

Квантово-химический анализ процесса сращивания костной ткани и импланта

А.М. Стебеньков¹, Е.В. Борознина², Н.А. Стебенькова³

¹ *Волгоградский государственный медицинский университет*

² *Волгоградский государственный университет*

³ *Волгоградский государственный технический университет*

Аннотация: В работе предложена молекулярная модель микропористой структуры гидроксиапатита с замещением одного из атомов фосфора атомом кремния. Произведен квантово-химический расчёт полной энергии данной системы, определено зарядовое распределение, установлен наиболее энергетически выгодное положение для присоединения неколлагенного белка, найдена колебательная мода связи неколлагенного белка-гидроксиапатит. Даны методические рекомендации использования лазерного излучения для улучшения сращивания системы «костная ткань-имплант».

Ключевые слова: гидроксиапатит, тропоколлаген, имплант, квантово-химический анализ, молекулярная модель, спектр одноэлектронных состояний, колебательная мода.

1. Введение.

Сегодня под понятием биотехнических исследований понимается широкий круг методов и моделей из различных отраслей современной науки и техники.

Вообще говоря, любой процесс, идущий в живом организме, можно смоделировать с помощью аппарата квантовой механики. На наш взгляд — это весьма перспективное направление доклинических исследований, способное существенно уменьшить количество реальных, как правило, дорогостоящих экспериментов. Известно, что из 10000 новых препаратов к доклиническим исследованиям допускают в среднем 250, и только 5 из них отбирают для проведения клинических исследований.

Целью настоящего исследования является рассмотрение возможности применения квантовомеханических методов для разработки технологии эффективной остеоинтеграции при костно – имплантном взаимодействии.

Одним из главных факторов, существенно влияющих на приживание имплантов, является качество их поверхности, которая соприкасается непосредственно с клетками костной ткани, то есть погруженной в кость части импланта. Весь опыт применения имплантов, а также многочисленные

исследования подтверждают, что нанесение покрытия на имплант обладающих высокой биосовместимостью значительно повышает степень их приживаемости, так как контакт костной ткани с поверхностью импланта происходит более тесно [1]. Поэтому были разработаны различные технологии изменения свойств поверхности путём нанесения покрытий на импланты, придающими им шероховатость и пористость для повышения остеоинтеграции.

Такая обработка поверхности импланта является заключительной процедурой в его производстве. На данный момент не существует технологии способной подобрать для каждого пациента частоту лазерного излучения для обработки поверхности импланта, что значительно повлияло бы на процесс приживаемости костной ткани и импланта.

Актуальность данной работы заключается в том, что, несмотря на развитие технологий нанесения биосовместимых покрытий на импланты, осталась проблема приживаемости имплантов с костной тканью. С помощью нашей технологии появится возможность снизить риск отторжения импланта, путём подбора для каждого пациента частоты лазерного излучения для обработки поверхности импланта [2,3].

Для того чтобы имплант лучше прижился его покрывают специальным напылением которое обладает высокой биосовместимостью с костной тканью человека. У каждого человека как мы знаем состав кости различен и для того, чтобы покрытие соответствовало составу костной ткани человека, нужно наносить покрытие при помощи лазера которому задаётся определённая частота воздействия при нанесении покрытия на имплант. Именно для этого и целесообразно разработать технология, благодаря которой на компьютере можно будет смоделировать покрытие импланта, которое будет состоять из нужных компонентов, и подобрать для каждого пациента частоту лазерного излучения для обработки поверхности импланта,

что и будет способствовать высокой биосовместимости костной ткани и импланта, и снизит риск его отторжения.

2. Квантово-химические исследования модифицированного гидроксиапатита и неколлагенового белка

Костная ткань выполняет множество функций, таких как опорная, запасаящая и т.д. Остеоны, являющиеся главной «строительной» единицей костной ткани, имеют вид цилиндров диаметром 0.1-0.5 мм и длиной доходят до нескольких сантиметров, состоят из 3-25 костных пластинок, расположенных концентрически вокруг гаверсова канала. Надкостница покрывает поверхность кости и прочно прикрепляется к ней большими пучками коллагеновых волокон, которые проникают и вплетаются в слой внешних общих пластинок кости. Функция этих волокон придать тканям прочность на растяжение. Коллагены, обеспечивающие механическую прочность костной ткани, являются наиболее распространенными белками в организме человека, в сумме 30 % от общего количества [4]. Молекулы коллагена состоят из трех скрученных спирально полипептидных нитей, и способны собираться в фибриллы, диаметром 0.1-2 мкм.

Биоактивный гидроксиапатит на сегодняшний день является, пожалуй, одним из лучших материалов, подходящих для имплантации. Будучи основным компонентом костной ткани человеческого скелета, ГАП уже нашёл широкое применение в ортопедии, травматологии, восстановительной хирургии, стоматологии и косметологии в виде прочных керамических заготовок, которые могут выполняться как в произвольной форме, так и в форме больших фрагментов кости; гранул, позволяющих заполнять костные полости и дефекты; мелкодисперсных порошков, служащих наполнителями в пастах и пломбирочных материалах, и гелей с высоким содержанием активного аморфного ГАП. В ранних исследованиях было доказано, что частичное замещение некоторых атомов фосфора на

атомы кремния способны улучшить прочностные характеристики ГАП, а следовательно и изготовленного из него импланта, поэтому нами изучался кластер ГАП, модифицированный атомом кремния.

Первым этапом исследования стало построение расширенной элементарной ячейки ГАП, в котором один атом фосфора замещался атомом кремния и расчет полной энергии такой структуры. На рисунке представлен фрагмент ГАП-Si. Представленный кластер содержит 10 атомов кальция, 5 атомов фосфора, 1 атом кремния, две гидроксогруппы OH, и 24 атома кислорода, на основе структурной формулы Si-ГАП $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ($0 \leq x \leq 2$), где x в данном случае – количество атомов кремния [5–7]. При этом числами 1-6 обозначены места присоединения впоследствии молекулы неколлагенового белка.

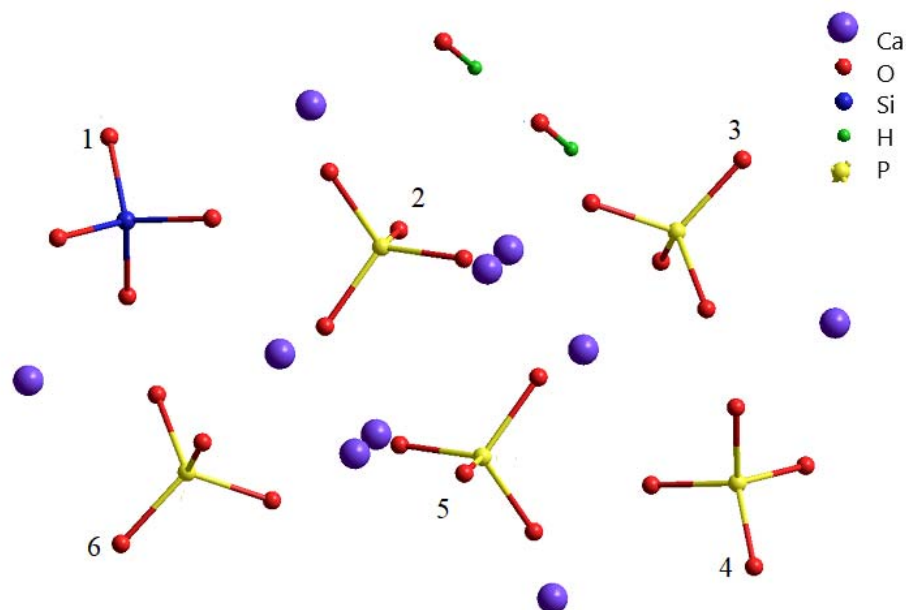


Рис. 1. – Молекулярная модель гидроксиапатита, модифицированного кремнием

В результате расчетов [8] нами было установлено зарядовое распределение на атомах структуры ГАП-Si и полная энергия системы (табл.1).

Таблица № 1

Зарядовое распределение на атомах

Атом	Значения заряда, отн.ед	Средние значения заряда, отн.ед	Атом	Значения заряда, отн. ед	Средние значения заряда, отн. ед		
Кислород, связанный с атомами фосфора	-0,826	-0,838	Кислород, связанный с атомом кремния	-0,389	-0,484		
	-0,943			-0,408			
	-0,823			-0,531			
	-0,856			-0,608			
	-0,951		Кислород, связанный с атомами водорода	-0,530	-0,579		
	-0,847			-0,629			
	-0,859			Кальций		0,552	0,684
	-0,821					0,814	
	-0,629					0,840	
	-0,786		0,878				
	-0,770		0,457				
	-0,590		0,408				
	-0,918		0,844				
	-0,923		0,812				
	-0,944		0,556	Кремний	1,201	1,201	
	-0,844		0,781		Водород		0,116
	-0,794						
	-0,881						
	-0,869						
-0,877							

Из таблицы видно, что кислород во всех случаях имеет отрицательный относительный заряд, что говорит о его большей электроотрицательности по сравнению с атомами P, H, Si. В самом деле, рассматривая соединения PO_4 , SiO_4 , OH, кислороду в силу своей конфигурации энергетически выгоднее «оттянуть» на себя электронную плотность атомов P, Si и H. Отрицательное значение полной энергии данной системы, как и химически адекватное перераспределение электронной плотности атомов ГАП-Si, свидетельствует о том, что данную структурную модель ГАП-Si можно использовать для дальнейших расчетов.

Модель неколлагенового белка была построена на основании известных молекулярных параметров, освещённых в источнике [9], структура содержит 3 атома углерода, 3 атома кислорода, 1 атом азота, 6 атомов водорода, как представлено на рисунке 2.

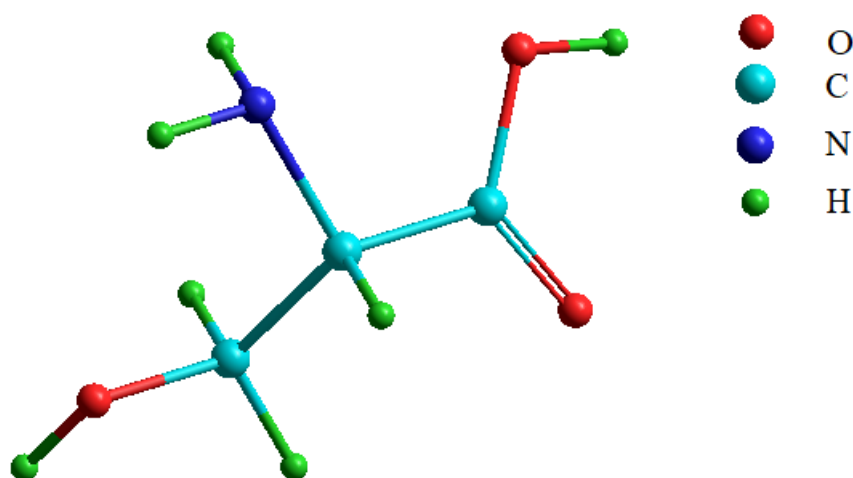


Рис. 2. Молекулярная модель неколлагенового белка

Аналогичным образом была произведена оценка физической адекватности созданной модели данной структуры, найдены полная энергия системы и распределение электронной плотности на атомах (таблица 2).

Таблица № 2

Заряды атомов характерного элемента неколлагенового белка

Атом	Значения заряда, отн.ед	Средние значения заряда, отн.ед	Атом	Значения заряда, отн. ед	Средние значения заряда, отн. ед
Углерод	0,331	0,177	Кислород	-0,370	-0,321
	0,077			-0,333	
	0,122			-0,259	
Водород, связанный с углеродом	-0,006	0,028	Азот	-0,282	-0,282
	0,073			Водород, связанный с азотом	
	0,017		0,125		

Далее нами был изучен процесс присоединения молекулы неколлагенового белка к Si-ГАП. Для того, чтобы установить наиболее выгодное положение неколлагенового белка относительно гидроксиапатита, мы рассмотрели 6 химически неэквивалентных положения для неколлагеновый белок. Неколлагеновый белок присоединялся атомом углерода к атомам кислорода в позициях, представленных на рисунке 1 обозначенных цифрами от 1 до 6. Взаимное расположение Si-ГАП и молекулы неколлагенового белка представлено на рисунке 3. Значения полных энергий комплексов Si-ГАП+неколлагеновый белок представлены в таблице 3. Видно, что наименьшим значением полной энергии обладает структура, в которой тропоколлаген располагался в положение 2.

Таблица №3

Сравнение полной энергии

Вариант присоединения	Полная энергия, эВ	Вариант присоединения	Полная энергия, эВ
1	-9906.3553	4	-9907.1101
2	-9907.5816	5	-9907.2656
3	-9906.9711	6	-9907.3138

Как уже отмечалось ранее, основной проблемой имплантации является риск отторжения импланта, то есть в процессе остеоинтеграции связи между тропоколлагеном и имплантом не возникают или нестабильны. Одним из вариантов решения данной проблемы может стать технология, которая уже в процессе операции по установке импланта позволит повысить вероятность остеоинтеграции. Зная частоту колебаний связей, участвующих в «сращивании» импланта и тропоколлагена, а в нашей случае это связь С-О, можно воздействовать данной частотой по средствам специального лазера на место внедрения импланта в процессе хирургической операции. Такое воздействие на наш взгляд повысит остеоинтеграцию и, как следствие, уменьшит риск отторжения импланта.

Длина волны связи С-О $\lambda = 13,404$ мкм, что соответствует ИК-диапазону шкалы электромагнитных волн.

Разработанная модель костно-имплантного взаимодействия позволяет определять частоту (длину волны) лазера для обработки покрытия импланта с получением наиболее энергетически выгодного соединения костной ткани и напыления импланта [10]. По нашему мнению подобная технология способна повысить остеоинтеграцию и уменьшит риск отторжения импланта, что снизит вероятность неблагоприятных исходов операции для пациента и облегчит работу врачу, но безусловно данные исследования требуют дальнейшего экспериментального исследования.

Литература

1. Сухарев М.Ф., Улитовский С.Б., Яременко А.И. Основы дентальной имплантологии. Изд. Человек, СПб, 2012. 256 с.
2. Литинский А.О., Стебеньков А.М., Стебенькова Н.А. Спектр одноэлектронных состояний кристалла германия с дефектами замещения атомами 3d-элементов // Известия Волгоградского государственного технического университета. 2013. № 3 (106). С. 28-33.
3. Богданов С.А. Автоматизированная система диагностики полупроводниковых структур // Инженерный вестник Дона, 2013, №3. URL: ivdon.ru/magazine/archive/n3y2013/1823
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва: ОАО «Издательство «Медицина»», 2007 - 704 с.
5. Shriver D., Weller M., Overton T., Rourke J., Armstrong F. Inorganic Chemistry. NY: W.H. Freeman and Co., 2014. 875 p.
6. Lin T.Z., Heinz H. Accurate force field parameters and pH resolved surface models for hydroxyapatite to understand structure, mechanics, hydration, and biological interfaces // The Journal of Physical Chemistry. 2016. № 120. pp. 4975 - 4992.
7. Тхуан Ле Ван Коллоидно-химические аспекты синтеза гидроксиапатита, модифицированного силикат-ионами: дис. на соиск. учен. степ. канд. тех. наук (02.00.11) / Белгород, НИУ «БелГУ», 2015. 204 с.
8. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods, I. Method // Journal of Computational Chemistry. 1989. № 10(2). pp. 209-220.
9. Кабак С.Л., Фещенко С.П., Аниськова Е.П. Костно-суставная система. Морфологические и биохимические аспекты формирования. Минск: Навука і тэхніка, 1990. 181 с.
10. Куликова И.В., Малюков С.П., Петерс С.И. Разработка модели взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями // Инженерный вестник Дона, 2013, №4. URL: ivdon.ru/uploads/article/pdf/IVD_32_kulikova.pdf_1999.pdf

References

1. Suharev M.F., Ulitovskij S.B., Jaremenko A.I. Osnovy dental'noj implantologii [Fundamentals of Dental Implantology]. Chelovek, SPb, 2012. 256 p.
2. Litinskij A.O., Stebenkov A.M., Stebenkova N.A. Izvestija Volgogradskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta. 2013. № 3 (106). pp. 28-33.
3. Bogdanov S.A. Inzhenernyj vestnik Dona, 2013, №3. URL: ivdon.ru/magazine/archive/n3y2013/1823
4. Berezov T.T., Korovkin B.F. Biologičeskaja himija [Biological chemistry]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Medicina»», 2007. 704 p.
5. Shriver D., Weller M., Overton T., Rourke J., Armstrong F. Armstrong. Inorganic Chemistry. NY: W.H. Freeman and Co., 2014. 875 p.
6. Lin T.Z., Heinz H. The Journal of Physical Chemistry. 2016. № 120. pp. 4975 - 4992.
7. Thuan Le Van Kolloidno-himicheskie aspekty sinteza gidroksiapatita, modifitsirovannogo silikat-ionami: dis. na soisk. učen. step. kand. teh. nauk (02.00.11) / Belgorod, NIU «BelGU», 2015. 204 p.
8. Stewart J.J.P. Journal of Computational Chemistry. 1989. № 10(2). pp. 209-220.
9. Kabak S.L., Feshhenko S.P., Anis'kova E.P. Kostno-sustavnaja sistema. Morfoložičeskie i biohimicheskie aspekty formirovanija [Osteoarticular system. Morphological and biochemical aspects of formation]. Minsk: Navuka i tjehnika, 1990. 181 p.
10. Kulikova I.V., Maljukov S.P., Peters S.I. Inzhenernyj vestnik Dona, 2013, №4. URL: ivdon.ru/uploads/article/pdf/IVD_32_kulikova.pdf_1999.pdf