

## ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ПРОТЕКАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В КОСТНОМ ЛОЖЕ

© 2016 г. А.И. Шайхалиев, М.С. Краснов\*, А.П. Ильина\*, О.В. Ямскова\*,  
Е.Ю. Рыбакова\*\*, Н.В. Свентская\*\*\*, Б.И. Белецкий\*\*\*,  
В.П. Ямскова\*\*, И.А. Ямсков\*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

E-mail: astemirsh@yandex.ru

\*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28

E-mail: embbrmsk@mail.ru

\*\*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26

E-mail: yamskova-vp@yandex.ru

\*\*\*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,  
125047, Москва, Миусская площадь, 9

E-mail: s.w.natali@mail.ru

Поступила в редакцию 28.03.16 г.

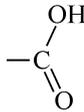
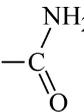
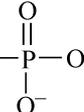
Проведен обзор имплантационных материалов для восстановления костных ран и дефектов. Ведущими искусственными имплантационными материалами являются гидроксиапатит и биоактивные стекла. Хитозан, полилактид, адгелон и салициловая кислота находят применение в данной области как совместимые хирургические материалы, также способствующие ранозаживлению и регенерации. При использовании гидроксиапатита в качестве имплантационного материала контакты обеспечивают его активные группы, фосфатные, гидроксидные и другие, затем происходит миграция и закрепление клеток на поверхности матрикса и образование промежуточного слоя остеοидного типа и срастание кости с имплантом. В случае биоактивных стекол в образовании связей участвуют силанольные группировки. Изучение механизмов образования связей между биологической тканью и имплантантом, а также поиск новых биосовместимых материалов являются важными задачами медицинских разработок в области имплантации и посттравматической регенерации.

*Ключевые слова:* трансплантация, гидроксиапатит, биоминерализация.

В настоящее время при восстановлении костных ран и дефектов применяют широкий спектр имплантационных материалов, различающихся по составу, структуре, физико-химическим и медико-биологическим свойствам. Реакция организма на подсадку искусственных имплантационных материалов *in vivo*, прикрепление культур клеток *in vitro* (влияние на пролиферацию, дифференциацию, синтетическую активность) является предметом исследования многих научных коллективов. Однако процессы, протекающие на поверхности матрикса и играющие ключевую роль при закреплении клеток и их миграции, вопросы влияния химического состава и структуры материала на формирование адгезивных групп рассматриваются редко.

При воздействии на имплантационный материал физиологической среды организма (90% воды, плазма крови) и присутствующих в ней ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  происходит гидролиз поверхности с образованием реакционного слоя. Тип формирующихся в реакционном слое активных групп и их количество определяются составом материала, его структурой, химической стойкостью. Например, в тестах *in vitro* в среде SBF (Simulated Body Fluid) показано, что в нуклеации апатита на поверхности титана участвуют группы  $\text{Ti-OH}$ , биоактивных стекол – группы  $\text{Si-OH}$ , кальций-фосфатной керамики  $\text{PO}_4\text{H}_2 - \text{Ca-OH}$  и  $-\text{O-Ca}^+$ , оксидной керамики из тантала, циркония и ниобия – соответственно  $\text{Ta-OH}$ ,  $\text{Zr-OH}$ ,  $\text{Nb-OH}$ , полимерных материалов –  $\text{COOH}$  [1].

Таблица 1. Важные функциональные группы биологических молекул и их значение [2].

Группа	Название	Биологическое значение
$-\text{CH}_3$	Метил	Гидрофобная, не образует водородных связей
$-\text{OH}$	Гидроксил	Гидрофильная, образует водородные связи
	Карбоксил	Обычно заряжена $-\text{C}(\text{OH})\text{O}^- \rightleftharpoons -\text{C}(=\text{O})\text{O}^- + \text{H}^+$ Образует водородные связи
$-\text{NH}_2$	Аминогруппа	Часто заряжена $-\text{NH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons -\text{NH}_3^+$ Образует водородные связи
	Карбонил	Образует водородные связи; обычно существует в кетоформе
	Амидная группа	Аминогруппа и карбонил образуют прочные водородные связи
$-\text{SH}$	Сульфгидрильная группа	Образует слабые водородные связи; две сульфидные группы окисляются до дисульфидной связи ( $-\text{S}-\text{S}-$ );
	Фосфатная группа	Гидрофильная, всегда заряжена отрицательно; образует водородные связи с водой

В среде организма прикрепление клеток к поверхности субстрата происходит посредством адгезивных участков, называемых фокальными адгезивными контактами, содержащими активные полярные группы положительного и отрицательного зарядов (табл. 1). Взаимодействие активных полярных групп адгезивных рецепторов клеток с активными группами поверхности субстрата приводит к формированию на границе «имплантат–организм» двух основных типов связей – сильных и слабых. При образовании сильных, ковалентных связей изменение свободной энергии лежит в пределах от  $-210$  до  $-420$  кДж/моль, расщепление таких связей возможно только под действием ферментов, ответственных за данный процесс. Среди слабых связей выделяют три основных типа: водородные, ионные и связи, обусловленные ван-дер-ваальсовыми силами, изменение свободной энергии при их формировании лежит в пределах  $4-30$  кДж/моль. Эффективное прикрепление адгезивных рецепторов клетки к поверхности матрицы будет происходить только в том случае, если многочисленные активные группы субстрата будут одновременно взаимодействовать с

многочисленными адгезивными рецепторами с образованием значительного числа различных типов «слабых» связей, в том числе водородных связей с молекулами воды и комплементарных поверхностей. Лишь при этом условии энергия взаимодействия субстрата и адгезивных молекул будет превышать энергию диссоциации данных связей и прикрепившиеся клетки останутся жизнеспособными [2–4].

## БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЯ

Изучение биоминерализации важно не только для улучшения понимания того, насколько ткани богаты минералами *in vivo*, но и потому, что это является хорошим источником для разработок новых материалов с улучшенными свойствами. У минерализованных тканей есть иерархическая структура, которая развилась со временем для достижения лучших функций в большом разнообразии организмов. Органические фазы играют ключевую роль в структуре минерализованных тканей, таким образом, их матрицы часто имеют гибридный состав, различие проявляется

в относительном содержании органических и неорганических веществ.

Кости и зубная эмаль имеют одинаковый минеральный состав, но различные морфологическое строение и содержание органической фазы. Кость имеет относительно высокое содержание органических веществ и представляет собой динамичную, очень васкуляризованную ткань, которая на 70% состоит из минералов (главным образом, на основе гидроксиапатита) и на 30% – из органических веществ (в том числе коллагена, гликопротеинов, протеогликанов и сиалопротеинов) в сухом весе. Кости постоянно перестраиваются в ответ на прилагаемые нагрузки. Эта непрерывная регенерация и изменение костной ткани, вероятно, служат для предотвращения усталости и чрезмерного старения в дополнение к своим основным функциям защиты внутренних органов, мышц и поддержки кости, что также важно для регулирования концентрации ионов кальция в рамках текущей резорбции и формирования новых минералов.

В то же время эмаль, в отличие от кости, имеет почти полностью неорганический состав. Информация по изучению строения костей и зубов млекопитающих и их биоминерализации интересна и может значительно способствовать развитию способов лечения и методов реконструирования и восстановления минерализованных тканей человека.

Используемые для создания минерализованной матрицы синтетические подходы также являются полезными для развития методов создания гибридных синтетических материалов. Часто некоторое количество органического вещества утилизируется организмом для изменения механических свойств минерализованной структуры. Одним из примеров являются белки окклюдина, определяющие твердость биогенного кальцита.

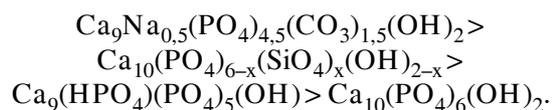
Знание и понимание комплексной интеграции органических и неорганических фаз, входящих в различной степени в состав минерализованной матрицы, и связь с ее свойствами имеют большое значение для разработки и использования искусственных биомедицинских материалов. Материалы, которые нас интересуют, могут быть вовлечены в весьма сложные биологические процессы регенерации костной ткани и, возможно, тканей зубов. Знания в этой области могут обеспечить развитие технологии в области химического синтеза новых гибридных материалов, в том числе и на основе структур апатита для регенерации костей и тканей зубов человека.

## ГИДРОКСИАПАТИТ

Гидроксиапатит [5,6] – кристаллохимический аналог минеральной составляющей костной ткани, биосовместим, резистивен, является основным компонентом большинства керамик, стеклокерамик и композиционных материалов с коллагеном. Гидроксиапатит является естественным кальцийсодержащим минералом с формулой  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ , но обычно записывается в виде  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , чтобы подчеркнуть, что его элементарная ячейка кристалла состоит из двух образований (рис. 1). Гидроксиапатит с точки зрения кристаллохимии принадлежит к пространственной группе симметрии  $P6_3/m$ , ионы кальция в его структуре находятся в различных положениях относительно кристаллографических осей.

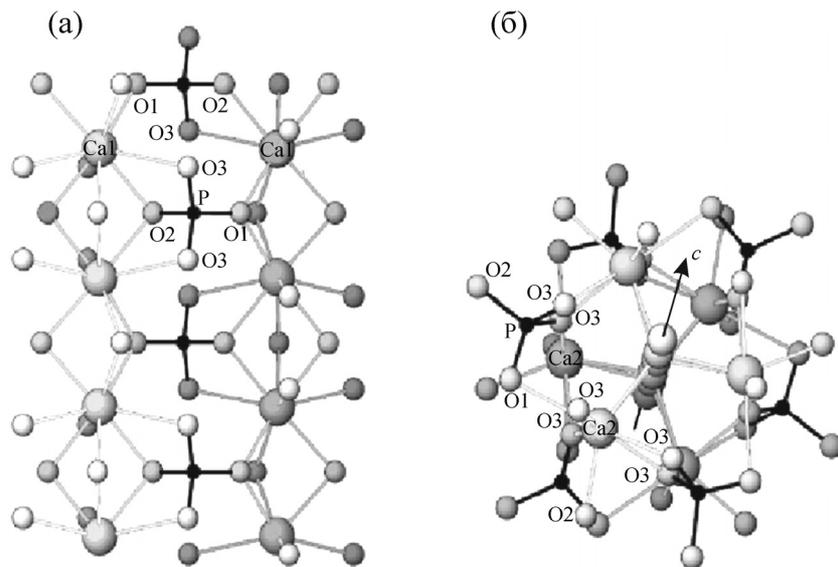
Гидроксиапатит кристаллизуется в гексагональной сингонии и имеет твердость 3,08 и 5,0 по шкале Мооса. Чистый гидроксиапатит представляет собой порошок белого цвета. Естественные апатиты, однако, могут также иметь коричневый, желтый или зеленый оттенок, что сравнимо с цветом пятен флюорооза зубов.

Гидроксид-ионы ( $\text{OH}^-$ ) гидроксиапатита могут быть замещены фторид-, хлорид- или карбонат-ионами, с получением соответственно фторапатита, хлорапатита или карбонатапатита. Замещения в катионной и анионной под решетках апатита с введением ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{SiO}_4^{4-}$  приводят к возникновению вакансий и дефектов в кристаллической структуре, изменению пространственной группы с  $P6_3/m$  на  $P2_1/b$ , повышению биологической активности и растворимости. В работе [7] приведены данные по скорости растворения порошковых фосфатов кальция в кислой среде:



В результате гидролиза на поверхности гидроксиапатита формируются адгезивные группы  $-\text{PO}_4\text{H}_2$ ,  $-\text{Ca}-\text{OH}$  и  $-\text{O}-\text{Ca}^+$ , поверхностная концентрация которых зависит от химического состава апатита.

**Медицинское применение гидроксиапатита.** Гидроксиапатит входит в состав зубов и костей (более 75%) в человеческом теле. Поэтому он часто используется в качестве наполнителя в месте ампутированной кости или в качестве покрытия для содействия срастанию костей в протезных имплантатах. Коралловые скелеты могут быть преобразованы в гидроксиапатит при высокой температуре, их пористая структура обеспечивает относительно быстрое срастание за счет первоначальной механической прочности.



**Рис. 1.** Координационное окружение кристаллографически различных ионов кальция в структуре гидроксиапатита: (а) – колонки, содержащие Ca1, с окружением из девяти ионов кислорода; (б) треугольники, включающие Ca2, с окружением из семи ионов кислорода.

Хотя существует много материалов с аналогичными или даже идентичными составами химического вещества (рис. 2), организм реагирует на них совершенно иначе. Многие современные импланты, включая протезы тазобедренных суставов и зубные имплантаты, покрыты гидроксиапатитом. Было высказано предположение, что это может способствовать остеоинтеграции.

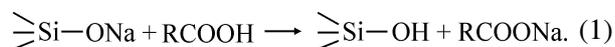
**Механизм образования связи между костью и гидроксиапатитом.** Реакция организма на подсадку кальций-фосфатных материалов начинается с их частичной резорбции с удалением катионной составляющей и последующим отщеплением фосфатной группировки. В зависимости от степени кристалличности гидроксиапатита происходит частичное растворение поверхностных слоев материала. При помещении материала в среду организма и взаимодействии клеток с его поверхностью происходит стабилизация структуры частично деградировавшего фосфата кальция ионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и др. В конечном итоге происходит срастание кости с имплантатом через промежуточный слой остеоидного типа. Прочность промежуточного слоя определяется величиной поверхности контакта и возрастает с увеличением последней. Известно, что остеокондуктивные материалы характеризуются более высокими значениями прочности промежуточного слоя в сравнении с монолитными материалами поверхностного закрепления, вследствие образования промежуточного слоя боль-

шей площади и большей удельной поверхности материала, подвергающегося воздействию.

## БИОАКТИВНЫЕ СТЕКЛА

Биоактивные стекла относятся к системам  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-X}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-X}_2\text{O}$  (где X – Na, K), с введением  $\text{CaF}_2$ , MgO,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , обеспечивающих формирование биоактивных фаз и регулирование резорбируемости/устойчивости и прочностных свойств [8,9]. Химический состав влияет на структуру и свойства стекол, например, в стеклах системы  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O}$  (на рис. 3 представлена идеализированная структура – силикатные цепи) повышение доли оксидов натрия и кальция приводит к снижению степени связности структуры, повышению реакционной активности и резорбируемости стекол. В другом случае увеличение доли оксидов кремния и фосфора приводит к повышению степени связности, снижению поверхностной активности и повышению химической устойчивости (структура представлена двухмерными и трехмерными силикатными каркасами).

**Механизм образования связи между костью и стеклом.** Механизм образования связи между костью и стеклом изучен частично, однако, известно, что образованию этой связи предшествует частичное растворение поверхности стекла по реакции [8,9] (схема 1):

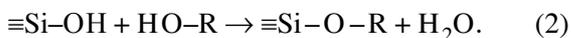


В зависимости от состава стекла и его химической устойчивости «мощность» образу-



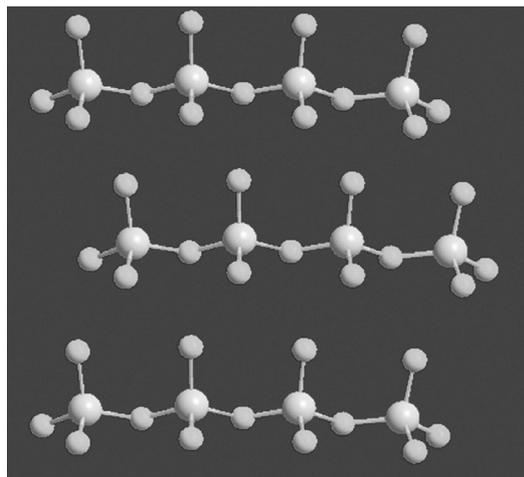
**Рис. 2.** Гибкий гидрогель-гидроксиапатитный композит, который имеет соотношение органической и минеральной частей, приближенное к таковому у человеческой кости.

щегося силикагеля различна. Как показывают исследования *in vivo*, только на достаточно мощных слоях силикагеля впоследствии из физиологической среды осаждаются кальций-фосфатные слои. Гидратированный гель представляет собой уникальный субстрат для адгезии клеток и абсорбции частиц, которые стимулируют рост клеток. Избыточные силанольные группировки подвергаются дальнейшему гидролизу, что приводит к образованию высокогидратированного коллоидного геля кремневой кислоты, растворимого в среде организма. Связывание силанольной группировки с белковой молекулой протекает по реакции конденсации (схема 2):

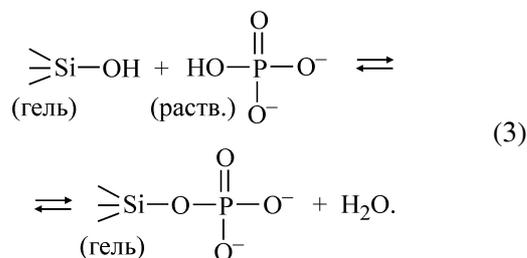


После образования связи «биоактивное стекло – коллаген» остеобласты минерализуют образовавшийся остеоидный участок путем синтеза и секреции матричных пузырьков, содержащих высокие концентрации фосфата кальция. Микросреда внутри матричных пузырьков способствует отложению первых кристаллов гидроксиапатита.

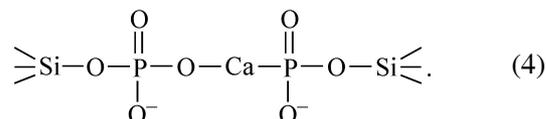
Связывание мощного силикатного геля и формирование на его поверхности кальций-фосфатных слоев протекает в два этапа. Силанольные группировки в первую очередь связываются с фосфатом [10] (схема 3):



**Рис. 3.** Идеализированная структура из силикатных цепей в биоактивном стекле.



Свободные цепочки  $\text{Si}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^-$  сшиваются катионами кальция, которые стабилизируют силикатный гель и формируют трехмерную структуру (схема 4):



В дальнейшем на поверхности кальций-фосфатного слоя кристаллизуется низкоструктурированный карбонатгидроксиапатит, в котором источником ионов  $\text{CO}_3^{2-}$  также является костная ткань. В итоге формируется прочная связь костной ткани с поверхностью имплантата и в случае резорбции имплантированного материала молодая костная ткань постепенно замещает имплантат.

В тех случаях, когда на поверхности материала формируется низкогидратированный, «тонкий» силикатный слой, образование кальций-фосфатных слоев происходит в значительно меньшей степени или же вообще не имеет места. Такие материалы относят к группе биосовместимых, и костная ткань с ними образует только контакт, но не связывание.

Преимущество биоактивных силикатных стекол – возможность формирования гидратированных силикатных гелей, в которых за счет

**Таблица 2.** Зависимость положения полос ИК-поглощения гидратной воды от природы катиона в силикатных стеклах

Элемент	Ионный радиус по Полингу $R$ , Å	Валентное колебание $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Смещение полосы валентного колебания относительно чистой воды, $\Delta\nu = 3420 - \nu$ , $\text{см}^{-1}$	Изменение энергии водородной связи, кДж/моль
Li <sup>+</sup>	0,60	3460	-40	-3,34
Na <sup>+</sup>	0,95	3460	-40	-3,34
K <sup>+</sup>	1,33	3460	-40	-3,34
Mg <sup>2+</sup>	0,65	3395	25	2,09
Ca <sup>2+</sup>	0,99	3405	15	1,25
Al <sup>3+</sup>	0,50	3195	225	18,81

изменения длин  $\equiv\text{Si}-\text{OH}$  и углов связей  $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$  возможности вращения способны копировать реплики контактирующих молекул, «подстраиваясь» под последние, что приводит к увеличению прочности закрепления биологических молекул.

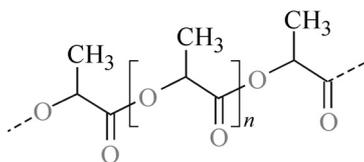
Высокая адгезия клеток на поверхности биоактивных стекол обусловлена формированием на поверхности стекла гидроксильных групп с различными распределениями электронных плотностей, которые способствуют формированию различных по энергетике водородных связей с водой.

В табл. 2 на основе ИК-спектров гидратированных силикатов показано изменение энергии при образовании водородных связей с водой.

### ПОЛИЛАКТИД

Полилактид — биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир (рис. 4), мономером которого является кислота (ее фрагмент выделен на рисунке) [11,12]. В медицине полилактид применяют для производства хирургических нитей, штифтов, имплантатов челюстно-лицевой области. В природных условиях срок разложения составляет от двух месяцев до двух лет.

Процесс резорбции материала определяется скоростью гидролиза полимерной цепи  $(-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-)_n$  до мономера. Под действием воды на поверхности образуются «разрывы» с многочисленными адгезивными гидроксильными группами на концах, за счет которых про-

**Рис. 4.** Структурная формула полилактида.

исходит закрепление клеток; водородные связи с водой образуют как карбоксильная  $-\text{COOH}$  и гидроксильная  $-\text{OH}$  группы, образовавшиеся вследствие гидролиза полимера, так и карбонильные группы  $=\text{C}=\text{O}$  полимерной цепи.

В общем случае на один мономер молочной кислоты в цепи полилактатной массы приходится две активные адгезивные группы.

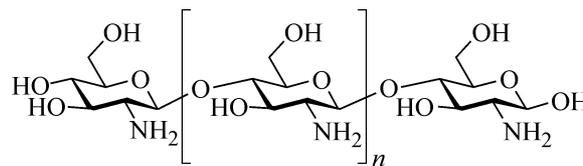
### ХИТОЗАН

Хитозан — аминсахарид, производное линейного полисахарида, макромолекулы состоят из случайно-связанных  $\beta$ -(1-4)-D-глюкозаминных звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина (рис. 5). Один из источников получения хитозана — панцири ракообразных.

Молекула хитозана содержит в себе большое количество свободных аминогрупп, что позволяет ему связывать ионы водорода и приобретает положительный заряд, что и определяет свойство хитозана как хорошего катионита. Это также объясняет способность хитозана связывать и прочно удерживать ионы различных металлов (в том числе и радиоактивных изотопов, а также токсичных элементов).

Хитозан способен образовывать большое количество водородных связей. Поэтому он может связать большое количество органических водорастворимых веществ (бактериальные токсины и токсины, образующиеся в процессе пищеварения).

Хитозан плохо растворим в воде. Это обусловлено тем, что связи между молекулами хитозана более прочные, чем между молекулами

**Рис. 5.** Структурная формула хитозана.

хитозана и молекулами воды. При этом он довольно хорошо растворяется в уксусной, лимонной, щавелевой и янтарной кислотах. Может удерживать в своей структуре растворитель, а также растворенные в нем вещества. В растворенном виде хитозан обладает большим сорбирующим эффектом, чем в нерастворенном.

Из-за эффекта молекулярного сита и гидрофобных взаимодействий, хитозан может связывать предельные углеводороды, жиры и жирорастворимые соединения.

**Медицинское применение хитозана.** Хитозан обладает антибактериальными, противогрибковыми и антивирусными свойствами. В середине 1970-х годов были предприняты первые попытки использования хитинов и хитозанов для заживления ран, в том числе ожоговых. Было установлено, что хитозан обладает антимикробной активностью, способностью поглощать биологические жидкости и помогать регенерации тканей. На основе волокнообразующих способностей хитина и хитозана были созданы саморассасывающиеся хирургические шовные материалы. Их используют как заменители кровеносных сосудов, катетеров, шлангов.

Хитозановые материалы не вызывают аллергических реакций и не теряют своей прочности.

## АДГЕЛОН

Адгелон – препарат на основе выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота гликопротеина, оказывающего действие на клетки соединительной ткани, функция которой чрезвычайно важна в процессах восстановления нарушенной гистоструктуры органа. Гликопротеин, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота, идентичен человеческому и, таким образом, является эндогенным для человеческого организма. Сывороточный гликопротеин, являющийся основой адгелона, обладает специфической биологической активностью в сверхмалых дозах, в которых и входит в состав препарата. Эндогенность соединения, а также сверхнизкие концентрации, применяемые в его лекарственной форме, особенно благоприятны вследствие отсутствия каких-либо побочных эффектов у данного лекарственного средства.

Препарат является эффективным стимулятором репаративных процессов в тканях, препятствует развитию воспалительного процесса и разрастанию рубцовой ткани, способствует реконструкции морфологической структуры ткани, обладает способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, имеющие место при различных патологических состояниях, действию экстремальных факторов,

старении, обладает выраженным гепатопротекторным действием.

Адгелон стимулирует процесс регенерации хрящевой ткани, способствуя быстрому накоплению массы молодых хрящевых клеток и их дифференцировке, что приводит к более быстрому образованию замещающей хрящевой ткани, восстановлению ровной суставной поверхности в области повреждения и улучшению подвижности сустава. При применении препарата происходит заполнение области повреждения молодыми хрящевыми клетками и восстановление хрящевой ткани в дефинитивном виде, так как имеет место ее дифференцировка на слои, присущие исходному гиалиновому хрящу. При внутрисуставных инъекциях вырабатываемое клетками хрящевой ткани основное вещество имеет более упорядоченную структуру: оно становится таким же плотным, как в нормально функционирующей хрящевой ткани.

Адгелон применяется в том числе и как стимулятор регенерации костной ткани после переломов.

По химической природе адгелон представляет собой полипептид с содержанием большого количества диамино- и дикарбоновых кислот (аспарагиновая и глутаминовая кислоты, лизин, аргинин).

Остатки данных аминокислот в адгелоне содержат свободные карбоксильные ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}^-$ ) и аминогруппы ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_3^+$ ), не включенные в полипептидную цепь и поэтому остающиеся свободными для различных взаимодействий с другими молекулами и ионами (рис. 6).

## СОВМЕСТИМОСТЬ ХИТОЗАНА, АДГЕЛОНА И ГИДРОКСИАПАТИТА МЕЖДУ СОБОЙ

Все материалы, входящие в состав предлагаемого композита, являются биосовместимыми, поэтому так или иначе содействуют регенерации тканей:

*Адгелон* оказывает действие на клетки соединительной ткани, функция которой чрезвычайно важна в процессах восстановления нарушенной гистоструктуры органа. Гликопротеин, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота, является идентичным человеческому, – таким образом, указанное соединение является эндогенным для человеческого организма. Адгелон стимулирует процесс регенерации хрящевой ткани.

*Хитозан* обладает антибактериальной и антимикробной активностью, противогрибковыми и антивирусными свойствами, способствует регенерации тканей и заживлению ран (в том

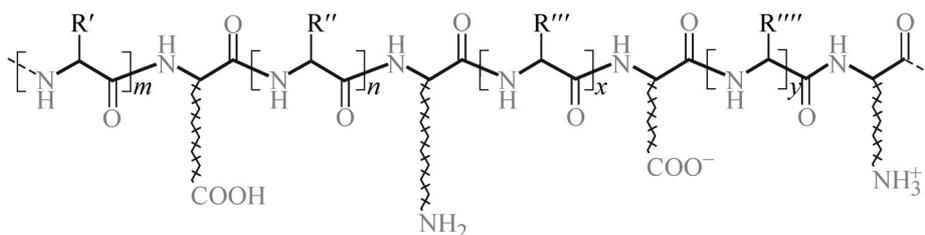


Рис. 6. Условная структурная формула адгелона.

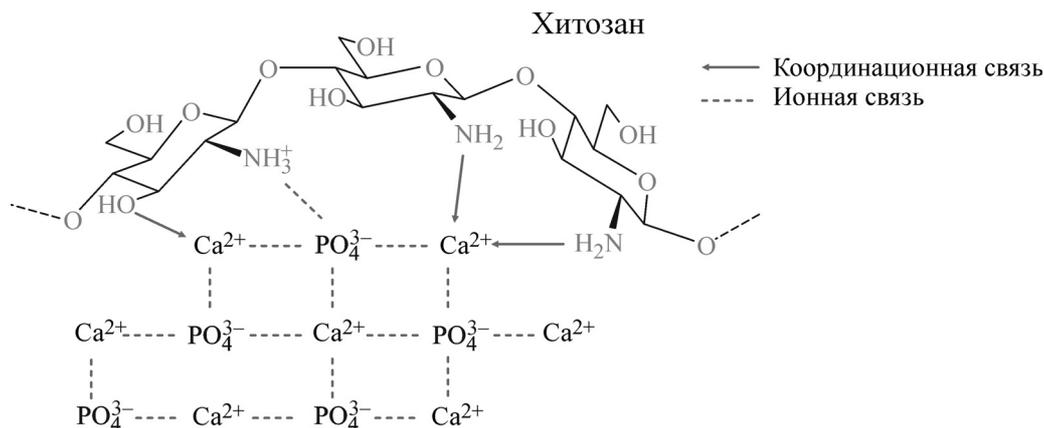


Рис. 7. Схема химического взаимодействия между хитозаном и гидроксиапатитом.

числе ожоговых). Хитозановые материалы не вызывают аллергических реакций и не теряют своей прочности.

*Гидроксиапатит* входит в состав зубов и костей в человеческом теле и является естественным «строительным материалом», содействующим регенерации и быстрому срастанию костей.

Ионы кальция, находящиеся на поверхности гидроксиапатита, могут образовывать донорно-акцепторные связи с хитозаном за счет свободных гидроксильных) и аминогрупп хитозана. Фосфат-ионы, находящиеся на поверхности гидроксиапатита, могут образовывать ионную связь с частично протонированными аминогруппами хитозана (рис. 7).

Полипептид адгелон содержит большое количество диамино- и дикарбоновых кислот, остатки которых (свободные карбоксильные и аминогруппы), остаются свободными для комплексообразования. Данные свободные амино- ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_3^+$ ) и карбоксильные ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}^-$ ) группы также могут образовывать координационные связи с поверхностными ионами гидроксиапатита.

При этом связывание с ионами кальция достигается за счет боковых карбоксилат-анио-

нов ( $-\text{COO}^-$ ) и аминогрупп ( $-\text{NH}_2$ ), в то время как связывание с фосфат-ионами гидроксиапатита может достигаться за счет образования ионных связей фосфат-ионов с частично протонированными ( $-\text{NH}_3^+$ ) аминогруппами адгелона, а также (в меньшей степени) за счет водородных связей с фосфат-ионами.

В результате может обеспечиваться хорошая адгезия гидроксиапатита как с хитозаном, так и с адгелоном.

Во всех случаях аналогично гидроксиапатиту ведет себя и биоактивное стекло.

Таким образом, гидроксиапатит и биоактивное стекло могут имитировать минеральную составляющую костной ткани, в то время как полилактид и хитозан – ее органическую (коллагеновую составляющую). Как полилактид, так и хитозан, включенные в состав костного протеза, в организме постепенно рассасываются, замещаясь растущей костной тканью.

Для стимуляции регенеративных процессов в состав данных имплантов могут быть также включены небольшие количества адгелона и салициловой кислоты (антимикробное и противовоспалительное средство).

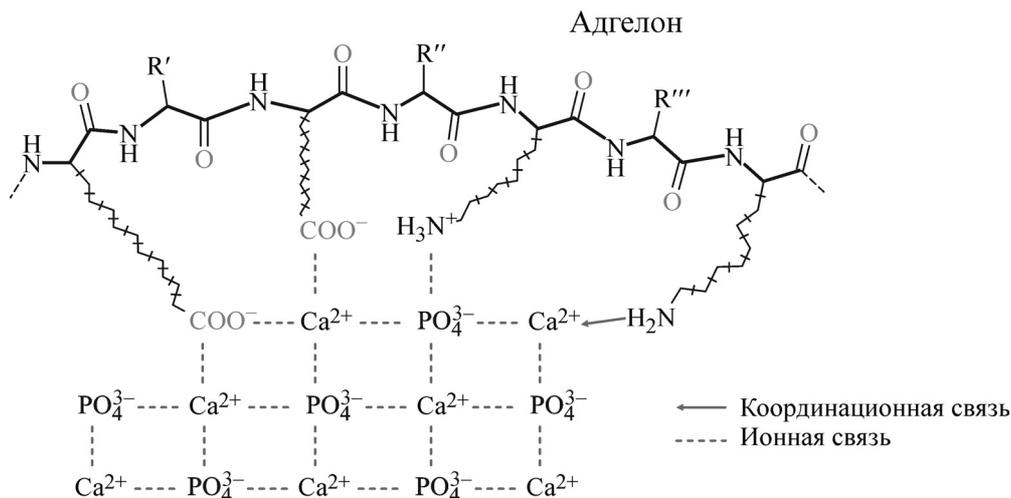


Рис. 8. Схема химического взаимодействия между адгелоном и гидроксиапатитом.

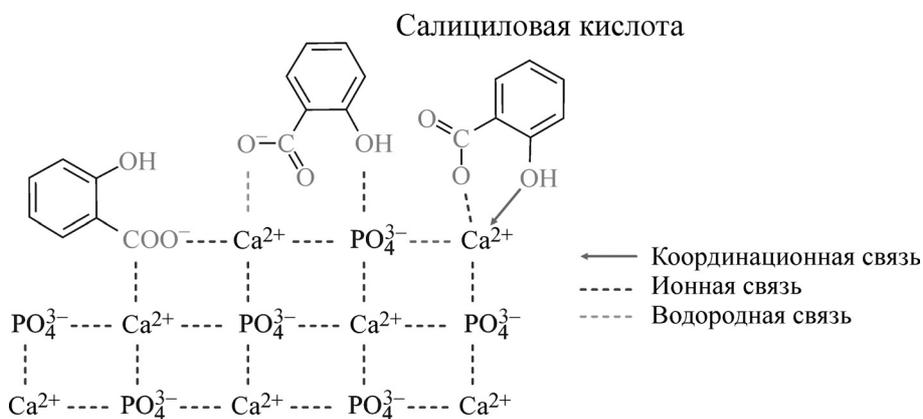


Рис. 9. Схема химического взаимодействия между салициловой кислотой и гидроксиапатитом.

### САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ

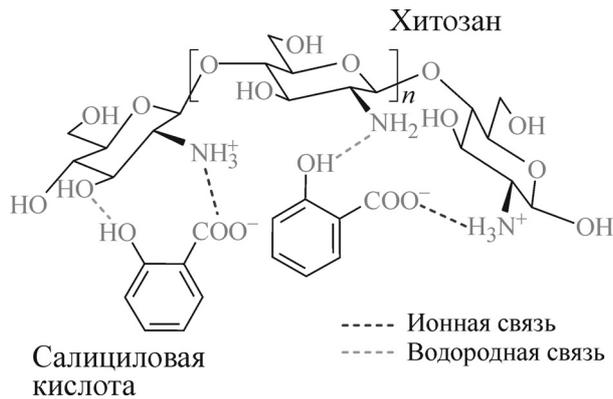
Салициловая кислота (применяемая в качестве антисептического и противовоспалительного компонента) также может связываться с гидроксиапатитом за счет поверхностных ионов кальция гидроксиапатита, способных к координации с салицилат-анионами.

Кроме того, хитозан, как указывалось выше, хорошо растворяется в органических кислотах (уксусной, лимонной, щавелевой, янтарной и т.п.), и поэтому может хорошо растворять и салициловую кислоту, образуя однородный твердый раствор – за счет образования ионных связей салицилат-иона с протонированными аминогруппами ( $-\text{NH}_3^+$ ) хитозана, а также за счет образования водородных связей (рис. 10).

Аналогичным образом салициловая кислота может связываться и с адгелоном – за счет образования ионных связей салицилат-иона с протонированными аминогруппами ( $-\text{NH}_3^+$ ) адгелона и за счет образования водородных связей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными имплантационными материалами являются гидроксиапатит в силу схожести его состава с составом зубов и костей человека и биоактивные стекла, используемые в качестве имплантатов кости, т.е. материалов, замещающих минеральную составляющую кости. Полилактид применяется для изготовления хирургических нитей, штифтов и челюстно-лицевых имплантатов. В качестве вспомогательных материалов используют хитозан, адгелон и салици-



**Рис. 10.** Схема химического взаимодействия между салициловой кислотой и хитозаном.

ловую кислоту. Указанные материалы обладают антибактериальными и противовоспалительными свойствами, способствуют ранозаживлению. Широкое применение находят комбинации вышеперечисленных препаратов и материалов для осуществления имплантации кости и стимуляции регенеративных процессов в организме человека.

Авторы выражают благодарность д.ф.м.н. В.А. Намиоту за полезные и плодотворные обсуждения работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Kokubo, H. M. Kim, and M. Kawashta, *Biomaterials* **24**, 2161 (2003).
2. Дж. Уотсон, *Молекулярная биология гена* (Мир, М., 1967).
3. S. Liao, K. Chan, and S. Ramakrishna, *Mater. Sci. Eng. C* **28** (8), 1189 (2008).
4. Ю. А. Ершов, В. А. Попков, А. С. Берлянд и др., *Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов: учеб. пособие для мед. спец. вузов* (Высш. шк., М., 1993).
5. С. М. Баринов и В. С. Комлев, *Биокерамика на основе фосфатов кальция* (Наука, М., 2005).
6. С. Н. Данильченко, *Вісник СумДУ. Серія Фізика, математика, механіка*, № 2, 33 (2007).
7. А. Г. Вересов, Автореф. дис. ... канд. хим. наук (МГУ, М., 2003).
8. L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.* **81**, 1705 (1998).
9. T. Kokubo, H. M. Kim, and M. Kawashta, *Biomaterials* **24**, 2161 (2003).
10. O. H. Andersson and K. H. Karlsson, *J. Non-Crystalline Solids* **129**, 145 (1991).
11. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B4>.
12. L. Yu and L. Chen, in *Biodegradable Polymer Blends and Composites from Renewable Resources*, Ed. by L. Yu (John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 2008), doi: 10.1002/9780470391501.ch1.

## Influence of Chemical Nature of Implant Materials on Regeneration Processes in Implant Site

A.I. Shaihaliev\*, M.S. Krasnov\*\*, A.P. Il'ina\*\*, O.V. Yamskova\*\*, E.Yu. Rybakova\*\*\*,  
N.V. Svetskaya\*\*\*\*, B.I. Beletsky\*\*\*\*, V.P. Yamskova\*\*\*, and I.A. Yamskov\*\*

\*Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

\*\*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia

\*\*\*Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia

\*\*\*\*Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia

A literature review has been conducted to explore implant materials for recovering bone injuries and defects. Leading artificial implant materials are hydroxyapatite and bioactive glasses. Chitosan, polylactide, adgelon and salicylic acid are used in this area as biocompatible surgical materials enhancing wound healing and regeneration. When using hydroxyapatite as implant material, bonding is provided by surface active groups, such as hydroxyl, phosphate and others, then cell migration, adsorption on the matrix surface and osteoid type intermediate layer formation take place. These processes provide fusion of bone and implant. In case of bioactive glasses silanol groups take part in bond formation. The study of mechanisms of bond formation between biological tissue and implant material and searching for new biocompatible materials are important tasks related to developments in medicine in the field of implantology and posttraumatic regeneration.

*Key words:* implantation, hydroxyapatite, biomineralization