

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-332

**ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИ-ИОННОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ГИДРОКСИАПАТИТА
НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАТЕРИАЛА*****EFFECT OF MULTI-ION SUBSTITUTION IN THE STRUCTURE OF HYDROXYAPATITE ON THE
BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE MATERIAL**С. В. Макарова¹, Н. В. Булина¹, М. В. Хвостов^{1,2}, И. А. Бородулина¹¹*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск*²*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*S. V. Makarova¹, N. V. Bulina¹, M. V. Khvostov^{1,2}, I. A. Borodulina¹¹*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Novosibirsk*²*Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS*

✉ makarova@solid.nsc.ru

Аннотация

Гидроксиапатит известен как основной компонент костной ткани человека. Благодаря этому, он широко применяется в хирургии для регенерации костной ткани и при изготовлении имплантатов. Включение различных ионов в кристаллическую решетку гидроксиапатита позволяет усиливать или модифицировать свойства материала. В данной работе рассматривалось влияние мульти-ионных замещений в структуре гидроксиапатита на биологические свойства материала.

Abstract

Hydroxyapatite is the primary component of human bone tissue and is therefore widely employed in surgical procedures for bone regeneration and the fabrication of implants. The incorporation of diverse ions into the crystal lattice of hydroxyapatite enables the enhancement or modification of the material's properties. In this study, we investigated the impact of multi-ion substitutions in the structure of hydroxyapatite on the biological properties of the material.

Заболеванием опорно-двигательной системы, связанным с костным скелетом человека и развивающимся в результате остеопороза, злокачественных новообразований и травм, страдают порядка 40 % населения России, что приводит к необходимости разработки новых материалов для изготовления искусственных имплантатов при замене костных участков, а также порошков и гранул для нанесения покрытий на металлические имплантаты или для локального восстановления костного дефекта. Материалы должны эффективно влиять на формирование новой костной ткани после операций по удалению пораженных участков кости и ускорять процесс заживления костных дефектов, а также обладать антибактериальным потенциалом.

Гидроксиапатит (ГА) с химической формулой $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ является главным минеральным компонентом костной и зубной тканей человека и животных. В связи с этим он широко применяется в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии для восстановления дефектов костных и зубных тканей, а также при производстве имплантатов. Однако незамещенный ГА не обладает антибактериальной активностью, имеет низкую скорость биорезорбции и остеогенеза. Введение различных ионов-заместителей в структуру ГА позволят улучшить характеристики. Например, присутствие ионов магния, цинка или железа в структуре ГА положительно влияет на жизнеспособность, адгезию и пролиферацию клеток остеобластов, а также стимулирует остеогенную активность, сцепление материала с костью и заживление. Введение ионов серебра или лантана придает материалу антибактериальные и противовоспалительные свойства. Введение силикат-ионов в структуру ГА приводит к улучшению механических свойств, ускорению биорезорбции материала по сравнению с незамещенным ГА [1]. Можно предположить, что одновременное введение нескольких ионов в структуру ГА позволит получить материал с комбинированными свойствами.

Целью работы было определение влияния мульти-ионного замещения в структуре ГА на свойства материала.

Механохимическим методом синтеза были получены катион-анион-замещенные ГА (см. таблицу) в течение 40 минут в планетарной мельнице АГО-2. Был проведен ряд *in vitro* и *in vivo* исследований по изучению свойств полученных соединений.

* Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект № 121032500064-8).

© С. В. Макарова, Н. В. Булина, М. В. Хвостов, И. А. Бородулина, 2024

Химические формулы замещенных ГА

Замещенный ГА	Химическая формула
La-Si	$\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$, где $x = 1 - 6$
Zn-Si	$\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, где $x = 0,2 - 2$
Fe-Si	$\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$, где $x = 0,2 - 2$
Ag-Zn-Si	$\text{Ca}_{9,8}\text{Ag}_{0,1}\text{Zn}_{0,1}(\text{PO}_4)_{5,8}(\text{SiO}_4)_{0,2}(\text{OH})_{1,7}$
Zn-Mg-Si	$\text{Ca}_{9,4}\text{Zn}_{0,1}\text{Mg}_{0,5}(\text{PO}_4)_{5,8}(\text{SiO}_4)_{0,2}(\text{OH})_{1,8}$

В результате проведенных исследований показано, что есть пределы концентраций ионов-заместителей в структуре ГА, при которых замещенный ГА не проявляет цитотоксических свойств. Исследования *in vitro* путем стандартного МТТ теста показали, что при введении ионов цинка, железа в структуру ГА совместно с ионами кремния цитотоксический эффект не проявляется до $x = 0,2$, при введении ионов лантана — до $x = 1$. Установлено, что одновременное введение ионов цинка, серебра и силикатной группы в структуру ГА приводит проявлению антибактериальной активности материала против *E. coli* и *L. monocytogenes*.

В экспериментах *in vivo* на крысах исследовалось влияние покрытия из титановых имплантатах из серебро-цинк-силикат-замещенного ГА. Установлено, что присутствие ионов серебра, цинка и кремния оказывает положительное влияние на процессы остеоиндукции, вызванные ГА. Остеогенез в случае использования замещенного ГА более полный и характеризуется выраженной минерализацией костных клеток, что не наблюдалось при покрытии имплантатов незамещенным ГА. Также вводимые ионы не оказывают токсического влияния на костную ткань [2]. Исследование влияния гранул из цинк-магний-силикат-замещенного ГА на процесс заживления костного дефекта на крысах показал, что данный состав стимулирует рост новой костной ткани [3].

На основании проделанной работы можно сделать вывод, что ионные замещения в структуре ГА благоприятно влияют на биологические свойства материала и являются перспективным направлением в области восстановительной костной хирургии.

Литература

1. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review // *Ceramics International*. 2015. Vol. 41. P. 9203–9231.
2. Khvostov M. V., Bulina N. V., Zhukova N. A. et al. A study on biological properties of titanium implants coated with multisubstituted hydroxyapatite // *Ceramics International*. 2022. Vol. 48. P. 34780–34792.
3. Bulina N. V., Khvostov M. V., Borodulina I. A. et al. Substituted hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate as osteogenesis enhancers // *Ceramics International*. 2024. Vol. 50. P. 33258–33269.