedical Engineering* 32(1): 171–177. <http://dx.doi.org/10.1023/B:ABME.0000007802.59936.fc>
- Attawin, M. A., *et al.* 1995. Osteoblast-like cell adherence and migration through 3-dimensional porous polymer matrices, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 213(2): 639–644. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1995.2179>
- Boccaccini, A. R.; Blaker, J. J. 2005. Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds, *Expert Review of Medical Devices* 2(3): 303–317. <http://dx.doi.org/10.1586/17434440.2.3.303>
- Brown, C. D.; Hoffman, A. S. 2002. Modification of natural polymer: Chitosan, in A. Atala, R. P. Lanza (Eds.). *Methods of tissue engineering*. California: Academic Press, 565–574.
- Bruder, S. P.; Caplan, A. I. 2000. Bone regeneration through cellular engineering, in R. P. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti (Eds.). *Principles of tissue engineering*. 2 ed. California: Academic Press, 683–696.
- Burg, K. J. L., *et al.* 2000. Biomaterial developments for bone tissue engineering, *Biomaterials* 21: 2347–2359. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00102-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00102-2)
- Chen, Q. Z., *et al.* 2008. Tissue engineering scaffolds from bioactive glass and composite materials, in N. Ashammakhi, R. Reis, F. Chiellini (Eds.). *Topics in tissue engineering*, vol 4. BTE group, 1–23.
- Chen, Q. Z., *et al.* 2012. Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bioactive glasses and elastomeric composites, *Progress in Biomaterials* 1: 1–22. <http://dx.doi.org/10.1186/2194-0517-1-2>
- Correlo, V. M., *et al.* 2011. Natural origin materials for bone tissue engineering e properties, processing, and performance, in A. Atala, R. Lanza, J. A. Thomson, R. M. Nerem (Eds.). *Principles of regenerative medicine*. 2 ed. Canada: Academic Press, 557–586.
- Cowin, S. C. 1989. *Bone mechanics handbook*. 2nd ed. CRC, Boca Raton, FL.
- Ferreira, A. M., *et al.* 2012. Collagen for bone tissue regeneration, *Acta Biomaterialia* 8(9): 3191–3200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.014>
- Flahiff, C. M., *et al.* 1996. Analysis of a biodegradable composite for bone healing, *Journal of Biomedical Materials Research* 32(3): 419–424. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199611\)32:3<419::AID-JBM15>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199611)32:3<419::AID-JBM15>3.0.CO;2-B)
- Giordano, C., *et al.* 2006. Chemical-physical characterization and *in vitro* preliminary biological assessment of hyaluronic acid benzyl ester-hydroxyapatite composite, *Journal of Biomaterials Application* 20(3): 237–252. <http://dx.doi.org/10.1177/0885328206051811>



- Hench, L. L. 2006. The story of Bioglass, *Journal of Materials of Science: Materials in Medicine* 17: 967–978. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-006-0432-z>
- Hollinger, O. J. 1983. Preliminary report on osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polylactide (PLA) and polyglycolide (PGA), *Journal of Biomedical Materials Research* 17(1): 71–82. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.820170107>
- Huang, J., et al. 1997. In vitro mechanical and biological assessment of hydroxyapatite-reinforced polyethylene composite, *Journal of Materials of Science: Materials in Medicine* 8(12): 775–779. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1018516813604>
- Jones, J. R. 2013. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids, *Acta Biomaterialia* 9(1): 4457–4486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.023>
- Liebschner, M., et al. 2005. Mechanical aspects of tissue engineering, *Seminars in Plastic Surgery* 19(3): 217–228. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-919717>
- Liu, Y., et al. 2013. Review: development of clinically relevant scaffolds for vascularised bone tissue engineering, *Biotechnology Advances* 31(5): 688–705. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.10.003>
- Mano, J. F., et al. 2004. Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments, *Composites Science and Technology* 64(6): 789–817. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2003.09.001>
- Marcacci, M., et al. 2007. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study, *Tissue Engineering* 13(5): 947–955. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.2006.0271>
- Michael, A. K.; Liebschner, M. 2012. *Computer-aided tissue engineering*. Springer Science+Business Media, LLC. 360 p.
- Nair, L.; Laurencin, S. I. 2007. Biodegradable polymers as biomaterials, *Progress in Polymer Science* 32(8–9): 762–798. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>
- Nejati, E., et al. 2008. Synthesis and characterization of nano-hydroxyapatite rods/poly(L-lactide acid) composite scaffolds for bone tissue engineering, *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* 39(10): 1589–1596. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compositesa.2008.05.018>
- Park, J.; Lakes, R. S. 2007. *Biomaterials*. An introduction. 3 ed. Springer Science+Business Media, LLC. 535 p.
- Perren, S. M. 1979. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation, *Clinical Orthopaedics and Related Research* 138: 175–196.
- Rezwan, K., et al. 2006. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering, *Biomaterials* 27(18): 3413–3431. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039>
- Russell, J. L.; Block, J. E. 1999. Clinical utility of demineralized bone matrix for osseous defects, arthrodesis, and reconstruction: impact of processing techniques and study methodology, *Orthopedics* 22(5): 524–531.
- Schmidmaier, G., et al. 2001. Local application of growth factors (insulin-like growth factor-1 and transforming growth factorbeta 1) from a biodegradable poly(D,L-lactide) coating of osteosynthetic implants accelerates fracture healing in rats, *Bone* 28(4): 341–350. [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00456-7](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00456-7)
- Sharifi, S., et al. 2011. Preparation, mechanical properties, and in vitro biocompatibility of novel nanocomposites based on polyhexamethylene carbonate fumarate and nanohydroxyapatite, *Polymers for Advanced Technologies* 22(5): 605–611. <http://dx.doi.org/10.1002/pat.1553>
- Sinclair, R. G. 1996. The case for polylactic acid as a commodity packaging plastic, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 33(5): 585–597. <http://dx.doi.org/10.1080/10601329608010880>
- Sun, J. Y., et al. 2007. The effect of the ionic products of Bioglass dissolution on human osteoblasts growth cycle in vitro, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 1(4): 281–286. <http://dx.doi.org/10.1002/term.34>
- Thavornnyutikarn, B., et al. 2014. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques, *Progress in Biomaterials* 3(2–4): 61–102. <http://dx.doi.org/10.1007/s40204-014-0026-7>
- Tian, H., et al. 2012. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application, *Progress in Polymer Science* 37(2): 237–280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004>
- Urayama, H., et al. 2002. Properties and biodegradability of polymer, *Macromolecular Materials and Engineering* 287(2): 116–121. [http://dx.doi.org/10.1002/1439-2054\(20020201\)287:2<116::AID-MAME116>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/1439-2054(20020201)287:2<116::AID-MAME116>3.0.CO;2-Z)
- Vacanti, C. A., et al. 2000. Structure tissue engineering, in R. P. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti (Eds.). *Principles of tissue engineering*. 2 ed. California: Academic Press, 671–682.
- Vert, M.; Li, S. M. 1992. Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 3(6): 432–446. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00701240>
- Wojtowicz, A. M., et al. 2010. Coating of biomaterial scaffolds with the collagen-mimetic peptide GFOGER for bone defect repair, *Biomaterials* 31(9): 2574–2582. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.12.008>
- Wolfe, P. S., et al. 2011. Natural and synthetic scaffolds, in N. Pallua, C. V. Suschek (Eds.). *Tissue engineering*. New York: Springer, 41–67. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-02824-3\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-02824-3_3)
- Woodruff, M. A.; Hutmacher, D. W. 2010. The return of a forgotten polymer-polycaprolactone in the 21st century, *Progress in Polymer Science* 35(10): 1217–1256. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>

## ANALYSIS OF SCAFFOLD MATERIALS OF IMPLANT AND TISSUE REGENERATION

D. Mizeras, A. V. Valiulis, A. Šešok, J. Griškevičius

### Abstract

The article presents bioinert and bioactive materials used for manufacturing implants and describes the main features and characteristics of these materials. A thorough overview and analysis of scientific works related to the properties of scaffolds for tissue regeneration and problem applicability are provided.

**Keywords:** implants, tissue regeneration scaffolds, properties of materials.