

УДК 531/534: [57+61]

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЦ ИЗНОСА НА ПОВЕДЕНИЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТИ КОСТЬ–ИМПЛАНТАТ

М. Фигурска*, В. Свешковский**, И.И. Телега**

*Polish Academy of Science, Institute of Fundamental Technological Research, Świątokrzyska 21, 00-049 Warsaw, Poland, e-mail: mfigur@ippt.gov.pl

Польская академия наук, Институт фундаментальных технологических исследований, Варшава, Польша

**Warsaw University of Technology, Faculty of Materials Science and Engineering, Woloska 141, 02-507 Warsaw, Poland, e-mail: Wojciech.Swieszkowski@inmat.pw.edu.pl

Варшавский университет технологии, факультет наук о материалах и инженерии, Варшава, Польша

Аннотация. Цель данной статьи – описать влияние частиц износа, образующихся при сочленении несущих поверхностей тотального протеза сустава, на поверхность кость–имплантат. Субмикронные частицы мигрируют в эффективное пространство сустава и стимулируют клетки, находящиеся в фиброзной ткани, испустить молекулярный сигнал. Цитокины активируют остеобласты и вследствие этого может наступить потеря костной ткани. Это ослабляет фиксацию кость–имплантат и в некоторых случаях вызывает асептическое расшатывание протеза.

Ключевые слова: частицы износа, поверхность кость–имплантат, тотальная замена сустава.

1. Введение

Миллионы операций тотальной артропластики сустава проводятся ежегодно, чтобы улучшить качество жизни пациентов путем устранения боли и получения повышенной мобильности при восстановлении функций сустава. Однако довольно спустя несколько лет после операции у пациента вновь появляется боль и уменьшается область движений сустава. В конце концов, возникает необходимость в повторном оперативном вмешательстве. Наиболее частой причиной для такой операции является расшатывание компонент протеза (причина 66 % повторных операций тазобедренного сустава, 20 % операций коленного сустава и 40 % операций плечевого сустава). Расшатывание в основном вызвано образованием слоя фиброзной ткани вокруг имплантата вследствие механических и биологических факторов. Механические факторы включают микродвижение имплантата, а также излишнее давление и скорость жидкости [47]. Остеолиз кости, вызываемый частицами износа, известен как биологический фактор, приводящий к расшатыванию имплантата [43]. Так как причиной около 74 % всех ревизий тазобедренного сустава являются частицы износа – индуцированный остеолиз [5], имеется серьезная необходимость изучения процесса износа при полной ревизии суставов.

Частицы износа производятся, когда материал имплантата удаляется с поверхности сустава. Это механический процесс: напряжения, связанные с износом

поверхности, превосходят прочность материала, что приводит к освобождению частиц. Износ пропорционален нагрузке и расстоянию скольжения и обратно пропорционален молекулярному весу полиэтилена. Однако процесс износа имплантата является весьма сложным и зависит от ряда факторов. Главные факторы – это параметры проектирования, включающие геометрию протеза, нагружение, условия движения и смазки. Другие факторы, влияющие на износ, обусловлены материалом (свойства материала, процесс изготовления, метод стерилизации и пребывание на воздухе, которое ведет к кислородной деградации); с пациентом (вес, активность и свойства кости); с характером хирургической операции (положение пациента и метод фиксации).

Данная обширная статья сфокусирована на влиянии частиц износа на биомеханические свойства поверхности кость–имплантат. Авторы надеются, что это будет важно для удлинения времени асептического расшатывания.

2. Образование и миграция частиц износа

В искусственных суставах относительные движения несущих поверхностей при высоких и циклических нагрузках сустава приводят к образованию частиц износа из-за механизмов абразивного, адгезионного и усталостного износа [49].

Адгезионный износ имеет место, когда малые участки поверхности полиэтилена прилипают к противоположной несущей поверхности металла, после этого относительное движение нарушает связывающее соединение и образуются частицы износа. Они обычно состоят из более слабого материала в диапазоне 0,1 – 10 мкм в диаметре, а также формируются тонкие листы до 10 мкм шириной. При удалении полиэтилена впадины и пустоты образуются на суставной поверхности более слабой компоненты.

Абразивный износ имеет место, когда пластическая поверхность срезается жесткими неровностями поверхности металла или частицами третьего тела (т.е. металла, акрилового цемента или кости).

Более жесткая поверхность царапает более мягкий материал (рис. 1), освобождая частицы [36]. Частицы износа имеют форму микростружки и размеры менее чем 1 мкм.

Наконец, усталостное отслоение износа вызывается явлением усталости. Высокие подповерхностные напряжения ведут к возникновению множества трещин, ориентированных горизонтально, которые распространяются по направлению к поверхности, вызывая потерю более слабого материала на глубине нескольких миллиметров. Доказательство усталостного износа включает большие (более 10 мкм) частицы износа чешуйчатого типа, трещины и отслоение на суставной поверхности.

Механизмы адгезионного и абразивного износа типичны для конформных суставов, таких как тазобедренный сустав, в то время как отслоение преобладает в менее конформных суставах, таких как коленный сустав. В случае замещения плечевого сустава компоненты и конформны, и неконформны, поэтому адгезионный, абразивный и усталостный износ должны иметь место.

Образование малых частиц износа в случае адгезионного и абразивного износа может быть связано с высокими циклическими контактными напряжениями, действующими на поверхности полиэтилена при многоосном нагружении. Подповерхностные трещины и отслоение типа усталостного износа могут быть связаны

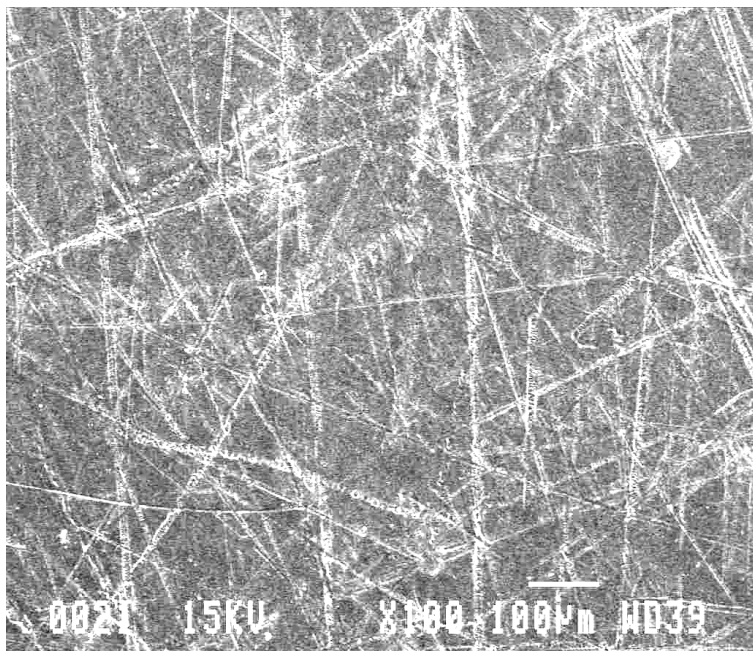


Рис. 1. Царапины на поверхности полиэтилена в суставной впадине лопатки

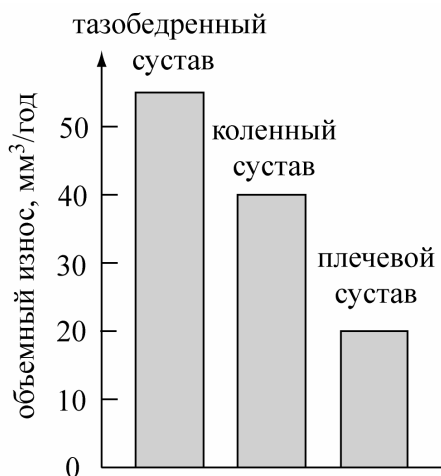


Рис. 2. Сравнение скоростей объемного износа при полной замене сустава

с максимальными сдвиговыми напряжениями. Для компонент из полиэтилена контактные напряжения могут легко превзойти предел текучести полиэтилена, что приводит к разрушению материала.

Например, фактор износа для полиэтилена сверхвысокого молекулярного веса в вертлужной впадине сустава быстро увеличивается, когда уровень напряжений возрастает от 12 до 15 МПа. В коленном суставе раннее разрушение структуры большеберцовой компоненты из полиэтилена может иметь место из-за очень высоких контактных напряжений (до 30 МПа), что является следствием неконгруэнтной геометрии сустава. Анализ показывает, что пиковые напряжения, генерируемые в гленоидных компонентах, при нормальных условиях могут достигать величины 25 МПа. Все эти контактные напряжения превосходят предел текучести полиэтилена (около 10 МПа). Так как чашечка тазобедренного сустава имеет наибольшую контактную площадь, объемный износ при тотальном протезировании тазобедренного сустава также наибольший (рис. 2).

Вертлужные чашечки из полиэтилена сверхвысокого молекулярного веса, гладко соединяющиеся с головами бедра, обнаруживают скорость износа приблизительно 40

мм³/год. Это соответствует $1000 \cdot 10^3$ частицам в год, причем в основном износ осуществляется частицами субмикронной величины. Для сравнения протезы металл-металл клинически обнаруживают скорости износа примерно 1 мм³/год, при очень малых частицах износа (от 20 до 50 нм в диаметре). Протезы тазобедренного сустава окись алюминия по окиси алюминия также обнаруживают генерацию очень малых скоростей износа (1 мм³/год [26]) с величиной частиц порядка от 0,1 до 1 мкм.

Продукты износа частиц (полиэтилен, металл, керамика или цемент) способны проникать через внешнюю поверхность протеза и так эффективно мигрировать, что они могут быть найдены у кончика бедренного стержня или у купола впадины. Это проникновение возможно из-за наличия эффективного пространства сустава у поверхности между костью и имплантатом, которое доступно для суставной жидкости, и поэтому продукты износа частиц могут туда проникать. Фиброзная ткань, окружающая имплантат, выделяет жидкость под действием сжимающих нагрузок, и это может создать механизм для транспортировки продуктов износа частиц из полости сустава. Продукты износа мигрируют у поверхностей имплантат-цемент или имплантат-кость, потому что эти поверхности не образуют замкнутое пространство. *Massin et al.* [21], однако, показали, что частицы также способны мигрировать через спонгиозную ткань из-за трехмерной микроархитектуры спонгиозной кости.

3. Биологическая реакция материалов имплантата на частицы износа при артропластике

Проблема биологической реакции на продукты износа является сложным явлением, изучение которого началось в 60-е гг. XX века (*John Charnley*). Он предположил, что продукты износа тефлона должны вызывать реакцию воспаления, поэтому решил имплантировать их в свое собственное здоровое бедро и через несколько недель получил болевое подтверждение своей теории [45].

В 1987 г. *Jones* и *Hungerford* ввели термин «цементная болезнь», чтобы описать остеолит, связанный с асептическим расшатыванием вокруг цементированного сустава при полном замещении [13]. Тем не менее, воспалительная реакция ткани и остеолит также имеют место при бесцементном полном замещении сустава, доказывая, что болезнь частиц (продуктов износа) является лучшим и более адекватным термином в рассматриваемой ситуации. Резкая биологическая реакция имеет место в случае контакта с частицами износа любого материала, используемого в артропластике [40], и часто является причиной асептического расшатывания. Термин «асептическое расшатывание» используется для описания убыли кости, окружающей протез в присутствии воспаленной ткани около протеза при отсутствии инфекции.

Частицы износа, имеющиеся около имплантата, в 90 % случаев меньше, чем 1 мкм по величине [19]. Частицы этой величины оказываются наиболее биологически активными [10]. Они стимулируют резорбцию кости на периферии протеза и появление фиброзной ткани, что затем ведет к расшатыванию имплантата. Аккумуляция продуктов износа протеза вокруг сустава по величине превосходит 1×10^{10} на грамм ткани, что приводит к индукции каскада биологических реакций [32]. Биологическая реакция на продукты износа является сложной и затрагивает все клетки, присутствующие в ткани около протеза. По оценке, каждый миллиграмм полиэтилена генерирует $1,3 \times 10^{10}$ частиц [42].

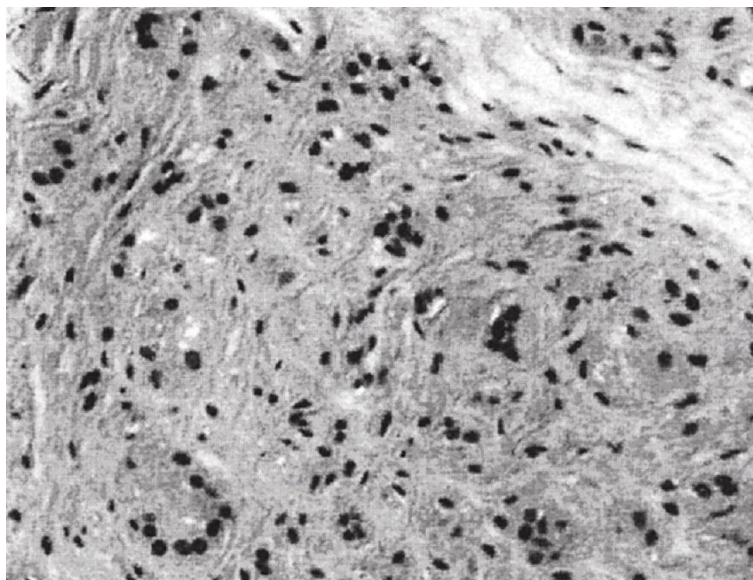


Рис. 3. Микроскопическое исследование окрашивания ткани гематоксилином и эозином для разрушенного протеза при полной замене тазобедренного сустава. Видны макрофаги, содержащие частицы износа полиэтилена, как белые волокна и чешуйки в поляризованном свете (по Т.М. Райту и С.Б. Гудману [49])

3.1. Фиброзная ткань. Ранняя нестабильность имплантата создает потенциальное пространство вокруг протеза, куда может входить соединительная ткань. Составная межклеточная матрица, состоящая из протеогликанов и коллагеновых волокон, начинает заполнять зазор между костью и имплантатом. В хорошо фиксированных имплантатах остеобласты могут изменить эту матрицу в витую кость. Эта слабая витая кость может превратиться в зрелую кость с более крепкими и толстыми ламеллами. В стабильных имплантатах ткань фиброзной прослойки постепенно исчезает и имплантат и кость остаются в прямом контакте.

Если имплантат нестабилен, ткань, подвергающаяся лечению, становится фиброзной. Как известно, микродвижения индуцируют дифференциацию фибробластов на клетки, внедряющие фиброзную ткань в хрящ, или клетки, формирующие кость [3]. Направление дифференциации зависит от величины микродвижения. Если объем движений больше чем 150 мкм, фиброхрящевая ткань образуется вокруг имплантата; если объем меньше чем 20 мкм, то ткань дифференцируется в кость [7], что приводит к остеоинтеграции кости. Любой имплантат, имеющий большое движение, не будет оставаться стабильным [2], так как фиброзная ткань распространяется очень интенсивно и замещает здоровую ткань. Когда область становится фиброзной, соседняя часть кости несет нагрузку. Это ведет к повышенной деформации в этой части, которая в свою очередь становится фиброзной. Фиброзная ткань ослабляет контакт между костью и имплантатом, что может повлиять на асептическое расшатывание. Фиброзная ткань не может выдерживать давление, которое на нее действует [39], и остеоинтеграция между костью и имплантатом отсутствует. Вдобавок продукты износа индуцируют пролиферацию фиброзной ткани. Асептическое расшатывание является результатом действия комбинации механических и биологических факторов.

Гистологический анализ слоя фиброзной ткани показывает ряд макрофагов, фибробластов и некоторых лимфоцитов (рис. 3).

Макрофаг есть разновидность белых кровяных клеток (самые большие имеют диаметр 12-20 мкм), которые образуются из моноцитов. Если моноциты попадают в ткань из крови, они становятся макрофагами и испытывают некоторые изменения. Они растут и увеличивают количество внутриклеточной лизосомы, что позволяет улучшить

фагоцитоз. Главная функция макрофагов – подавить чужеродные вещества. Они работают путем поглощения всего, что они не считают здоровой тканью, включая патогены. Макрофаги производят различные клеточные медиаторы и протеиназу при воспалении.

Фибробласт является часто встречающейся клеткой в соединительной ткани, полученной в мезодерме. Фибробласт выделяет фибриллярный проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, сетчатые и упругие волокна и глюкопротеины, находящиеся во внеклеточном матриксе. Активные фибробласты могут быть отмечены их обильной, грубой эндоплазмической ретикулярной тканью. Неактивные фибробласты, которые также называют фиброцитами, меньше по размеру и имеют веретенообразную форму. Они имеют уменьшенную грубую эндоплазмическую ретикулярную ткань. Износ ткани стимулирует образование фиброцитов и индуцирует митоз фибробластов. В случае асептического расшатывания имплантата был замечен рост фибробластов [40]. Фибробласты могут вызвать рост других клеток.

Лимфоцит (6–8 мкм в диаметре) есть разновидность белых кровяных клеток, участвующих в работе иммунной системы человека. Имеются две обширные категории лимфоцитов, а именно Т-клетки и В-клетки. Лимфоциты играют важную роль в защите организма. В присутствии антигена В-клетки становятся гораздо более метаболически активными и преобразуются в клетки протоплазмы, которые являются большими лимфоцитами с большими ядрами. Они производят антитела. Лимфоциты являются незернистыми лейкоцитами, которые обычно образуют четверть количества белых кровяных клеток, но их объем увеличивается при наличии воспаления.

3.2. Реакция ткани на продукты износа. Когда продукты износа появляются в фиброзной ткани, иммунная система распознает их как антиген (любое вещество, которое стимулирует производство антител и вызывает иммунную реакцию организма). Это вызывает хроническую воспалительную реакцию на чужеродное тело. Иммунная система предназначена для уничтожения биологических антигенов, неусвояемых химических компонентов типа полиэтилена, что создает определенный тип защиты организма.

Клетки, активированные наличием антигенов, высвобождают гистамин. Это многофункциональное химическое соединение, которое индуцирует распространение кровеносных сосудов, оно также вызывает расширение сосудов. Гистамин присоединяется к рецепторам на соседних кровеносных сосудах. Усиленное течение и циркуляция крови и активированные клетки эндотелия в сосудах (увеличенная проницаемость стенок кровеносных сосудов) способствуют интенсивной миграции моноцитов из крови в подверженную опасности ткань. Моноциты аккумулируются в области воспаления. Моноциты циркулируют в периферийной крови до миграции в соответствующую ткань. Они способны вызвать фагоцитоз. В ткани они превращаются в форму взрослой клетки – макрофаги и становятся резидентами в соединительной ткани.

Макрофаги являются ключевыми клетками в биологической реакции на продукты износа (рис. 4). Они фагоцитируют продукты износа. Это запускает каскад воспалительных реакций. Имеется примерно в 25 раз больше макрофагов вокруг расшатанных имплантатов в сравнении с костью, окружающей хорошо фиксированный имплантат [14], так как непрерывный износ требует постоянного притока фагоцитов. В этой ткани может быть более чем 4000 клеток на 1 мм² ткани [4].

3.3. Фагоцитоз. Фагоцитоз есть процесс поглощения и проглатывания чужеродных частиц белыми кровяными клетками (фаго – поедание, цитус – клетка). Фагоцитоз начинается с неспецифического присоединения частиц продуктов износа к

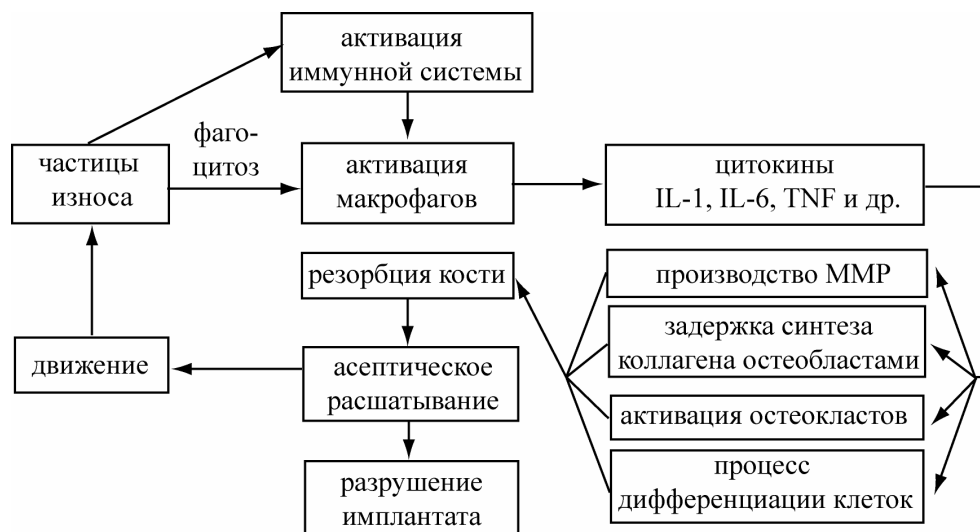


Рис. 4. Биологические реакции на частицы износа от материалов имплантата при артропластике

поверхности клетки. Поверхность макрофага клетки инвагинирует, образуя карман из клеточной мембраны и создавая фагосому. Фагосома сливается с лизосомой, образуя фаголизосому.

Лизосома содержит большое количество различных разлагающихся ферментов – кислотных гидролаз. Лизосомные ферменты эффективно работают при кислотных значениях pH , при pH около 4,8, где многие протеины изменяют свои естественные свойства и становятся более склонными к деградации. Лизосомные ферменты включают деоксирибонуклеазу, рибонуклеазу, протеазы, фосфатазы и липазы – ферменты, которые разлагают большие молекулы на их соответствующие субэлементы. Когда образуется фаголизосома, наблюдается выброс кислорода. Накопленный сахар используется для образования $NADPH$ (никотинамидадениндинуклетидфосфат), который является электронным донором для кислорода. При реакции оксидазы $NADPH$ образуются токсичные и реактивные разновидности кислорода, также как перекись водорода (H_2O_2) и супероксид водорода (O_2^-). Все эти молекулы очень реактивны и вызывают интенсивный химический износ по отношению к фаголизосомам. Лизосомные ферменты и реактивные разновидности кислорода инициируют поглощение органических антигенов, но частицы продуктов износа не могут поглощаться. После активации макрофагов частицы износа удаляются из клетки без каких-либо изменений и могут быть фагоцитированы другими макрофагами. Наличие неразлагающихся частиц приводит к постоянному состоянию активации всех типов клеток, присутствующих в фиброзной ткани.

3.4. Цитокины. Фагоцитоз продуктов износа с помощью макрофагов активирует внутриклеточные сигнальные пути, регулирует активность генов и затем высвобождает многие химические вещества с воспалительным и деградирующим действием, в частности, цитокины. Цитокины (цитус – клетка, кинезия – движение) малы (в диаметре 5-20 кДа), растворимые гликопротеины (сложные протеины, которые содержат молекулы карбогидратов), движутся в межклеточном пространстве. Они часто действуют локально и при очень малых концентрациях (порядка 10^{-12} М). Главной функцией этих молекул является установление связи между клетками иммунной системы, а также между клетками иммунной системы и клетками, относящимися к другим типам тканей. Они могут (подобно гормонам в эндокринной системе) производить локальное действие на другие клетки.

Цитокины действуют как медиаторы воспаления и моделируют функциональную активность клеток и тканей путем присоединения к их специфическому для клетки цитокиновому рецептору. Этот рецептор расположен в клеточной мембране и вызывает начальный сигнальный каскад, который регулирует транскрипцию генов. Цитокины влияют на рост, пролиферацию и активацию клеток, которые участвуют в воспалительной реакции. Они оперируют как сеть [16], в которой каждая компонента управляет и регулирует другую компоненту. Функционирующая сеть цитокинов зависит от многих элементов: величины цитокинов, рецепторов и вида существующих клеток. Сетевой эффект цитокинов основан на взаимодействии между ними. Наиболее важные черты взаимодействия следующие: чрезмерность, плеiotропия, синергизм и антагонизм. Избыточность есть способность различных цитокинов индуцировать одинаковый отклик на клетке-мишени. Плеiotропия охватывает множество биологических воздействий. Один и тот же цитокин может вызвать различные эффекты в различных ситуациях [27]. Синергизм есть интенсифицированный ответ двух цитокинов, который больше, чем сумма их индивидуальных эффектов. Антагонизм есть способность некоторых цитокинов уничтожать эффект от других цитокинов.

Большая группа цитокинов может быть разделена на пять подгрупп: интерлейкины, хемокины, факторы некроза опухоли (*TNF*), интерфероны и гематопозитические цитокины.

Интерлейкины есть общий термин для группы структурно и функционально различных растворимых протеинов, они вовлечены в процессы активации клеток, дифференциации клеток, пролиферации, взаимодействия клеток.

Хемокины определяют подгруппу цитокинов с различной ролью при хемотаксисе (передвижении клеток по градиенту концентрации химических стимулов) и воспалении. Хемокины являются специфическими трофическими молекулами, где сигнальные различные клетки двигаются в конкретном направлении. Клетки направляют их движение в соответствии с градиентом концентрации хемокинов.

Семейство факторов некроза опухоли (*TNF*) ограничивает развитие опухоли и очень важно при воспалении.

Интерфероны являются протеинами, которые проявляют неспецифическую по отношению к вирусам антивирусную активность. Этот неспецифический процесс иммунного ответа направляется в основном моноцитами / макрофагами. Интерфероны синтезируются инфицированными вирусами клетками и защищают другие неинфицированные, но чувствительные к вирусам клетки против заражения в течение некоторого времени. Антивирусная активность требует нового синтеза рибонуклеиновой кислоты и протеинов и не наблюдается в присутствии соответствующей рибонуклеиновой кислоты и ингибиторов синтеза протеинов. Кроме их антивирусной активности интерфероны также вовлекают в антипролиферативную и иммуномодулирующую деятельность и влияют на метаболизм, рост и дифференциацию в клетках с помощью многих различных способов.

Гематопозитические цитокины действуют на клетки в гематопозитической системе (гематопоз используется для описания образования крови).

Макрофаги и другие клетки, имеющиеся в фиброзной ткани, производят множество цитокинов, которые являются наиболее важными медиаторами, производимыми мембраной синовиального типа. Цитокины могут быть разделены на связанные с первичным воспалением (вызывают резорбцию кости) и противовоспалительные (связаны с образованием кости). Производство первичных воспалительных цитокинов наиболее интенсивно вокруг поврежденных имплантатов. Производство противовоспалительных цитокинов недостаточно, чтобы противостоять дисбалансу. Равновесие в перестройке кости нарушается, и хронический

воспалительный процесс может быть замечен. Наиболее важные первичные воспалительные цитокины при разрушении имплантатов – интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и факторы роста опухоли (*TNF*) [29]. Эти цитокины вызывают резорбцию кости непосредственно и косвенно через синтез других цитокинов, которые влияют на этот процесс.

3.5. Цитокины, наиболее важные в биологической реакции на продукты износа

Интерлейкин-1 (IL-1). Интерлейкин-1 имеет много функций: он действует на многие различные клетки. IL-1 выделяется рядом клеток, включая макрофаги, моноциты и дендритные клетки. Имеется два различных типа: IL-1 α и IL-1 β , IL-1 α связан с мембраной клеток и действует через клеточный контакт. IL-1 β есть прототипический первичный воспалительный цитокин [30].

Синтез интерлейкина IL-1 может быть индуцирован другими цитокинами, включая фактор некроза опухоли (*TNF*), а именно, *TNF*- α , интерферон (*IFN*) и также бактериальными эндотоксинами, вирусами и другими антигенами.

Интерлейкин IL-1 влияет почти на каждый тип клеток в организме, имеет широкий диапазон биологических и физиологических эффектов, включая повышение температуры, синтез простагландинов (например, фибробласты, мышечные и эндотелиальные клетки), активацию Т-лимфоцитов, производство интерлейкина-2 и других цитокинов. Это также способствует созреванию и клональному развитию В-клеток. IL-1 есть один из наиболее важных медиаторов воспалительных реакций [8]. Многие исследователи связывают интерлейкин IL-1 с перестройкой костной ткани. Этот интерлейкин стимулирует резорбцию остеокластической кости путем увеличения действующих остеокластов [9]. Он увеличивает выживаемость остеокластов путем блокирования апоптоза [12]. Интерлейкин IL-1 может также стимулировать зрелые остеокласты неявно, через другие клетки [16]. Производство интерлейкинов IL-1 α в ткани около расшатанных имплантатов позитивно связано с остеолизом вокруг них [37]. Интерлейкин IL-1 также стимулирует заживление ран. Эта деятельность, по-видимому, включает воздействие на образование сосудов и стимулирует пролиферацию фибробластов. Интерлейкин IL-1 может также индуцировать активность матриксных металлопротеиназ [15], что может вызвать деградацию внеклеточного матрикса и способствовать миграции моноцитов. Интерлейкин IL-1 стимулирует активность коллагеназы и желатиназы. Интерлейкин IL-1 также имеет тормозящее влияние на функцию остеобластов. Полупериод циркуляции интерлейкин IL-1 составляет 6 минут.

Интерлейкин IL-6 (IL-6). Многие различные типы клеток производят интерлейкин-6. Главные источники IL-6 стимулируются моноцитами, фибробластами, остеокластами и эндотелиальными клетками. Макрофаги, лимфоциты (Т и В), гранулоциты, клетки гладких мышц. Эозинофилы, хондроциты и остеобласты также производят IL-6 после стимуляции. Интерлейкин-6 может рассматриваться как прототипический плеiotропный цитокин [6]. IL-6 имеет перекрывающиеся функции с IL-1 и *TNF*.

В фибробластах синтез IL-6 возбуждается интерфероном- β , фактором некроза опухоли- α и вирусными инфекциями. IL-1 влияет на остеобласты для образования IL-6. Это, в свою очередь, при высокой концентрации, активирует зрелые остеобласты, в малых концентрациях индуцирует образование остеобластов [41]. IL-6 действует на лимфоциты β , стимулируя их дифференциацию в клетки плазмы и секрецию антител. Этот цитокин всегда может быть найден при увеличении концентрации в местах воспаления и, по-видимому, очень важен в регулировании воспаления. Он подавляет

производство фактора некроза опухоли (*TNF*). IL-6 влияет на интенсивность производства MMP (матриксных металлопротеиназ) [17]. Он описывается как первичная воспалительная или как противовоспалительная молекула [6]. Ген IL-6 непосредственно регулируется половым стероидом (эстроген и андроген защищают скелет, так как они подавляют производство IL-6 и таким путем деградацию кости [20]).

TNF. Фактор некроза опухоли (*TNF*) производится многими нормальными (макрофаги, моноциты, нейтрофилы, Т-клетки) и опухолевыми клетками в ответ на большое множество стимулов, включая вирусы, бактерии, паразиты, цитокины и чужеродные антигены. Производство *TNF* стимулирует IL-1. *TNF* влияют на рост, дифференциацию и многие функции здоровых и опухолевых клеток.

TNF-α есть фактор роста для нормальных диплоидных фибробластов человека и имеет некротизирующее влияние на цепочки опухолевых клеток. *TNF* есть чрезвычайно плеiotрофический цитокин из-за распространенности его рецепторов и благодаря его способности активировать многие сигнальные траектории трансдукции и индуцировать или подавлять активность широкого класса генов. *TNF* есть первичный воспалительный цитокин, который создает быструю форму защиты «хозяина» против инфекции, но губителен при излишнем количестве. *TNF* индуцирует синтез цитокина IL-1 и простагландина E2. Он также стимулирует фагоцитоз и синтез дисмутаза супероксида в макрофагах. *TNF* стимулирует дифференциацию остеокластов, но не их активацию [44]. Было показано, что добавление антитела анти – *TNF* было способно препятствовать резорбции кости с помощью надосадочной жидкости из микрофогов, стимулированных частицами [1]. *TNF* управляет перестройкой кости. Он производится остеобластами под влиянием цитокина IL-1. *TNF* – это один из наиболее важных цитокинов, включенных в остеолит благодаря частицам износа [11].

Полувремя *TNF* меньше 20 минут [30]. Это время достаточно, чтобы вызвать выраженные метаболические изменения и активировать медиатор дистально в каскаде цитокинов.

Каждый цитокин не может рассматриваться изолированно, но должен рассматриваться как часть большой хорошо работающей сети взаимодействующих медиаторов.

3.6. Роль цитокинов в резорбции кости. Цитокины, выделенные в основном макрофагами и другими клетками, существующими в фиброзной ткани после контакта с частицами износа, могут стимулировать резорбцию кости (растворение минеральной фазы и матриксная деградация) с помощью многих мод, прямым или непрямым способом. Наиболее важные из них: индукция синтеза матриксной металлопротеиназы, торможение образования новой кости, активация остеокластов и дифференциация остеокластов.

3.6.1. Матриксные металлопротеиназы. Матриксные металлопротеиназы (MMP) являются семейством эндопептидаз, зависящих от цинка и кальция. Они включены в перестройку, заживление ран, воспаление и другие процессы в физиологических и патологических соединительных тканях. MMP способны разрушить любую межклеточную матриксную компоненту [44]. В этом семействе у человека имеется 23 известных элемента [24]. Матриксные металлопротеиназы могут быть разделены на 4 подгруппы: коллагеназы (MMP-1, MMP-8, MMP-13 и MMP-18), желатиназы (MMP-2 и MMP-9), стромелизины (MMP-3 и MMP-10) и мембранного типа металлопротеиназы (MMP-14-17) [22].

MMP секретируются как зимогены (прометаллопротеиназы), которые активируются множеством протеиназ. Их активность регулируется на многих уровнях,

таких как активность проферментов и торможение активных ферментов с помощью TIMP (тканевый ингибитор металлопротеиназ; TIMP-1, -2, -3, -4).

Многие воспалительные цитокины вызывают интенсификацию производства ММР. Было показано, что частицы износа ортопедических биоматериалов индуцируют освобождение матриксных металлопротеиназ с помощью активированных макрофагов [25]. ММР показывают первые знаки воспалительной реакции на частице износа [38]. Эти ферменты включены в резорбцию кости. Остеобласты и остеокласты также производят ММР-13 (коллагеназа 3), ММР-2 и ММР-9 (желатиназа А и В) [18, 31]. Эти ферменты (особенно коллагеназы) ответственны за деградацию соединительной ткани и неминерализованного слоя остеоида, покрывающего поверхность кости. Этот процесс экспонирует минерализованную кость для остеокластов. Дисбаланс между уровнем ММР (перепроизводство в ответ на воспалительные цитокины) и их ингибиторами есть одна из наиболее важных причин общего разрушения сустава. Деградация костного матрикса без компенсационного увеличения в синтезе матрикса кости приводит к потере массы кости.

3.6.2. Торможение образования новой кости. Первичный воспалительный цитокин может тормозить образование новой кости благодаря влиянию на остеобласты. Наиболее важная функция остеобластов есть синтез и секреция органического матрикса кости, включая коллагена типа I (протеин, который содержит 90 % костного матрикса). Воздействие на остеобласты со стороны $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$, а также других цитокинов приводит к подавленной пролиферации остеобластов [46], подавленной активности проколлагена mRNA и далее может привести к уменьшению синтеза коллагена I типа [23], что критично для образования остеоида. Частицы износа могут непосредственно влиять и на остеобласты. Поверхность остеобластов взаимодействует с частицами износа, что тоже ведет к ограниченному синтезу проколлагена [33]. Равновесие между образованием новой кости и деструкцией кости нестационарно. Затем процесс резорбции кости более интенсивен, что приводит к освобождению иона Ca^{+2} из кости, и в итоге масса кости убывает. Остеобласты не могут компенсировать убыль кости.

3.6.3. Прямое влияние на остеокласты. Остеокласт является сильно специализированной, многоядерной (3 – 20 ядер), большой по величине (20 – 100 мкм в диаметре) клеткой, которая ответственна за резорбцию кости. Остеокласты образуются путем слияния производимых из костного мозга моноядерных предшественников фагицитов.

Многие цитокины, выделенные в виде реакции на частицы износа, стимулируют выживаемость остеокластов, предотвращают апоптоз остеокластов [12] и также вызывают их активизацию. Интерлейкин $IL-1$ действует на остеокласты непосредственно через их $IL-1$ рецепторы и регулирует их функцию без других основных клеток [12]. Цитокины могут также активировать остеобласты, чтобы стимулировать остеокласты.

Остеокласты, как показано, способны поглощать частицы, что приводит к их активации [48]. Они также способны производить кислотное субостеокластическое пространство. При низких значениях pH гидроксиапатит кости $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ растворяется и происходит потеря костной массы.

3.6.4. Дифференциация остеокластов. Активированные макрофаги высвобождают цитокины, которые ответственны за вовлечение предшественников остеокластов и их дальнейшую дифференциацию в зрелые остеокласты, способные к резорбции кости. Макрофаги, связанные с частицами износа, также имеют свойство дифференцироваться в многоядерные клетки, в клетки типа остеокластов, которые могут вызывать интенсивную резорбцию кости [28, 34, 35]. Исследования *in vivo*

показали, что число остеокластов увеличивается (в 20 раз более) в ткани вокруг расшатанного имплантата, в сравнении с поверхностью кости в хорошо фиксированном имплантате [14].

4. Обсуждение

Поверхностное взаимодействие частиц износа, прямой их фагоцитоз и не прямое индуцирование цитокинов влияет на массу кости отрицательно. Остеолиз есть следствие реакции клеток на частицы износа. Остеолиз на поверхности кости – имплантат вызывает потерю опоры имплантата и при циклическом нагружении ведет к асептическому расшатыванию. В этом случае пациент нуждается в хирургическом лечении: повторной артропластике с удалением расшатанного протеза и реимплантацией нового протеза. Результаты повторной артропластики никогда не могут быть такими же успешными, как первичная артропластика. Кость, в которую вставлен новый имплантат, не имеет достаточно сосудов, имеет много фиброзной рубцовой ткани и также может содержать остаточные чужеродные частицы (остаточные частицы износа), так что она существенно ослаблена. Поэтому очень важно ограничить возможность расшатывания первичного имплантата. Износ полиэтилена и в результате остеолиз до сих пор остается серьезной проблемой для всех пациентов, кто имел полную замену сустава. При наличии остеолиза, по-видимому, у хирурга нет иного выбора, как сделать повторную операцию артропластики.

Чтобы предотвратить образование частиц полиэтилена, многое уже сделано и еще много необходимо сделать. Были предприняты усилия уменьшить влияние процесса износа путем изменения геометрии имплантатов (т.е. используя малую бедренную головку, соответствующую толщину полиэтилена). Разрабатываются новые методы образования поперечных связей и стерилизации, чтобы улучшить сопротивление износа полиэтилена. Кроме того, для уменьшения окисления полиэтилена используются обработка отжигом и антиоксидант (например, витамин Е). Наконец, для уменьшения износа начинают использовать соединение не полиэтилена (т.е. металл-металл или керамика-керамика), и это обнаруживает большой потенциал. Несмотря на телеологические усилия, частицы износа не могут быть постоянно исключены. Ясное понимание каскада цитокинов, которые играют важную роль в асептическом расшатывании под действием частиц износа, может дать информацию о том, как мы должны изменить рассматриваемый процесс с использованием фармакологических методов. Однако доклиническое тестирование любого нового материала для замены сустава должно также включать анализ характеристик частиц износа и их биологической реактивности.

Благодарность

Авторы благодарны за поддержку Министерства науки и информационных технологий (Польша) согласно гранту N 4 T 11 F 003 25.

Список литературы

1. Role of tumor necrosis factor in particulate induced bone resorption / S.M. Alang, M. Purdon, S.M. Horowitz // J. Orthop. Res. – 1996. – V. 14. – P. 30-35.

2. Intermittent micromotion inhibits bone ingrowth / P. Aspenberg, S. Goodman, S. Toksvig-Larsen, L. Ryd, T. Albrektsson // *Acta Orthop. Scand.* – 1992. – V. 63. – P. 141-145.
3. The pathology of joint replacement / N.A. Athanasou // *Curr. Diagnostic Pathology.* – 2002. – V. 8. – P. 26-32.
4. Bone-membrane interface in aseptic loosening of total joint arthroplasties / R.M. Atkins, V.G. Langkamer, M.J. Perry, C.J. Elson, M.P. Collins // *J. Arthroplasty.* – 1997. – V. 12. – P. 461-464.
5. A study of the wear resistance of three types of clinically applied UHMWPE for total replacement hip prostheses / P.S. Barbour, M.H. Stone, J. Fisher // *Biomaterials.* – 1999. – V. 20. – P. 2101-2106.
6. Interleukin-6: Insights into novel biology / B.E. Barton // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – V. 85(1). – P. 16-20.
7. Numerical model of the fibrous tissue formation around implants / P. Buchler, D.P. Pioletti, L.R. Rakotomanana // *EORS, 12th Annual Meeting*, 2002.
8. Interleukin-1 / C.A. Dinarello // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 1997. – V. 8. – P. 253-265.
9. An interleukin-1-like factor stimulates bone resorption in vitro / M. Gowen, D.D. Wood, E.J. Ihrle, M.K.B. McGuire, R.G.G. Russell // *Nature.* – 1983. – V. 306. – P. 378-380.
10. Polyethylene particles of a “critical size” are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro / T.R. Green, J. Fisher, M. Stone, B.M. Wroblewski, E. Ingham // *Biomaterials.* – 1998. – V. 19. – P. 2297-2302.
11. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement / E. Ingham, J. Fisher // *Biomaterials.* – 2005. – V. 26. – P. 1271-1286.
12. Activation of NF-kappaB is involved in the survival of osteoclasts promoted by Interleukin-1 / E. Jimi, I. Nakamura, T. Ikebe, S. Akiyama, N. Takahashi, T. Suda // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 8799-8805.
13. Cement disease / L.C. Jones, D.S. Hungerford // *Clin. Orthop.* – 1987. – V. 225. – P. 192-206.
14. Bone formation and bone resorption in failed total joint arthroplasties: histomorphometric analysis with histochemical and immunohistochemical technique / Y. Kadoya, P.A. Revell, N. Al-Saffar, A. Kobayashi, G. Scott, M.A. Freeman // *J. Orthop. Res.* – 1996. – V. 14. – P. 473-482.
15. IL-1 α -induced production of metalloproteinases by synovial cells depends on gap junction conductance / O.V. Kolomytkin, A.A. Marino, D.D. Waddell, J.M. Mathis, R.E. Wolf, K.K. Sadasivan, J.A. Albright // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – V. 282. – P. C1254-C1260.
16. Molecular biology. Cytokines in aseptic loosening of total hip replacement / Y.T. Konttinen, J.-W. Xu, H. Patiala, S. Imai, V. Waris, T.-F. Li, S.B. Goodman, L. Nordsletten, S. Santavirta // *Curr. Orthopedics.* – 1997. – V.11. – P. 40-47.
17. Regulation of Matrix Metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by Interleukin-1 and Interleukin-6 in Mouse Calvaria: Association of MMP Induction with Bone Resorption / K. Kusano, C. Miyaura, M. Inada, T. Tamura, A. Ito, H. Nagase, K. Kamoi, T. Suda // *Endocrinology.* – 1998. – V. 139. – P. 1338-1345.
18. Production of both 92- and 72-kDa gelatinases by bone cells / J.A. Lorenzo, C.C. Pilbeam, J.F. Kalinowski, M.S. Hibbs // *Matrix.* – 1992. – V. 12. – P. 282-290.
19. Isolation and characterization of wear particles generated in patients who have had failure of a hip arthroplasty without cement / W.J. Maloney, R.L. Smith, T.P. Schmalzried, J. Chiba, D. Huene, H. Rubash // *J. Bone Jt. Surg.* – 1995. – V. 77. – P. 1301-1310.
20. Role of cytokine in bone resorption / S.C. Manolagas // *Bone.* – 1995. – V. 17. – P. 635-675.
21. Migration of polyethylene particles around nonloosened cemented femoral components from a total hip arthroplasty-an autopsy study / P. Massin, D. Chappard, B. Flautre, P. Hardouin // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2004. – V. 69B. – P. 205-215.
22. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression / A. Mauviel // *J. Cell Biochem.* – 1993. – V. 53. – P. 288-295.
23. Differential cytokine regulation of type I and type VII collagen gene expression in cultured human dermal fibroblasts / A. Mauviel, J.-C. Lapiere, C. Halcin, C.H. Evans, J. Uitto // *J. Bio. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 25-28.
24. Matrix metalloproteinases / H. Nagase, J.F. Woessner // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 21491-21494.
25. Induction of matrix metalloproteinase expression in human macrophages by orthopedic particulate debris in vitro / Y. Nakashima, D.H. Sun, W.J. Maloney, S.B. Goodman, D.J. Schurman, R.L. Smith // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 1998. – V. 80. – P. 694-700.
26. Analysis of retrieved alumina ceramic components from Mittelmeier total hip prostheses / J.E. Nevelos, E. Ingham, C. Doyle, J. Fisher, A.B. Nevelos // *Biomaterials.* – 1999. – V. 20. – P. 1833-1840.
27. Cytokine pleiotropy and redundancy: a view from the receptor / N.A. Nicola // *Stem Cells.* – 1994. – 12 Suppl. 1 – P. 3-12.

28. Arthroplasty implant biomaterial particle-associated macrophages differentiate into osteoclastic bone-resorbing cells / R. Pandey, J. Quinn, C. Joyner, J.T. Triffitt, N.A. Athanasou // *Ann. Rheum. Dis.* – 1996. – V. 55. – P. 388-395.
29. Osteolytic properties of the synovial-like tissue from aseptically failed joint prostheses / M.J. Perry, F.M. Ponsford, F.Y. Mortuza, I.D. Learmonth, R.M. Atkins, C.J. Elson // *Br. J. Rheum.* – 1996. – V. 35. – P. 943-950.
30. Cytokine in orthopedic practice: a review / R. Raman, H.C. Pape, P.V. Giannoudis // *Current Orthopedics.* – 2003. – V. 17. – P. 378-385.
31. High expression of 92-kDa type IV collagenase (gelatinase B) in the osteoclast lineage during mouse development / P. Reponen, C. Sahlberg, C. Muhnaut, I. Thesleff, K. Tryggvason // *J. Cell. Biol.* – 1994. – V. 124. – P. 1091-1102.
32. Biological reaction to debris in relation to joint prosthesis / P.A. Revell, N. Al-Saffar, A. Kobayashi // *Proc. Inst. Mech. Eng. (H) J. Eng. Med.* – 1997. – V. 211. – P. 187-197.
33. Down-regulation of procollagen alpha1[I] messenger RNA by titanium particles correlates with nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and increased rel A and NF-kappaB1 binding to the collagen promoter / K.A. Roebuck, C. Vermes, L.R. Carpenter, E.A. Fritz, R. Narayanan, T.T. Glant // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – V. 16. – P. 501-510.
34. Osteoclastic differentiation by mononuclear phagocytes containing biomaterial particles / A.S. Sabokbar, R. Pandey, J.M.W. Quinn, N.A. Athanasou // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 1998. – V. 117. – P. 136-140.
35. Human arthroplasty derived macrophages differentiate into osteoclastic bone resorbing cells / A.S. Sabokbar, Y. Fujikawa, S. Neal, D. Murray, N.A. Athanasou // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – V. 56. – P. 414-420.
36. The counterface, surface smoothness, tolerances, and coatings in total joint prostheses / S.S. Santavirta, R. Lappalainen, P. Pekko, A. Anttila, Y.T. Konttinen // *Clin. Orthop.* – 1999. – V. 369. – P. 92-102.
37. Short communication. Cytokine and osteolysis around total hip prostheses / S. Stea, M. Visentin, D. Granchi, G. Ciapetti, M.E. Donati, A. Sudanese, C. Zanotti, A. Toni // *Cytokine.* – 2000. – V. 12. – P. 1575-1579.
38. Effects of high-impact mechanical loading on synovial cell cultures / I. Sun, Y. Liu, S.M. Tanaka, C.W. Lee, H.B. Sun, H. Yokota // *J. Sport Science and Medicine.* – 2004. – V. 3. – P. 37-43.
39. Effect of submicron polyethylene particles on an osseointegrated implant / M. Sundfeldt, M. Widmark, C.B. Johansson, P. Campbell, L.V. Carlsson // *Acta Orthop. Scand.* – 2002. – V. 73. – P. 416-424.
40. Bone-implant interface biology foreign body reaction and periprosthetic osteolysis in artificial hip joints / M. Takagi // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2001. – V. 41. – P. 81-87.
41. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 / T. Tamura, N. Udagawa, N. Takahashi, C. Miyaura, S. Tanaka, Y. Yamada, Y. Koishihara, Y. Ohsugi, K. Kumaki, T. Taga, T. Kishimoto, T. Suda // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – V. 90. – P. 11924-11928.
42. Quantitative analysis of UHMWPE wear debris isolated from the periprosthetic femoral tissue from a series of Charnley total hip arthroplasties / J.L. Tipper, E. Ingham, J.L. Hailey, A.A. Besong, B.M. Wroblewski, M.H. Stone, J. Fisher // *Bio-Med. Mater. Eng.* – 2002. – V. 12. – P. 189-201.
43. In vitro reaction to orthopaedic biomaterials by macrophages and lymphocytes isolated from patients undergoing revision surgery / M.C.D. Trindade, M. Lind, D. Sun, D.J. Schurman, S.B. Goodman, R.L. Smith // *Biomaterials.* – 2001. – V. 22. – P. 253-259.
44. The mechanism of osteoclast differentiation from macrophages: possible roles of T lymphocytes in osteoclastogenesis / N. Udagawa // *J. Bone Miner. Metab.* – 2003. – V. 21. – P. 337-343.
45. The evolution of total hip replacement, noncemented total hip replacement / H.K. Unthoff // *International Symposium, Tubingen.* – 1990. – P. 4-6.
46. The potential role of the osteoblast in the development of periprosthetic osteolysis. Review of in vitro osteoblast response to wear debris, corrosion products, and cytokines and growth factors / C. Vermes, T.T. Glant, N.J. Hallab, E.A. Fritz, K.A. Roebuck, J.J. Jacobs // *J. Arthrop.* – 2001. – V. 16, Suppl. 1. – P. 95-100.
47. Even a thin layer of soft tissue may compromise the primary stability of cementless hip stems / M. Viceconti, L. Monti, R. Muccini, M. Bernakiewicz, A. Toni // *Clinical Biomechanics.* – 2001. – V. 16. – P. 765-775.
48. Biomaterial particle phagocytosis by bone-resorbing osteoclasts / W. Wang, D.J.P. Ferguson, J.M.W. Quinn, A.H. Simpson, N.A. Athanasou // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 1997. – V. 79. – P. 849-856.
49. Implant Wear in Total Joint Replacement: Clinical and Biologic Issues, Materials and Design Considerations Symposium. T.M. Wright, S.B. Goodman (eds.). American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, IL. 2001.

INFLUENCE OF WEAR DEBRIS ON BEHAVIOUR AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF BONE-IMPLANT INTERFACE

M. Figurska, W. Świążkowski, J.J. Telega (Warsaw, Poland)

The aim of this paper is to describe the effects of wear particles, generated during articulation of the bearing surfaces of the total joint prosthesis on bone-implant interface. Submicron particles migrate into effective joint space and stimulate cells present in the fibrous tissue to release molecular signal. Cytokines activate the osteoclasts and in consequence bone loss may result. It weakens the bone-implant fixation and may cause aseptic loosening of the prosthesis.

Key words: wear debris, bone–implant interface, total joint replacemtnt.

Получено 02 марта 2005