

УДК 66.017:615.28:612.089.61-036.018

*Г.Є. Христян*

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,  
м. Харків*

## НАНОКОМПОЗИТНІ ПОКРИТТЯ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИЛАПАТИТУ ТА ХІТОЗАНУ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ІМПЛАНТІВ

Проаналізовано і узагальнено наукові досягнення у сфері розробки нанокompatитних покриттів для медичних імплантів. Висвітлено можливості різних технологій нанесення таких покриттів на імпланти: розпилення в плазмі, біоміметичний метод, електрофорез, іонне розпилення, термодепозиції з системою охолодження. Показана перспективність застосування гідроксилапатиту в комбінації з хітозаном для створення нових нанокompatитних покриттів з підвищеною біосумісністю та протимікробною активністю. Гідроксилапатит забезпечує безпосередній надійний зв'язок з живою кісткою без небажаних біохімічних реакцій. Хітозан обумовлює необхідну еластичність і механічну стійкість до утворення тріщин, а також має біоцидну дію.

**Ключові слова:** медичні імпланти, нанокompatитні покриття, гідроксилапатит, хітозан.

Кінець ХХ століття ознаменувався видатними відкриттями світу наночастинок розміром від 1 до 100 нм, які проявляють відмінні фізичні, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості порівняно з мікро- та макрочастинками.

Дослідники багатьох країн світу починають створювати і застосовувати розробки на основі нанотехнологій в різних галузях народного господарства, в тому числі і в медицині, з метою синтезу нових засобів – нанопристроїв і наноматеріалів для медичної імплантології.

Складовими наноматеріалами можуть бути неорганічні сполуки (метали, похідні вуглецю, гідроксилапатит та ін.) та органічні, в тому числі природні (білки, жирні кислоти, нуклеїнові кислоти, хітозан).

Важливою проблемою сучасної високотехнологічної медицини є створення біоматеріалів, які замінять втрачені внаслідок дії різних етіологічних факторів тканини організму людини. Взаємодія та максимальна сумісність натуральних тканин та імплантів – одна з основних медичних проблем. Розробки в галузі створення таких матеріалів набирають значних обертів, особливо для застосування у щелепно-лицевій хірургії [1].

Біокераміка (bioceramics), як категорія біоматеріалів, використовується для заміщення скелетних тканин. Її застосування залежить

від стабільності взаємодії з навколишніми тканинами та здатністю до заміщення втрачених тканин. Таке застосування включає заміну втрачених зубів, усунення дефектів щелеп, реконструкцію нижньої щелепи і скронево-нижньощелепного суглоба [2].

Біокераміка для імплантації поділяється на інертну й біоактивну. Останню поділяють на резорбуючу і нерезорбуючу, залежно від рівня її адсорбції живими тканинами [3, 4]. Підвищена адгезія остеобластів (кістково-формуєчих клітин) на нанорозмірних матеріалах була вперше описана у 1999 р. Т. Webster зі співавторами. Зокрема, частинки оксиду алюмінію розміром 49 – 67 нм та двооксиду титану розміром 32 – 56 нм сприяють адгезії остеобластів порівняно з відповідними мікророзмірними матеріалами [5].

Інертна біокераміка являє собою біосумісні матеріали, що морфологічно зв'язуються з тканинами без будь-якої біохімічної взаємодії. Частіше використовують оксид алюмінію ( $Al_2O_3$ ), оксид цирконію ( $ZrO_2$ ) та вуглець (C). Останніми десятиліттями титан і його сплави потіснили інертну біокераміку в багатьох галузях, але наноструктурування останньої дозволило покращити її механічні властивості, біосумісність, хімічну гомогенність і, завдяки цьому, повернути її значення [6].

До біоактивної нерезорбуючої кераміки належать матеріали, що викликають специ-

© Г.Є. Христян, 2017

фічну біологічну відповідь, взаємодіючи із суміжними тканинами [7, 8]: кераміка на основі фосфату кальцію (calcium phosphate ceramics — CPC), біоактивне скло, біоактивна склокераміка та мінеральні триоксидні агрегати (mineral trioxide aggregate – MTA) не підлягають наноструктуруванню). Загальною особливістю всіх відомих біоактивних імплантативних матеріалів є те, що для утворення взаємозв'язку з тканинами повинен сформуватися шар біологічно активного гідроксилкарбонату апатиту [4, 9], формування якого, подібного до кісткового, відбувається завдяки виходу іонів кальцію та фосфату з поверхні біоматеріалу [4]. Шар апатиту являє собою місток, який з'єднує іонсполучену біокераміку з органічносполученою кісткою. Деяка біоактивна кераміка інтегрується з м'якими тканинами так само добре, як і з кісткою [2, 10].

Головним представником родини CPC є гідроксилапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , що входить у мінеральну складову кістки. Обпалений у вигляді кераміки, він носить назву гідроксилапатиту (hydroxylapatite). Головне показання для його застосування — можливість створення прямого зв'язку з живою кісткою [11, 12]. У разі високої кристалічності гідроксилапатит належить до нерезорбуючої біоактивної кераміки, в іншому разі – до резорбуючої [13, 14].

Зважаючи на невисокі механічні властивості, гідроксилапатит застосовується у вигляді порошку для заповнення кісткових порожнин, покриттів, порожнистих утворень/матриць та імплантатів, що не несуть значного навантаження, як наповнювач при втраті кісткової тканини або для покриття титанових поверхонь [15, 16].

Присадки до гідроксилапатиту  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{In}^{3+}$  та  $\text{Bi}^{3+}$  покращують біосумісність. Ці іони, ймовірно, заміщують іони  $\text{Ca}_{2+}$  у кристалічній структурі гідроксилапатиту, формуючи місця для абсорбції протеїнів і подальшої адгезії клітин. Зокрема, значно вищою є адгезія остеобластів на гідроксилапатит з ітрієм (Y) у якості присадки, можливо, завдяки підвищеній пористості. Гідроксилапатит із присадкою тривалентних катіонів повільніше розсмоктується, ніж чистий або з присадкою бівалентних катіонів. Найповільніше розсмоктується гідроксилапатит із вісмутом (Bi) у ролі присадки [10, 14]. Актуальним питанням для щелепно-лицевої хірургії є відновлення хрящової тканини, а саме скронево-нижньощелепного суглоба. Хрящо-

ва тканина не здатна повноцінно регенерувати, виникає схильність до повторного ушкодження хряща в цьому місці, що разом із низьким вмістом клітин і ізоляцією від судинної мережі – джерела біологічно активних речовин, обмежує відновлення хряща. Зрілий суглобовий хрящ не може регенерувати спонтанно внаслідок низької мітотичної активності, яка контрастує з високим рівнем мітозів хондроцитів (клітин, що синтезують хрящ) протягом нормального росту хряща. Відповідно до цього хірургічні лікувальні стратегії відновлення хряща спрямовані на отримання впливу та доступу до регенеративних сигнальних молекул і клітин, що знаходяться у підхрящовому кістковому мозку [15, 16]. Ці методики є високотравматичними, потребують свердління чи притискування через суглобовий хрящ у кістковий мозок та завдають ще більших ушкоджень хрящовій тканині без досягнення терапевтичного ефекту. Припускають, що тканинна інженерія, поєднана із застосуванням наноматеріалів, може створити фізіологічні умови для регенерації хряща природним шляхом [17, 18]. Подальші дослідження в галузі розробки нанорозмірних біосумісних матеріалів для щелепно-лицевої хірургії створять умови для відновлення природних втрачених тканин і значно підвищать якість життя пацієнтів.

У 1936 р. були створені Co-Cr-сплави («Віталіум») для остеосинтезу і дентального застосування. З 50-х рр. XX ст. використовують титан і його сплави. До позитивних механічних властивостей металів відносять їх високу механічну стабільність, відносну еластичність, легкість обробки на противагу кераміці, відносну дешевизну виготовлення [19]. Недоліками є відсутність біодеградації (для замітника кістки, у той час як для зубних імплантатів це перевага), корозія, механічний знос, що можуть призвести до виділення токсичних алергенних іонів або викликати реакцію відторгнення на мікроскопічні частинки зносу; небезпека сенсibiliзації (індукування алергенів, наприклад, проти нікелю). Серед металів себе добре зарекомендував титан і сплави на його основі. Сам по собі титан не благородний метал, швидко пасивується окисним шаром  $\text{TiO}_2$ . Реакція тканин на титан, як правило, позитивна. Клітини тканини компактно оточують гладкий імплантат і врастають у пористий. Для покращення біосумісності титан покривають захисною плівкою з фосфатів кальцію. Покриття на основі гідро-

ксипатиту є ефективними для забезпечення остеоінтеграції металічних імплантатів з кістковими тканинами. При цьому покриття повинно мати розвинуту систему відкритих, взаємопов'язаних пор достатнього розміру (бажано більше 150 мкм) для забезпечення біологічних потоків, необхідних для процесів остеоінтеграції [19]. Імплантати з такими покриттями достатньо швидко інкорпуються в кісткову тканину. Серед методів нанесення покриттів виділені наступні.

#### **Розпилення в плазмі**

Це термічний метод нанесення покриттів. Він широко використовується для отримання захисних плівок відносно великої товщини, у тому числі кальційфосфатних покриттів на медичні імплантати [7]. В основі методу лежить процес введення порошку в розігріту плазму, де відбувається його плавлення з наступним осіданням утворюваних частинок на субстрат. До його переваг слід віднести високу швидкість нанесення, однорідність структури отриманих покриттів, високу пористість, яка сприяє проростанню кісткової тканини в пори імплантату. Однак відомо, що покриття, напилені безпосередньо на основу з титану, можуть втрачати зв'язок з основою, у той час як зв'язок покриття з кістковою тканиною залишається достатньо стійким. Також може відбуватися зміна фазового складу та кристалічності вихідного порошку під час розпилення. В цілому плазмовий метод забезпечує певну біосумісність і біоактивність покриттів, але не завжди забезпечує їх механічну міцність при довготривалому використанні імплантатів [8, 9].

#### **Біоміметичні методи**

Зв'язок імплантованого матеріалу з кістковою тканиною відбувається через стадію біоміметичного формування біологічно активного шару карбонатвмісного апатиту на поверхні матеріалу. Біоміметичні апатитові покриття *in vitro* можуть бути сформовані як на металічному, так і на інертному, стійкому до розчинення матеріалі, наприклад, полімерному. При цьому матеріал послідовно опускають в розчин SBF (simulated body fluid), що за своїм складом моделює внутрішньоклітинну рідину організму, та в розчин, пересичений апатитом для кристалізації останнього на матеріалі. Додатково, для утворення центрів кристалізації, до розчину SBF додають мікрогранули біоскла з вмістом кальцію та кремнезему. Кальційфосфатні покриття також можуть бути отримані шляхом прямого опус-

кання субстрату почергово в перенасичені розчини солей кальцію й фосфору. Метод працює при невисоких (20–40 °C) температурах, і тому формування апатиту відбувається в умовах, наближених до фізіологічних.

Даний метод дозволяє формувати покриття на імплантатах складної геометрії та сприяє необхідному зв'язуванню покриття з кістковою тканиною. Для покращення адгезії кальційфосфатного покриття на титановій поверхні остання підлягає попередній обробці, наприклад, шляхом створення біоактивного шару двоокису титану (TiO<sub>2</sub>). Склад кальційфосфатного розчину, його значення рН, температура та інші параметри можуть варіювати для отримання заданого складу та ступеня кристалічності утворюваних покриттів [10, 11]. Перевагами даного методу в порівнянні з попередньо описаним є те, що покриття можуть наноситися на імплантати складної форми та мікропористі поверхні; відсутні небажані ефекти, пов'язані з нагріванням імплантату; біоміметичне покриття демонструє більш високу здатність зв'язуватися з кісткою; система доставки лікарських препаратів може бути здійснена шляхом сумісного осадження покриття та медпрепарату.

#### **Електрофорез**

Метод характеризується численними перевагами при отриманні кальційфосфатних покриттів на субстратах складної форми. Так, при електродепозиції здійснюється контроль швидкості нанесення, однорідності плівок і їх товщини. Однак, на відміну від електролітичної депозиції, при якій відбувається депозиція іонів завдяки електрофорезу, матеріал для формування покриттів поступає з суспензії. Це означає, що стехіометричність кальційфосфатних покриттів відповідає стехіометричності вихідного порошку і, таким чином, є контрольованою. Оскільки механічне зв'язування покриттів з поверхнею субстрату не завжди є достатнім, то після електрофоретичного процесу, як правило, слідом іде процес термічної обробки отриманих зразків [12].

#### **Іонне розпилення**

Іонне розпилення порівняно з розпиленням в плазмі є більш «м'яким» методом, оскільки температура в системі є більш низькою. Розрізняють два види іонного розпилення: іонним пучком і магнетронне. В першому випадку, використовуючи певну геометрію електронної пушки, фіксатора мішені, можна запобігти значних витрат матеріалу, що розпилюється. Також можливе отримання компо-

зитних покриттів із матеріалів, які за звичайних умов не змішуються. Ще однією перевагою даної технології є можливість попередньої обробки («очистки») поверхні субстрату перед нанесенням покриття. Магнетронне розпилення відбувається за відсутності електронної пушки. Мішень поміщається в сильне магнітне поле та відіграє роль катода в сильному (приблизно 1 кВ) електричному полі з постійним струмом (у випадку, якщо матеріал, що розпилюється, проводить струм) або з перемінним струмом (у випадку діелектрика). Електромагнітне поле індукує формування плазми в газовій камері. Іони прискорюються до катода та розпилюють його у вигляді частинок, що в подальшому осідають на субстраті. Технологія дає можливість отримання композитних покриттів шляхом хімічних реакцій розпилених частинок з реактивним газом. Наприклад, покриття з алюмінію оксиду можуть бути отримані розпиленням катода із алюмінію в газовому середовищі кисню. Наступна модифікація отриманих покриттів можлива з використанням іонного бомбардування для надання їм більшої гомогенності [13].

#### Інші методи

Метод термодепозиції з системою охолодження – ще один метод отримання гідроксил-апатиту покриттів на титанових субстратах – був запропонований Куродою [17]. Це так званий термодепозиційний (thermal deposition method) спосіб, у якому покриття із гідроксил-апатиту утворюється із водного розчину солей кальцію та фосфору завдяки пропусканню електричного струму до 50 А через титанову пластинку і нагріву останньої до температури 140 °С. Цей метод був суттєво удосконалений в напрямку отримання покриттів із гідроксил-апатиту при фізіологічних температурах [18]. В основі експериментального пристрою лежить конструкція, запропонована Куродою, яка була доповнена системою водяного охолодження для утримання стабільного градієнта температури між субстратом і водним робочим розчином.

Щільні покриття з гідроксил-апатиту з товщиною від 0,2 до 1,2 мкм можуть бути отримані за допомогою методу лазерної депозиції, в якому мішень розташовується на відстані декількох сантиметрів від субстрату [14]. Метод імпульсної лазерної абляції дозволяє отримати гомогенні за складом і структурою півки з високим ступенем адгезії до підложки. В залежності від параметрів проведення процесу можна змінювати шерохо-

ватість поверхні покриття. Лазерні покриття можуть бути використані в якості проміжних шарів між субстратом і покриттям, напиленим в плазмі.

Додаткові можливості відкриваються для отримання покриттів з гідроксил-апатиту при модифікації або комбінації наведених технологій. Наприклад, ступінчасті покриття (graded) були отримані розпиленням в плазмі зі зменшеною концентрацією титану в напрямку від субстрату до поверхні покриття [9]. Також іонно-пучкове розпилення може бути комбінованим з іонною імплантацією в процесі депозиції для поступової зміни стехіометричного складу покриття [13]. Ще одна можливість пов'язана з вбудовую міжфазного шару (оксиду цирконію або оксиду алюмінію) між імплантатом і покриттям з гідроксил-апатиту з метою запобігання проникнення в оточуючу тканину металічних іонів, які негативно впливають на ріст нової тканини на початку процесу остеоінтеграції. Відомі в медичній практиці також полімерні покриття, наприклад, синтезовані в Інституті високомолекулярних сполук НАН України. Після розчинення в диметилформаміді матеріал наносять на сталеві імплантати. Склад полімерів захищений патентами України [15, 16].

Кісткова тканина є динамічною системою, в якій безперервно протікають процеси ремоделювання, що включають в себе резорбцію мінеральної складової і остеогенез в результаті активності остеобластів. З синтетичними матеріалами із фосфатів кальцію в організмі відбуваються зміни, подібні процесам ремоделювання кісткової тканини, а саме при імплантуванні біологічно активні матеріали (фосфати кальцію) проявляють специфічні взаємодії в інтерфейсі «імплантат-нативна тканина», які полягають в протіканні процесів розчинення біоматеріалу, утворення нової мінеральної фази, іонного обміну. Ці процеси супроводжуються адсорбцією біомолекул (протеїнів), які беруть участь в мінералізації та сполученні матеріалу з кістковою тканиною [20]. Наведені обставини обумовили появу численних методів отримання кальційфосфатних покриттів на субстратах, короткий огляд яких наведено нижче.

Детальні дослідження процесу формування нової кісткової тканини показали, що кристалізація апатиту відбувається через стадії осадження проміжних фаз (прекурсорів), що мають співвідношення Ca/P менше 1,67, характерного для стехіометричного гідроксил-

апатиту. З досвіду клінічної стоматології відомо, що заповнення дефектів щільним стехіометричним гідроксилапатитом ніколи не дозволяє добитися повного лікування дефекту. Було виявлено, що підвищення розчинності імплантованої кераміки сприяє прискоренню процесу мінералізації. Підвищеною біологічною активністю відзначаються імплантати та покриття з двох і більше фаз, які мають розчинність, що корелює з такою для кісткової тканини [19]. У якості матеріалу, який здатен модифікувати поверхню з метою покращення прикріплення остеобластів – клітин, що виробляють кісткову тканину, застосовують хітозан. Хітозану притаманні волокно та плівкоутворюючі властивості, здатність утворювати структури з прогнозованими об'ємом пор і швидкістю розпаду. То ж у складі композиту хітозан-фосфати кальцію, подібно до нативної кісткової тканини, фосфати кальцію будуть надавати біоматеріалу твердість і жорсткість, а біополімер (хітозан) як колаген типу I буде надавати еластичності, підвищувати стійкість до утворення тріщин. Застосування хітозану в комбінації з гідроксилапатитом може бути перспективним для збільшення ступеня біосумісності і покращення остеointegraції. Дані літератури [21, 22] свідчать про те, що титанові поверхні, покриті хітозаном, демонструють збільшення адгезії остеобластів і проліферації. Wang et al. використовував хітозан для покращення біосумісності отриманих шляхом електролізу апатитних покриттів на титанових сплавах [22]. Також відомо, що продукти розпаду хітозану N-ацетилглюкозамін і глюкозамін не токсичні та можуть бути включені в метаболізм глюкозаміногліканів і глікопротеїнів [23].

Хітозан – це природний поліаміносахарид, він є похідним хітину – найбільш поширеного в природі полісахариду після целюлози. За хімічною структурою хітозан є співполімером D-глюкозаміну й N-ацетил-D-глюкозаміну. Хімічними методами отримують хітозани з різним ступенем деацетилювання, показником якого є відсотковий вміст D-глюкозаміну в молекулі хітозану [24]. Вільні аміногрупи визначають хелато- і комплексують властивості хітозану. Це пояснює здатність хітозану зв'язувати та міцно утримувати іони металів шляхом різноманітних хімічних та електростатичних взаємодій. Велика кількість водневих зв'язків, які може утворювати хітозан, визначає його здатність зв'язувати водорозчинні речовини. Завдяки

біосумісності з тканинами людини, здатності біодеградувати та посилювати регенеративні процеси при загоюванні ран, матеріали з вмістом хітозану є особливо цікавими для медицини [24–27].

Одними з перших властивостей, що були помічені у хітозані, були його протибактеріальна й протигрибкова активність. Y. Uchida і російські автори А.І. Гамзаде, С.М. Насибов та ін. відмічають, що хітозан є інгібітором росту бактеріальних мікроорганізмів, що обумовлено зв'язуванням молекул полікатиона з клітинною стінкою мікроорганізмів, а також впливом хітозану на механізм репродукції мікробних тіл [28, 29]. Протибактеріальний ефект хітозанів більшою мірою пов'язаний зі ступенем зарядженості первинних аміногруп, ніж з загальним їх вмістом в полімері. Введення по аміногрупах замісників з аніонними групами призводить практично до повної втрати антимікробної активності, що підтверджує вирішальну роль позитивного заряду в пригніченні росту умовно-патогенних мікроорганізмів [30, 31].

Біоцидній активності хітозану присвячена велика кількість експериментальних робіт [32, 33]. Допускають, що протибактеріальні властивості хітозану пов'язані, в першу чергу, з впливом на клітинну стінку мікроорганізму. Так, у випадку грамнегативних бактерій першою мішенню дії хітозанового полікатиона є ліпополісахарид, що входить до складу зовнішньої мембрани та заряджений негативно. В той же час мутантний штам *Salmonella typhimurium*, у зовнішній мембрані якого присутній позитивний заряд, проявляє підвищену стійкість до дії хітозану, що підтверджує роль заряду ліпополісахариду в протибактеріальній активності полімеру [34]. Ліпополісахарид виконує важливу структурну роль і надає поверхні мікробної клітини гідрофільності, утруднюючи проникнення гідрофобних молекул з протибактеріальними властивостями. Крім того, стабільність мембрани клітини забезпечується двовалентними катіонами металів, що знаходяться в комплексі з ліпополісахаридами. Хітозан, налічуючи у своїй структурі численні первинні аміногрупи, утворює хелатні комплекси з іонами металів, що призводить до дестабілізації зовнішніх структур грамнегативних бактерій. Це, у свою чергу, призводить до більшої вразливості бактерії до протимікробних засобів, які не здатні проникати через неушкоджену мембрану [34, 35]. Що стосується грампозитивних

бактерій, допускають, що об'єктом дії хітозану можуть бути тейхоеві кислоти [36], негативний заряд яким надають численні залишки фосфорної кислоти. Тейхоеві кислоти знаходяться в комплексі з двовалентними іонами металів, будучи їх важливим резервуаром і регулятором іонного обміну. Тому зв'язування хітозаном катіонів металів здатне порушити іонний баланс клітини. Ще одним об'єктом дії хітозану є цитоплазматична мембрана. Під дією хітозану порушується проникність плазмалеми, що призводить до падіння мембранного потенціалу, виходу з клітини цитоплазматичних речовин. Викликані дією хітозану конформаційні зміни мембранних білків, що беруть участь у переносі електронів у процесі аеробного дихання, можуть негативно вплинути на роботу електротранспортного ланцюга [36, 37]. Існує також зв'язок між протибактеріальною активністю хітозану й гідрофільністю клітинної стінки бактерії. Y.C. Chung et al. довели, що гідрофільність грамнегативних бактерій значно вища, ніж грамозитивних. Незважаючи на те, що значення гідрофільності грамнегативних бактерій були близькими, щільність негативного заряду на їх поверхні значно різнилась. Більш негативно заряджена поверхня клітини демонструвала сильнішу взаємодію з хітозаном. Коефіцієнт кореляції між кількістю адсорбованого хітозану та його інгібуючою ефективністю складає 0,988 [38].

Протибактеріальна дія хітозану та його похідних, на думку багатьох дослідників, пояснюється наступними чинниками:

- приєднанням катіона хітозану до сілової кислоти у складі фосфоліпідів і, як наслідок, затриманням руху мікробіологічної речовини;
- проникненням олігомерів хітозану в клітини мікроорганізмів і перешкоджанням росту клітин через порушення трансформації ДНК в РНК [39].

Важливими факторами впливу на протимікробну активність хітозану вважаються молекулярна маса та концентрація хітозану, а також вид мікроорганізму. Так, ряд авторів свідчать, що молекулярна маса хітоолігосахаридів є критичним фактором для інгібування мікроорганізмів і повинна бути не меншою, ніж 10 кДа [40]. Інші дослідження свідчать,

що хітозан має більшу протимікробну активність, ніж олігомери хітозану при концентрації 0,1% [41]. Автори роботи [42] провели оцінку протимікробних властивостей хітозану з різною молекулярною масою (від 50 до 155 кДа) та однаковим ступенем деацетилювання (80%) по відношенню до *E. coli* з різними концентраціями. Результати показали, що всі хітозани мали протимікробну активність, хоча активність низькомолекулярних хітозанів була вищою, ніж високомолекулярних. Авторами [42] була досліджена протибактеріальна активність деацетилюваних хітозану та хітоолігосахаридів. При цьому високомолекулярні хітозани показали значну протимікробну активність відносно грамозитивних бактерій, у той час як хітозани з молекулярною масою від 11 до 30 кДа були більш ефективними відносно грамнегативних бактерій. В роботі [43] були досліджені хітозани з молекулярною масою до 300 кДа. Було показано, що вплив на *Staphylococcus aureus* підвищувався зі збільшенням молекулярної маси хітозану, у той час як протимікробний ефект відносно *E. coli* підвищувався зі зменшенням молекулярної маси хітозану. Протибактеріальні і протитоксичні властивості хітозану та його похідних (хітозан низькомолекулярний, хітозан ацильований, хітоолігосахариди, карбоксипропілхітозан), отримані хімічною та ферментативною деградацією вихідного продукту, досліджені Л.А. Іванушко зі співавторами. Показано, що низькомолекулярні ацильований та дезацетилюваний хітозани краще розчиняються в нейтральних і лужних середовищах та краще всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, мають вищу протимікробну і протитоксичну активність порівняно з вихідним високомолекулярним хітозаном [44–47].

Таким чином, викладене дозволяє обґрунтувати висновок щодо перспективності комбінованого застосування хітозану з гідроксил-апатитом при створенні на їх основі наноконструктивних покриттів для медичних імплантів. Корисні властивості таких покриттів можуть забезпечити підвищення біосумісності тканини організму людини і матеріалу імплантів, а також сприятимуть зниженню частоти виникнення постімплантаційних гнійно-запальних ускладнень.

### Список літератури

1. Маланчук В.О., Чекман І.С., Рибачук А.В. Наномедицина та нанобіотехнології. Застосування наноматеріалів у стоматології, хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицевій,

пластичній хірургії та дентальній імплантації // Наук. вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. 2010. № 1. С. 169–179.

2. Webster T.J., Ejiófor J.U. Increased, Directed Osteoblast Adhesion at Nanophase Ti and Ti6Al4V Particle Boundaries // *Biomaterials*. 2011. № 25 (19). P. 4731–4739.

3. Пшениснóв К.П. Курс пластической хирургии. М.: Медицина, 2010. 288 с.

4. Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Горчакова Н.О. та ін. Нанонаука, нанобіотехнології, нано-медицина, нанофармакологія // Укр. наук.-мед. молодіжн. журн. 2010. № 3. С. 9–16.

5. Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмирчук В.В. Ультрамiкроскопiчне дослідження структури нанокомпозитних покриттів стоматологічних iмплантів з протимiкробними властивостями // Матер. IV Всеукр. наук. конф. студентів і молодих вчених з фізіології з міжнар. участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогії: актуальні проблеми та сучасні досягнення», м. Харків, 16 травня 2017 р. Харків: ХНМУ, 2017. С. 125–126.

6. Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмирчук В.В. та ін. Ультрамiкроскопiчне дослідження структури нанокомпозитних покриттів стоматологічних iмплантів з протимiкробними властивостями. *Ibid*. С. 125–126.

7. Суходуб Л.Б., Осолодченко Т.П., Христян Г.Є. та ін. Вплив протимiкробних компонентів біокомпозитних матеріалів на основі гідроксилапатиту на адгезію мiкроорганiзмiв // Запорожский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 112–114.

8. Чекман І.С., Швець О.В., Нагорна О.О. Карбонові нанотрубки: методи отримання та перспективи застосування в медицині // Укр. мед. часопис. 2008. № 65 (3). С. 86–91. Режим доступу: [www.umj.com.ua/wpcontent/uploads/archive/65/pdf/642\\_ukr.pdf](http://www.umj.com.ua/wpcontent/uploads/archive/65/pdf/642_ukr.pdf)

9. Чекман І.С., Маланчук В.А., Гордейчук М.А. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. [Електронний ресурс] // Укр. мед. часопис. 2009. № 6 (74). С. 95–97. Режим доступу: [www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/74/pdf/1538\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/74/pdf/1538_rus.pdf)

10. Chen X.M., Li Y.B., Zuo Y. et al. Properties and in vitro biological evaluation of nano-hydroxylapatite/chitosan membranes for bone guided regeneration // *Mater. Sci. Eng.* 2009. № 29 (1). P. 29–35.

11. Brunski J.B., Puleo D.A., Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2000. № 15 (1). С. 15–46.

12. Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмирчук В.В., Сорокоумов В.П. Мiкроскопiчна реакція слизової та сполучнотканинної складових зубоальвеолярних зон на застосування нанокомпозитних покриттів стоматологічних iмплантів // International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine». Lublin, Republic of Poland, 2017. С. 101–104.

13. Chu C.G., Xue X., Zhu J., Yin Z. Fabrication and characterization of titanium-matrix composite with 20 vol % hydroxylapatite for use as heavy load-bearing hard tissue replacement // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2006. № 17 (3). P. 245–251.

14. Sukhodub L.B., Khrystian G.E., Sukhodub L.F. et al. Composite materials based on zinc sulfide and zinc oxide: structural and biocidal properties // *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. № 4. P. 34–39.

15. Shin S.Y., Park H.N., Kim K.H. et al. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration // *J. Periodontol.* 2005. № 76 (10). P. 1778–1785.

16. Торяник І.І., Казмирчук В.В., Христян Г.Є. Изучение влияния противомикробных компонентов биокомпозитных материалов на адгезию микроорганизмов // Сб. матер. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан. Алматы, 2016. С. 103.

17. Sabu T., Shanks R., Chandrasekharakurup S. Design and applications of nanostructured polymer blends and nanocomposite systems. 2015. P. 248.

18. Heino J., Huhtala M., Kapyla J., Johnson M.S. Evolution of collagen-based adhesion systems // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. № 41 (2). P. 341–348.

19. Суходуб Л.Б., Яновская А.А., Кузнецов В.М. и др. Инъекционные биополимергидроксиапатитные гидрогели и их характеристика. 2016. Т. 8. № 1. С. 278–283.

20. Волова Т.Г. Современные биоматериалы: мировые тренды, место и роль микробных полигидроксиалканоатов. 2014. № 2. Т. 7. С. 103–133.
21. Курбатова С.А. Остеокондуктивная биокерамика на основе резорбируемых фосфатов кальция // Матер. Междунар. молодежн. научн. форума ЛОМОНОСОВ-2017. М.: МАКС Пресс Россия, г. Москва, 2017. [Электронный ресурс]. 1186 Мб.
22. Lee Jue-Yeon, Nam Sung-Heon, Im Su-Yeon Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials // Journal of Controlled Release. 2012. Vol. 78. P. 187–197.
23. Shehriar Husain, Khalid H. Al-Samadani et al. Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications // Materials. 2017. № 10. P. 62–82.
24. Христьян Г.Є., Суходуб Л.Б., Щербак О.М. та ін. Швидкість формування мікроорганізмів до хітозану // Світ медицини та біології. 2014. № 4. С. 203–206.
25. Лябин М.П., Семенов П.С. Совершенствование технологии получения хитозана // Биология и биотехнология. 2011. № 2 (2). С. 17–21.
26. Vida Zargar, Morteza Asghari, Amir Dashti. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications // ChemBioEng. 2015. № 2 (3). P. 204–226.
27. Muzzarelli R.A., Biagini G., Bellardini M., Simonelli L. Osteoconduction exerted by methyl-pyrrolidinone chitosan used in dental surgery // Biomaterials. 2015. V. 14. P. 39–43.
28. Muzzarelli R.A., Mattioli Belmonte M., Tietz C. et al. Stimulatory effect on bone formation exerted by a modified chitosan // Biomaterials. 1994. V. 15. P. 1075–1081.
29. Divya K., Smitha Vijayan, Tijith K. George et al. Antimicrobial properties of chitosan nanoparticles: Mode of action and factors affecting activity // Fibers and Polymers. 2017. V. 18. P. 221–230.
30. Суходуб Л.Б., Христьян Г.Є., Казмірчук В.В. та ін. Спосіб отримання модифікованого протимікробним засобом кальційфосфатного покриття. Пат. UA 89955 U. МПК (2014): A61F 2/02, A61L 27/00, A61L 27/54
31. Герасименко Д.В., Авдиенко Д.В., Банникова Г.Е. и др. Антибактериальная активность водорастворимых низкомолекулярных хитозанов в отношении различных микроорганизмов // Прикладная биохимия и микробиология. 2014. № 3 (40). С. 301–306.
32. Аллам Айман Юнес Фахти, Долганова Н.В. Хитин и хитозан: строение, свойства и применение. 2016. № 10 (10). С. 11–14.
33. Бузинова А., Шиповская А.Б. Сорбционные и бактерицидные свойства плёнок хитозана // Изв. Саратовского ун-та. Сер. Химия. Биология. Экология. 2008. Т. 8. Вып. 2.
34. Lim S.H., Hudson S.M. Review of chitosan and its derivatives as antimicrobial agent and their uses as textile chemicals // J. Macromol. Sci. 2003. V. 43, № 2. P. 223–269.
35. Rabea E.I., Badawy M.E., Stevens C.V. et al. Chitosan as antimicrobial agent: application and mode of action // Biomacromol, 2013. V. 4, № 6. P. 1457–1465.
36. Kon K., Rai M. The microbiology of skin, soft tissue, bone and joint infections. 2015. P. 258.
37. Velazquez J.B. Antimicrobial Food Packaging. 2014. P. 266.
38. Куликов С.Н., Тюрин Ю.А., Ильина А.В. и др. Антибактериальная активность хитозана и его производных // Вестник Казанского технологического ун-та. 2007. № 6. С. 10–15.
39. Raafat D., Bargaen K., Haas A., Sahl H.G. Insight into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound // Appl. Env. Microbiol. 2015. V. 74, № 12. P. 3764–3773.
40. Chung Y.C., Su P., Chen C.C. et al. Relationship between antibacterial activity of chitosan and surface characteristics of cell wall // Acta Pharmacol Sin. 2007. V. 25 (7). P. 932–936.
41. Christopher J. Brigham chitin and chitosan: sustainable, medically relevant biomaterials // J. Brigham Christopher. 2017. № 6. P. 41–47.
42. Jeon Y.J., Kim S.K. Production of chitoooligosaccharides using an ultrafiltration membrane reactor and their antibacterial activity // Carbohydrate Polymers, 2010. V. 41. P. 133–144.
43. Yildirim-Aksoy M., Beck B.H. Antimicrobial activity of chitosan and a chitosan oligomer against bacterial pathogens of warmwater fish // Appl Microbiol. 2017. № 122 (6). P. 1570–1578.
44. Abouzeed A.S. Production and evaluation of some bioactive compounds extracted from squilla (*Oratosquilla massavensis*) Shells. 2015. V. 3. P. 38–44.
45. Zheng L.Y., Zhu J.F. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights // Carbohydrate Polymers. 2013. V. 54. P. 527–530.

46. *Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С. и др.* Антибактериальные и антиоксидантные свойства хитозана и его производных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 82–85.

47. *Jennings J.A., Bumgardner J.D.* Chitosan based biomaterials // Fundamentals 1. 2016. V. 1. P. 350.

**Г.Е. Христьян**

#### **НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИЛАПАТИТА И ХИТОЗАНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТОВ**

Проанализированы и обобщены научные достижения в сфере разработки нанокomпозитных покрытий для медицинских имплантов. Освещены возможности различных технологий нанесения таких покрытий на импланты: распыление в плазме, биомиметический метод, электрофорез, ионное распыление, термодепозиции с системой охлаждения. Показана перспективность применения гидроксилапатита в сочетании с хитозаном для создания новых нанокomпозитных покрытий с повышенной биосовместимостью и противомикробной активностью. Гидроксилапатит обеспечивает непосредственную надежную связь с живой костью без нежелательных биохимических реакций. Хитозан обуславливает необходимую эластичность и механическую стойкость к образованию трещин, а также обладает биоцидным действием.

**Ключевые слова:** медицинские импланты, нанокomпозитные покрытия, гидроксилапатит, хитозан.

**G. Ye. Khristian**

#### **NANOCOMPOSITE COATINGS BASED ON HYDROXYLAPATITE AND CHITOSAN FOR MEDICAL IMPLANTS**

The scientific achievements in the field of nanocomposite coatings development for medical implants have been analyzed and summarized. The possibilities of different technologies for applying such coatings to implants are described: plasma spraying, biomimetic method, electrophoresis, ion sputtering, thermal deposition with a cooling system. The prospect of using hydroxylapatites in combination with chitosan for the creation of new nanocomposite coatings with increased biocompatibility and antimicrobial activity is shown. Hydroxylapatite provides a direct, reliable connection with the live bone without unwanted biochemical reactions. Chitosan causes the required elasticity and mechanical resistance to crack formation, and also has biocidal action.

**Keywords:** medical implants, nanocomposite coatings, hydroxylapatite, chitosan.

*Надійшла до редакції 01.09.17*