

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ НАНОСТРУКТУР В ПЛАЗМОНАПЫЛЕННОМ La-СОДЕРЖАЩЕМ ПОКРЫТИИ ИМПЛАНТАТОВ

Саратовский государственный технический университет

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского

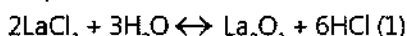
Данное исследование, проведенное в ходе выполнения работ по Гранту Президента РФ № МК-449.2008.8, было направлено на разработку теории формирования наноструктур в плазмонапыленном антибактериальном покрытии на основе гидроксоапатита и лантана, а также описание механизма антисептического и антикоагуляционного действия у данного покрытия.

Лантан, лантаноиды и их соединения обладают антисептическим действием, которое основано на образовании прочных комплексов  $La^{3+}$  с углеводами, аминокислотами, оксикислотами, нуклеотидами, фосфатидами, витаминами и т.д. Эти комплексобразования приводят к нарушениям в синтезе пептидов и белков, а также к сбоям в работе основных биохимических циклов функционирования патологических микроорганизмов. Кроме этого, катионы  $La^{3+}$  способны замещать катионы  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , дезактивируя тем самым деятельность рибосом и митохондрий в цитоплазме микробов, а также ингибируя мембраносвязанную  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФ-азу, отвечающую за поддержание биоэлектрхимического потенциала покоя клеток микроорганизмов. По некоторым данным, наличие в электронных оболочках атомов и катионов лантаноидов  $f$ -электронов обуславливает образование магнитных микрополей, которые повышают фагоцитарную активность лейкоцитов крови [1].

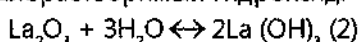
Летальная антисептическая концентрация  $La^{3+}$ , согласно ряду исследований, составляет вели-

чину, меньшую  $C_{\lambda}^* = 10^{-4}$  г/л. Помимо антисептического лантан обладает и антитромбоцитным эффектом, основанном на ингибировании синтеза протромбина на поверхности тромбоцитов, что приводит к элиминированию ключевого фермента системы свертывания крови – тромбина и, следовательно, к устранению образования сетевого полимера – фибрина, являющегося основой тромбообразования. Кроме этого,  $La^{3+}$  вытесняет  $Ca^{2+}$  из белковых факторов коагуляции [2]. Следствием антитромбоцитного действия в случае применения La-содержащего биокомпозиционного покрытия является улучшение трофики границы кость-имплантат, ускорение остеоинтеграции и предотвращение воспалительных осложнений.

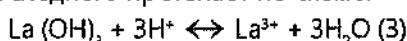
Если применять хорошо водорастворимый треххлористый лантан  $LaCl_3$  (семиводный кристаллогидрат  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ ), то после абсорбции его в нанопорах гидроксоапатитового порошка и последующей термообработки образуется секвиоксид лантана по реакции:



Получаемые при этом нанотрубки из секвиоксида лантана при взаимодействии с плазмой крови активно (с выделением тепла) реагируют с водой, образуя малорастворимый гидроксид:



Химическое растворение последнего протекает по схеме:



и пропорционально концентрации протонов  $C_H$  в плазме крови [3]. Поэтому величина концентрации катионов  $La^{3+}$  в пространстве между костью и имплантатом может быть определена следующим образом:

$$C_0 = k_p C_H \tau, \quad (4)$$

где  $k_p$  – константа скорости химического растворения гидроксида лантана.

Применяя модель «рыхлого квазикристалла» [4] для определения цитоплазмной концентрации  $La^{3+}$  в случае вегетативных форм условно-патогенных микроорганизмов, можно записать:

$$C_{\lambda_1} = \xi_1 C_0 \cdot e^{-\frac{\lambda_1^2}{2D_1\tau}} \cdot e^{-\frac{F\Phi_a}{R}}, \quad (5)$$

где  $C_0$  – определенная выше концентрация  $La^{3+}$  в плазме крови,  $\xi_1$  – доля катионов  $La^{3+}$ , затрачиваемая на дезинфицирующий эффект,  $\Phi_a$  – потенциал электрической асимметрии биологической мембраны микроорганизмов, который равен потенциалу покоя клетки.

Подставляя в (5) значение  $\Phi_a$  и  $C_0$  из (4), получаем:

$$C_{\lambda_1} = \xi_1 k_p C_H \tau \frac{C_k(0)}{C_k(\lambda_1)} \cdot e^{-\frac{\lambda_1^2}{2D_1\tau}} \quad (6)$$

Здесь величина  $D_1$  отвечает коэффициенту диффузии  $La^{3+}$  через мембрану микроорганизма.

Если  $C_{\lambda}^*$  - летальная концентрация катиона  $La^{3+}$  в цитоплазме микроорганизма, то время контакта, обеспечивающее его гибель, определяется в виде:

$$\tau_1^* = \frac{\lambda_1^2}{2D_1} \left[ h \frac{\xi_1 k_p C_n \tau_1^* C_x(0)}{C_x(\lambda_1)} \right]^{-1} \quad (7)$$

Это трансцендентное уравнение, решаемое численными методами.

Если  $C_{M1}$  - концентрация условно-патогенных микроорганизмов в пространстве между костью и имплантатом, то скорость гибели этих микроорганизмов под воздействием катионов  $La^{3+}$  отвечает дифференциальному уравнению:

$$-\frac{dC_{M1}}{d\tau} = k_1 \xi_1 C_0 \quad (8)$$

с начальным условием  $C_{M1}(\tau = 0) = C_{M1}^0$ ,  $k_1$  - константа скорости и гибели вегетативного микроорганизма, которую можно определить из соотношения:

$$k_1 = \frac{C_{M1}^0}{C_{M1}^{\min}} \cdot \frac{1}{\tau_1^*}, \quad (9)$$

где  $\tau_1^*$  относится к летальному времени контакта с катионами  $La^{3+}$ , находящимися в плазме крови. Подставляя величину  $C_0$  из уравнения (4) и интегрируя (8), получаем квадратичный закон антисептического действия  $La^{3+}$  в отношении микроорганизмов:

$$C_{M1} = C_{M1}^0 - \frac{1}{2} k_1 \xi_1 k_p C_n \tau^2 \quad (10)$$

Для споронных форм условно-патогенных микроорганизмов имеем следующее выражение концентрации катионов  $La^{3+}$  в цитоплазме:

$$C_{\lambda 2} = \xi_2 C_0 \cdot e^{-\frac{\lambda_2^2}{2D_2 \tau}} \quad (11)$$

где  $\xi_2$  - доля катионов  $La^{3+}$ , затрачиваемая на дезинфицирующий эффект в отношении споронной патогенной флоры.

Для оценки летального времени контакта микроорганизма с  $La^{3+}$ -содержащей плазмой крови имеем:

$$\tau_2^* = \frac{\lambda_2^2}{2D_2} \left[ h \frac{\xi_2 k_p C_n \tau_2^*}{C_{\lambda}^*} \right]^{-1} \quad (12)$$

это также трансцендентное уравнение, решаемое численными методами. Здесь  $D_2$  - коэффициент диффузии  $La^{3+}$  через оболочку микроорганизма.

Если  $C_{M2}$  - концентрация условно-патогенных микроорганизмов в вышеупомянутом пространстве между тканями пародонта и имплантатом, то скорость их гибели под действием катионов  $La^{3+}$  описывается дифференциальным уравнением:

$$-\frac{dC_2}{d\tau} = k_2 \xi_2 C_0 \quad (13)$$

с начальным условием  $C_{M2}(\tau = 0) = C_{M2}^0$ ,  $k_2$  - константа скорости наступления дезинфицирующего эффекта, которую можно определить из соотношения:

$$k_2 = \frac{C_{M2}^0}{C_{M2}^{\min}} \cdot \frac{1}{\tau_2^*}, \quad (14)$$

где  $\tau_2^*$  определяется по уравнению (12). Подставляя величину  $C_0$  из (4) и интегрируя (13), получаем квадратичный закон антисептического действия  $La^{3+}$  на микроорганизмы:

$$C_{M2} = C_{M2}^0 - \frac{1}{2} k_2 \xi_2 k_p C_n \tau^2 \quad (15)$$

Можно предположить, что антикоагулянтный эффект связан с адсорбцией  $La^{3+}$  на мембранах тромбоцитов. Поэтому для оценки антитромбоцитного действия  $La^{3+}$  можно воспользоваться динамической изотермой адсорбции Лэнгмюра [1]:

$$\Theta = \Theta_{\infty} \left[ 1 - e^{-(k_{adc} + k_{dec})\tau} \right] \quad (16)$$

где  $\Theta < 1$  - степень заполнения поверхности тромбоцита катионами

$La^{3+}$ ,  $k_{adc}$ ,  $k_{dec}$  - константы скорости и адсорбции и десорбции  $La^{3+}$ ,  $\Theta_{\infty} < 1$  - стационарная степень заполнения.

Из динамической изотермы Лэнгмюра следует, что

$$\tau = -\frac{1}{k_{adc} + k_{dec}} \cdot h \left( 1 - \frac{\Theta}{\Theta_{\infty}} \right)$$

(17)

При  $\Theta_{\infty} < 0.2$  справедлива стационарная изотерма адсорбции Генри в виде:

$$\Theta_{\infty} = K_G \xi_3 C_0 = k_p \xi_3 K_G C_n \tau, \quad (18)$$

где  $K_G$  - адсорбционная константа Генри и  $\xi_3$  - доля катионов  $La^{3+}$ , затрачиваемая на эффект. Если  $\Theta^*$  - пороговое заполнение поверхности тромбоцита, оказывающее антикоагулянтное действие, то из вышеизложенного следует, что время достижения антитромбоцитного эффекта составит:

(19)

Это трансцендентное уравнение может быть решено относительно

$$\tau_3^* = -\frac{1}{k_{adc} + k_{dec}} \cdot h \left( 1 - \frac{\Theta^*}{k_p \xi_3 K_G C_n \tau_3^*} \right)$$

$\tau_3^*$  численными методами. Если

$C_T$  - концентрация тромбоцитов между костью и имплантатом, то скорость их инактивирования может определяться дифференциальным уравнением:

$$-\frac{dC_T}{d\tau} = k_3 \xi_3 C_0 \quad (20)$$

с начальным условием  $C_T(\tau = 0) = C_T^0$ .

Здесь  $C_T^0$  - исходная концентрация активных тромбоцитов и  $k_3$  - константа скорости инактивации тромбоцитов, определяемая по соотношению:

$$k_3 = \frac{C_T^0}{C_T^{\min}} \cdot \frac{1}{\tau_3^*}, \quad (21)$$

где  $C_T^{\min}$  - минимальная концентрация активных тромбоцитов, не вызывающая тромбообразования.

Подставляя величину  $C_0$  из уравнения (4) и интегрируя (20), получаем квадратичный закон инактивации тромбоцитов при адсорбции на них катионов  $La^{3+}$ :

$$C_T = C_T^0 - \frac{1}{2} k_3 \xi_3 C_n \tau^2. \quad (22)$$

La-содержащие гидроксоапатитовые покрытия внутрикостных имплантатов должны обладать биоактивностью в сочетании с пролонгированным антисептическим и антикоагулянтным действием, основанном на медленной биокоррозии нанотрубок из гидроксида лантана в порах напыленных частиц ги-

дроксоапатита, раздробленных на нанофрагменты лазерным термоударом [5]. Содержание вегетативных и споровых форм патологических микроорганизмов, а также активных тромбоцитов в пространстве между костью и имплантатом убывает со временем по квадратичным законам и уменьшается с концентрацией катионов водорода в плазме крови.

Таким образом, мы считаем обоснованным изучение описанных моделей с La-содержащими биоактивными покрытиями *in vitro* с целью установления их бактерицидного потенциала, а также влияния на активность клеточных культур.

## Литература

1. Химическая энциклопедия; под ред. И.Л. Кнунянца. - М.: Советская энциклопедия. - Т.1. - 1988. - 623 с.
2. Серянов Ю.В. Биофизика / [Серянов Ю.В., Фоменко Л.А., Суркова А.Н., Варакин А.И.]. - Саратов: СГТУ, 2007. - 162 с.
3. Аксельруд Г.А. Растворение твердых веществ / Аксельруд Г.А., Молчанов А.Д. - М.: Химия, 1977. - 272 с.

4. Райгородский Ю.М. Физические свойства физических полей и приборы для оптимальной физиотерапии в урологии, стоматологии и офтальмологии / Райгородский Ю.М., Серянов Ю.В., Лепилин А.В. - Саратов: СГУ, 2000. - 268 с.

5. Протасова Н.В. Управление формообразованием и свойствами при плазменном напылении биокomпозиционных покрытий дентальных имплантатов: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. техн. наук / Протасова Н.В. - Саратов, 2000. - 24 с.

Стаття надійшла 29.11.2010 р.

## Резюме

Описаны механизмы антимикробного и антитромбогенного действия лантана, внедренного в нанопоры плазмонапыленного гидроксоапатитового покрытия. Показана теоретическая возможность формирования наноструктурированного биокomпозиционного покрытия на основе гидроксоапатита, насыщенного лантаном.

**Ключевые слова:** имплантат, биокomпозитное покрытие, лантан.

## Summary

The mechanisms of antibacterial and anticlotting lanthanum's action, adopted in nanopores of plasma-evaporated HA-coating, are described. Theoretical possibility of nano-structured biocompositional coating formation, based on lanthanum saturated HA, is shown.

**Key words:** implant, biocompositional coating, lanthanum.