

ОБЗОРЫ

© Назаров Е.А., Кузьманин С.А., 2016
УДК 616.314-089

**О НЕКОТОРЫХ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЯХ ИМПЛАНТАТОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Е.А. Назаров, С.А. Кузьманин

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

В статье рассмотрены возможности улучшения свойств покрытий имплантатов путём введения в их состав германиевых и алмазоподобных углеродных компонентов. Проанализированы биологические свойства неорганического германия и его соединений. Отмечено, что германий в составе кальций-фосфатных покрытий имплантатов положительно влияет на процессы остеоинтеграции.

Ключевые слова: имплантат, покрытие.

Вопросы замещения искусственными изделиями (имплантатами) костей и суставов, зубов, дефектов кровеносных сосудов, стенок полостей и органов продолжают оставаться актуальными, пока окончательно не решена проблема их отторжения тканями-реципиентами. Идеальной поверхностью эндопротеза с позиций долговременности и надёжности его функционирования является поверхность, вступающая в непосредственный контакт с тканью-реципиентом без образования соединительнотканной капсулы.

Что касается эндопротезов крупных суставов, потребность в которых в РФ составляет более 300 тыс. в год [8], то прогнозируется рост количества повторных операций в связи с асептической нестабильностью последних [5, 16, 22, 23]. В связи с этим особую значимость имеют исследования по созданию покрытий имплантатов, которые предупреждали бы развитие асептической нестабильности [15].

Основными требованиями к материалам для производства имплантатов являются механическая прочность и биосовместимость. Наибольшую биосовместимость

и механические свойства, близкие к костной ткани имеет титан, однако он не обладает достаточными прочностными характеристиками для применения в травматологии и ортопедии [8]. Для их повышения используются сплавы Ti-6Al-4V (и его отечественный аналог ВТ6) или Ti-6Al-6Nb. Исследования показали, что входящие в их состав легирующие компоненты (ванадий, алюминий) не только не способствуют биосовместимости, но накапливаясь в тканях, могут вызвать токсическое воздействие на организм [13, 34].

Избежать токсического воздействия можно путём нанесения на поверхность имплантатов различных покрытий [3]. Экспериментально установлено, что при имплантации полипропиленовых эндопротезов передней брюшной стенки с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием не наблюдалось воспалительных изменений. В отдаленные сроки (180 суток) наблюдалась полная биоинтеграция имплантата. При этом в отличие от группы контроля (протез без напыления), отсутствовали гигантоклеточная трансформация макрофагов и формирование в клетках

инородных тел [9]. Запатентованы также алмазные покрытия на отдельных элементах эндопротезов тазобедренных суставов (патент RU №2328247 С1 от 7.10.2008).

В течение длительного времени в медицине используются кальций-фосфатные и гидроксипатитные покрытия, характеризующиеся образованием тесной химической связи с костью (связующий остеогенез) [21]. При этом продолжаются исследования, направленные на повышение их биоактивности и остеогенности. Для этого предлагают различные методы нанесения покрытий (электрохимическое осаждение, магнетронное и плазменное напыления), создание композитных соединений путем внедрения в структуру фосфатов кальция различных добавок [2, 29]. При этом отмечено, что в ряду гидроксипатитов кальция наибольшей биоактивностью обладает кремний-содержащий материал [2]. Исследователями выявлена способность кристаллического кремния преобразовывать электрические сигналы хондроцитов и стимулировать рост хрящевой ткани [17, 18, 19].

Наибольшим сходством с кремнием по физическим и химическим параметрам обладает германий. Тридцать второй элемент периодической системы Д.И. Менделеева (атомная масса 72,6) имеет пять стабильных изотопов: Ge70 (20,7%); Ge72 (27,5%); Ge73 (7,7%), Ge 74 (36,4%), Ge76 (7,7%). Искусственно получены многочисленные радиоактивные изотопы германия, из которых в биологических исследованиях чаще всего используются Ge68 (период полураспада 289 дней) и Ge71 (период полураспада 11 дней) [10]. Относительно большая распространённость германия в литосфере и его сходство с кремнием, который несомненно относится к элементам, существенным для жизни [10], позволяют поставить вопрос о значении германия для живой природы, влиянии его на жизнедеятельность макро- и микроорганизмов.

Учёными выявлен значительный спектр его биологических эффектов. От-

мечено, что добавление металлического германия в культуру туберкулёзной палочки, подавляет её рост к 22 дню наблюдения [35]. Соединения германия могут накапливаться и поглощаться некоторыми бактериями. В работах [27, 28] биоаккумуляция германия исследована как модель неспецифического поглощения некоторых металлов микроорганизмами, в частности бактериями *Pseudomonas putida*. В 20-е годы прошлого века появились первые сообщения о стимуляции образования красных кровяных телец в результате введения людям и животным нетоксичных доз диоксида германия [4]. Исследование противоопухолевой активности неорганических соединений германия показало, что он и его диоксид тормозят образование карциномы у мышей [4]. Однако другие авторы [37] это подтвердить не смогли. В то же время ими отмечено небольшое замедление роста опухолей при профилактическом применении германиевых соединений. В эксперименте на мышах установлено, что диоксид германия защищает их от повреждающего действия гамма-лучей [25].

В отличие от диоксида кремния и тяжёлых металлов диоксид германия не осаждает протеины и не соединяется с ними [36]. Установлено, что в венозной крови животных германий находится в основном в красных кровяных тельцах, а в артериальной крови - растворён в плазме [33]. На кровеносные сосуды диоксид германия действия не оказывает [38].

Более широкое применение соединений германия в медицине началось с 60-х годов прошлого века, когда российскими учёными были получены его первые водорастворимые органические соединения – сесквиоксиды. Наибольшую известность получил бис (2-карбоксиэтил)германия сесквиоксид [4]. К настоящему времени физиологическая активность этого соединения (известного также как Ge-132, CEGS) наиболее изучена. Его биологическая активность оказалась весьма обширной. Вещество нашло применение в комплексной терапии рака. Кроме противоопухолевого

эффекта, CEGS обладает также анальгезирующим, противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и противовирусным действием. Известны его гипотензивные и нейротропные свойства. Он является гепатопротектором и радиопротектором, при этом обладает низкой токсичностью [10, 14]. Это соединение стимулирует естественные киллеры на выработку интерферонов не только *in vivo*, но и в суспензии моноклеаров крови. Максимальный уровень синтеза гамма-интерферона наступает при инкубации в течение 74 ч в концентрации 200 мкг/мл Ge-132 [24]. Другие исследователи наблюдали пролиферативную активность тимоцитов и спленоцитов животных *in vitro* [6, 11]. Доказана способность германий-органических соединений усиливать образование соединительной ткани [12]. При их совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами отмечено снижение частоты их побочных эффектов с одновременным усилением анальгетической активности [1]. Запатентованы германиевое покрытие бандажей для снижения мышечной боли [31], спортивные тейпы, содержащие покрытые германием частицы карбоната кальция [34]. Металлический германий, нанесённый на виталиевые пластины, помещённые под кожу экспериментальных животных, стимулирует пролиферацию фибробластов в отличие от виталиевых пластин без германия [26]. При этом германиевое покрытие обладало более высокой поверхностной энергией, что коррелирует с данными других авторов [3]. Сплавы серебро-медь-германий и золото-германий использовались в стоматологии для изготовления пломб [30, 39].

Проведенные нами экспериментальные исследования [16] по изучению остеоинтеграции 4 групп имплантатов (первая группа - из медицинской стали, вторая - из титанового сплава ВТ6, покрытых карбоксинитридом титана с повышенной твёрдостью; третья группа - из титанового сплава ВТ6 с покрытием из кальция

фосфата и 1% германия, нанесённым методом микродугового оксидирования, и четвёртая - из того же сплава с покрытием кальция фосфатом и 5% германием) показали, что образование костной ткани преобладает вокруг штифтов, покрытых кальцием фосфатом и 5 % германием. Увеличение концентрации германия в среде электролита от 1% до 5% при формировании покрытия имплантата методом микродугового оксидирования не приводит к усилению остеоинтеграции.

Таким образом, проведённый анализ литературы позволяет считать актуальными исследования по изучению и созданию алмазных покрытий имплантатов, перспективным является применение для этих покрытий производных германия.

Литература

1. Башкирова С.А., Доскоч Я.Е., Бессонов А.Е., Березовская И.В., Калмыкова Е.А. Возможности сочетанного применения биологически активного вещества органического соединения германия и нестероидных противовоспалительных препаратов // Справочник врача общей практики. – 2009. – №9. – С. 61-65.
2. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Достижения кальцийфосфатных материалов // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 44. – С. 32-46.
3. Вырва О.Е., Зыкова А.В., Сафонов В.И., Малышкина С.В., Лукьянченко В.В., Валкович Я. И. др. Модификация поверхностных свойств материалов путём нанесения многослойных покрытий для их применения в ортопедии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – №4. – С. 62-67.
4. Гар Т.К., Миронов В.Ф. Биологическая активность соединений германия. – М.: НИИТЭХИМ, 1982. – 26 с.
5. Загородний Н.В., Нуждин В.И., Каграманов С.В., Хоранов Ю.Г., Кудинов О.А., Аюшеев Д.Б. и др. 20-летний опыт эндопротезирования крупных суставов в специализированном отделении ЦИТО им. Н.Н. Приорова // Вестник травматоло-

- логии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – №2. – С. 52-58.
6. Колесникова О.П., Тузова М.Н., Кудаева О.Т. Механизмы иммуномодулирующего эффекта германий – органических соединений // Иммунология. – 1995. – №1. – С. 27-31.
 7. Корнилов Н.В. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических повреждений тазобедренного сустава. – СПб.: ЛИТО-Синтез, 1997. – 291 с.
 8. Косяков А.Н., Розенберг О.А., Бондарь В.К., Гребенников К.А., Сохань С.В., Ульянич Н.В. Биосовместимость материалов эндопротеза нового поколения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – №4. – С. 105-115.
 9. Куликовский В.Ф., Должиков А.А., Битенская Е.П., Солошенко А.В., Ярош А.Л. Экспериментальное исследование реакции тканей на имплантацию сетчатых эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 678.
 10. Лукевиц И.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. Биологическая активность соединений германия. – Рига: Знание, 1990. – 191 с.
 11. Ляшенко В.А. Ахматова Н.К., Амбросов И.В., Матело С.К., Ахматов Э.А., Сухно А.С. Активация лимфоцитов под действием гриппозной вакцины в сочетании с низкомолекулярным германий-органическим соединением // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – №6. – С. 64-68.
 12. Мансурова Л.А., Воронков М.Г., Слуцкий Л.И. Влияние изопропоксисилатрана и изопропоксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани // Докл. АН СССР. – 1982. – Т. 262, №6. – С. 1505-1506.
 13. Маслов А.П. К вопросу эндопротезирования тазобедренного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – №2. – С. 10-14.
 14. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. Биологическая активность органических соединений германия (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, №11. – С. 3-6.
 15. Миронов С.П. Состояние ортопедо-травматологической службы в Российской Федерации и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – №4. – С. 10-13.
 16. Назаров Е.А., Рябова М.Н. Применение отечественных имплантатов в эндопротезировании тазобедренного сустава // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2007. – №2. – С. 13-20.
 17. Никитюк И.Е., Гаркавенко Ю.Е. Использование имплантатов на основе монокристаллов кремния для предупреждения деформаций конечностей при повреждении росткового хряща (экспериментальное исследование) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – №1. – С. 38-43.
 18. Никитюк И.Е. Индуцирование регенерации эластического хряща кристаллическими аппликаторами из полупроводниковых материалов как потенциальный метод лечения глубоких ожогов ушной раковины (экспериментальное исследование) // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №1 (47). – С. 45-48.
 19. Никитюк И.Е., Петраш В.В., Ильина Л.В. Полупроводниковые кристаллы как возможный материал для имплантатов, стимулирующих регенерацию суставного хряща // Материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России с Международным участием. – СПб., 2008. – С. 515-517.
 20. Папков В.Г., Назаров Е.А., Кузьманин С.А., Соловьёв А.Ю., Бондарь А.И. Экспериментальная оценка остеointеграции некоторых интрамедуллярных имплантатов // Актуальные проблемы медицинской науки и образо-

- вания (АПМНО-2015): сб. ст. V Междунар. науч. конф. (г. Пенза, 4-5 июня 2015 г.) [Электр. документ] / под ред. А.Н. Митрошина, С.М. Геращенко. – Электрон. текстовые, граф. дан. (10996 Кб). – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 396 с. – 1 электрон. диск (CD-ROM).
21. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2014. – №3. – С. 94-99.
22. Прохоренко В.М. Слободской А.Б., Мамедов А.А., Дунаев А.Г., Воронин И.В., Бадак И.С. Сравнительный анализ среднесрочных и отдаленных результатов первичного эндопротезирования тазобедренного сустава серийными эндопротезами бесцементной и цементной фиксации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – №3. – С. 21-27.
23. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – №3. – С. 59-63.
24. Хусаинов Р.М. Игнатенко М.А., Гриценко Л.И. Новый индуктор иммунного интерферона в человеческих лейкоцитах – германий-органическое соединение МОП-11 // Вопр. вирусологии. – 1991. – Т. 36, №1. – С. 63-64.
25. Arakawa S. Effects of germanium dioxide D-fructose solution on the X-ray injury of mice // Tanken. – 1959. – Vol. 10. – P. 289-302.
26. Carter J.M. fibroblastic activities post implantation of cobalt chromium alloy and pure germanium in rabbits // Artif. Organs. – 1984. – Vol. 8, №1. – P. 102-104.
27. Chmielowski J., Klapcinska B. Bioaccumulation of germanium by *Pseudomonas putida* in the presence of two selected substrates // Appl. Environ. Microbiol. – 1986. – Vol. 51, №5. – P. 1099-1103.
28. Chwistek M. Radiometric determination of germanium accumulation in microbial biomass // Chem. Anal. – 1981. – Vol. 26, №1. – P. 141-146.
29. Ducheyne P., Cuckler J.M. Bioactive ceramic prosthetic coating // Clin. Orthop. Relate. Res. – 1992. – Vol. 276. – P. 102-114.
30. Eurich K. Alloy powder for dental amalgams: Pat. 2830759 Ger. (1979) // C.A. – 1980. – Vol. 92. – P. 153-192.
31. Hakamata S., Kurihara T., Ishigaki S. Application of germanium and silicon semiconductors to bandages for alleviation of muscular pain: Pat. 62-281967 Jpn. (1987) // C.A. – 1988. – Vol. 109. – 11768b.
32. Hench L.L. Bioceramics // J. Amer. Ceram. Soc. – 1998. – Vol. 81, № 7. – P. 1705-1728.
33. Mueller J.H., Iszard M.S. Toxizität einiger allotropen modifaicationen von germanium oxid // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1931. – Bd. 42. – S. 277-297.
34. Musha S. Analgesic tapes containing germanium-coated calcium carbonate particles: Pat. 62-209671 Jpn. (1986) // C.A. – 1987. – Vol. 106. – 90179z.
35. Ong S.G. L'action inhibitrice des metaux sur la croissance du B. tuberculoix. III. Germanium, etain et plomb // Proc. Netherlands Acad. Sci. – 1945. – Vol. 48. – P. 411-419.
36. Rosenfeld G., Wallace E.J. Studies of acute and chronic toxicity of germanium // Arch. Ind. Hyg. Occupational Med. – 1953. – Vol. 8. – P. 466-479.
37. Rothermundt M., Burschkies K. Über die bedeutung des germanium über die chemoterapie // Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. – 1936. – Bd. 87. – S. 445-448.
38. Tomizawa S., Suguro N., Kagoshima M. Studies on general pharmacological effects of some germanium compounds // Oyo Yakuri. – 1978. – Vol. 16, №4. – P. 682-871.
39. Townsend J.D., Hamilton A. J., Sbordone L. Biological evaluation of a silver-cooper-germanium dental casting alloy and a gold-germanium coating alloy // J. Dent. Res. – 1983. – Vol. 86, №8. – P. 899-903.

SOME BIOACTIVE COATINGS OF IMPLANTS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Nazarov, S.A. Kuzmanin

The article considers possibilities of improvement of properties of coatings of implants through the introduction in their composition of germanium and diamond-like carbon components. Analyzed biological properties of inorganic germanium and its compounds. It is noted that germanium in the composition of the calcium phosphate coating of implants has a positive effect on the processes of osseointegration.

Keywords: *implant, coating.*

Назаров Е.А. — д.м.н., зав. кафедрой травматологии, ортопедии, ВПХ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: 62-02568@mail.ru

Кузьманин С.А. — аспирант кафедры травматологии, ортопедии, ВПХ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, врач травматолог-ортопед ГАУ РО «Хоккейный клуб «Рязань».

E-mail: sinnersk@yandex.ru