

нем влияние на показатели температурного фактора [5]. Водный раствор соединения вводили животным в наиболее эффективной дозе (120 мг/кг). Мышей подвешивали за хвост на лейкопластыре на расстоянии 1,5 см от кончика так, чтобы расстояние от пола к носу животного представляло 10 см. В течение 3 минут наблюдали за поведением подопытных животных и регистрировали время иммобильности (неподвижное зависание).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ. Достоверными считали результаты при  $P < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Вследствие проведенных исследований установлено, что в тесте Порсолта динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты в дозе 120 мг/кг вызывала достоверное уменьшение времени пассивного плавания до 92,3 по отношению к контролю (198,6 с), которое приближается к показателю препарата сравнения – известному сильному антидепрессанту «Велаксин» (48,7 с). При анализе времени 1-го зависания наблюдается тенденция к его увеличению. В дозе 50 мг/кг также отмечаются подобные изменения показателей, но значительно менее выраженные.

Результаты, полученные в тесте «Подвешивание мышей за хвост», указывают на еще более значительную антидепрессивную активность динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты. При введении соединения в более эффективной дозе (120 мг/кг) наблюдалось значительное уменьшение времени иммобильности (7,3 с) по отношению к контролю (35,7 с), что почти равно показателю препарата сравнения — «Велаксину» (4,7 с).

Из литературы известно, что мыши, которые вынуждены длительный период плавать без возможности выбраться из воды, после начального периода активных попыток обычно значительно снижают свою активность до минимума, необходимого только для того, чтобы держать голову на поверхности. При этом стадия иммобильности, или «зависания», интерпретируется как проявление отчаяния. Поскольку, по полученным результатам так называемое «отчаяние» при действии динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты наступало позже, чем в контроле, можно убедительно говорить о наличии у исследуемого соединения значительного антидепрессивного профиля.

#### **Выводы**

Впервые изучена антидепрессивная активность динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты в тестах Порсолта и «Подвешивание мышей за хвост». Установлено, что это вещество в дозе 120 мг/кг проявляет значительный антидепрессивный эффект, который приближается к эталону сравнения «Велаксину». Динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты может служить для создания на ее основе новых нетоксичных лекарственных средств.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Сидоренко, А. Г. Роль нейромедиаторных систем у розвитку депресії / А. Г. Сидоренко // Вісник проблем біології і медицини. — 2012. — Вип. 1 (91). — С. 45–49.
2. Габидуллин, Р. А. Поиск новых антидепрессантов в ряду производных 1,2,4-триазола и тиазан-1,1-диоксида: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Р. А. Габидуллин. — Уфа, 2009. — 197 с.
3. Petrusha, Yu. Yu. Synthesis and toxicity of di-NA-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid / Yu. Yu. Petrusha // Вісник ЗНУ. — 2014. — № 1. — С. 211–216.
4. Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НУ и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса) / И. Г. Лильп [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — Т. 124. — С. 666–668.
5. Porsolt, R. D. Psychotropic screening procedures. In: Methods in Behavioral Pharmacology. Ed. F. van Haaren. — New York: Elsevier, 1993. — P. 23–51.

УДК 617.3

## **РАЗРАБОТКА БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ И ПОКРЫТИЙ НА ТИТАНЕ И ЕГО СПЛАВАХ (ОБЗОР)**

*Пискунов С. В., Матьюнов К. К.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

Разработка биосовместимых материалов является важнейшей задачей и требует взаимодействия физиков, химиков, биологов, медиков, поскольку функциональная надежность материалов зависит от их биохимической, клеточной, тканевой и биомеханической совместимости.

Известно, что первые ортопедические имплантаты были изготовлены из сплавов на основе железа [1]. Механические и физико-химические параметры указанных материалов достаточно высоки, од-

нако они имеют низкий уровень биосовместимости и коррозионной стойкости в агрессивных биологических средах, которые могут стать причиной развития различных аллергических и воспалительных реакций, что ограничило их активное использование [2]. В настоящее время для изготовления хирургического инструмента, пружин, стержней, пластин и т.п. используют стали марок 30X13 и 40X13 [1, 3, 4]. Для изготовления спиц, скоб, зажимов в аппаратах внешней фиксации для лечения переломов костей используют более пластичную сталь марки 12X18H10T [1, 3]. Тем не менее, сталь и стальные сплавы уступают в биосовместимости металлам и сплавам на основе титана, циркония, ниобия и тантала. Следующим этапом развития медицинского материаловедения стало применение кобальт-хром-молибденовых сплавов, содержащих до 25–30 % хрома, 5–7 % молибдена и незначительное количество других металлов, для изготовления металлических ортопедических имплантатов [1, 4]. Несмотря на то, что кобальт-хром-молибденовые и нержавеющие стали имеют высокие механические характеристики, они все реже в настоящее время используются в ортопедии из-за высокой вероятности эмиссии токсичных легирующих элементов из имплантата в окружающие ткани организма [1, 4]. На поверхности имплантата, изготовленного из кобальт-хром-молибденового сплава, после внедрения его в организм наблюдаются интенсивные электрохимические реакции с образованием токсичных соединений, что отрицательно сказывается на биосовместимости данного имплантата [2, 5]. Благородные металлы, в первую очередь такие как, золото, платина, имеют «чистую» металлическую поверхность, поэтому обладают очень высокой коррозионной устойчивостью и биосовместимостью, однако имеют высокую стоимость, что также ограничивает их применение.

Самыми популярными и наиболее часто используемыми в медицине металлическими материалами являются титан и его сплавы. Исследованию механических, химических и биологических свойств титана и титановых сплавов посвящено значительное количество работ [1–4]. С точки зрения химической и электрохимической биосовместимости титан обладает рядом преимуществ по сравнению с другими металлами, используемыми в медицине: высокая биосовместимость; хорошая коррозионная стойкость; биотолерантность; немагнитность; низкая теплопроводность; малый коэффициент линейного термического расширения; почти полное отсутствие токсических явлений, поэтому титан является наиболее предпочтительным металлом для изготовления ортопедических, травматологических и дентальных имплантатов [6]. Кроме того, большой практический интерес титана обусловлен его относительно высокими физико-механическими свойствами и относительной доступностью [7, 8]. Титан с незначительным количеством примесей, которые попадают при выплавке металла, считается технически чистым или нелегированным. Необходимо отметить, что механические свойства титана, как и любых других металлов, в значительной степени зависят от содержания примесей, технологии получения и дальнейших термообработок и могут существенно различаться [7]. Существует несколько марок технически чистого титана, отличающихся количественным содержанием примесей (железа, кислорода, азота, углерода, водорода и т. д.) [7]: российские сплавы ВТ1-0 и ВТ1-00, и американские сплавы (Grade 1 Grade 2 Grade 3, Grade 4). Тем не менее, некоторые исследователи [2, 9] высказывают опасения по поводу применения титановых сплавов для изготовления имплантатов вследствие вероятности выхода легирующих элементов на поверхность имплантата, что может привести к интоксикации окружающих тканей. Так, в состав сплава ВТ 6 входят алюминий, ванадий и молибден, которые сами по себе являются токсичными и при попадании в живые ткани могут привести к нежелательным процессам в организме. В тоже время, основным недостатком и сдерживающим фактором для расширения спектра применения титана в дентальной имплантологии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и травматологии является низкий уровень механических свойств чистого титана [1].

Проблема повышения механической прочности титана была успешно решена за счет его перевода методами интенсивной пластической деформации в ультрамелкозернистое и наноструктурное состояние [10–11]. Механические свойства ультрамелкозернистого (наноструктурного) титана соответствуют среднелегированным титановым сплавам (ВТ6, ВТ16) и могут их заменить. Применение ультрамелкозернистого (наноструктурного) титана в медицине, позволяет исключить отрицательное влияние легирующих добавок в титановых сплавах, таких как алюминий, ванадий, молибден, на живой организм [2]. Несмотря на то, что микроструктура и механические свойства ультрамелкозернистого (наноструктурного) титана, полученного методами интенсивной пластической деформации, детально изучены, и сегодня его начинают активно использовать в различных областях, прежде всего в медицине, некоторые вопросы еще требуют тщательного изучения. Так, исследователи отмечают, что перевод материала в наноструктурное состояние сопровождается не только улучшением физико-механических характеристик, но и некоторым ухудшением коррозионной стойкости [12]. Смещение поляризационных кривых для наноструктурного титана в область более высоких значений плотности тока, понижение потенциала свободной коррозии и увеличение скорости коррозии по сравнению с

крупнокристаллическим титаном свидетельствует, по мнению авторов [12], о росте его химической активности с увеличением деформации.

Для защиты от коррозионных процессов целесообразно на поверхность ультрамелкозернистого (наноструктурного) титана наносить защитные биологически совместимые покрытия, например, кальций-фосфатные [13, 14], которые при введении в живой организм не оказывают отрицательного (токсического) воздействия и не только защищают от коррозионного воздействия биосреды, но и стимулируют процессы регенерации костной ткани. На сегодняшний день существует ряд методов формирования кальций-фосфатных покрытий на поверхности металлов [15], например, шликерный (золь-гель), магнетронное распыление, плазменное напыление. Несмотря на целый ряд достоинств разработанных и применяемых методов, для получения покрытия с их помощью требуется гидроксипатит (ГА), который может быть получен различными методами, но во всех случаях имеет высокую стоимость.

Наиболее технологичным и достаточно популярным современным методом модификации поверхности металлов и сплавов является метод микродугового оксидирования (МДО) в водных растворах электролитов [16–18], известный также как анодно-искровое осаждение, микроплазменный метод или плазменно-электролитическое оксидирование (ПЭО). Формирование покрытия в микродуговом разряде связано с протеканием высокотемпературных химических процессов в зоне локальных микродуговых разрядов под воздействием внешнего источника высокого напряжения, за счет чего происходит окисление основного материала и перенос в покрытие ультрадисперсной фазы, находящейся в электролите. Химический состав, структуру и свойства покрытия определяют природа подложки, параметры процесса и состав электролита. Метод МДО был разработан и широко используется для нанесения защитных упрочняющих покрытий на титане, алюминии, цирконии и т.д. В то же время, МДО показал себя эффективным для формирования биопокрытий на поверхности титана, и в ряде случаев уже используется для нанесения кальций-фосфатных покрытий на имплантаты различного назначения. Однако, несмотря на целый ряд положительных характеристик получаемых покрытий, получить ГА, который является основным компонентом костной ткани, на поверхности ультрамелкозернистого титана так и не удается. Для целенаправленного формирования кальций-фосфатных покрытий с заданными свойствами на поверхности ультрамелкозернистого титана, необходимы комплексные исследования закономерностей формирования структурно-фазового состояния и физико-механических, электрохимических, трибологических свойств, что является задачами физики конденсированного состояния и материаловедения. Кроме того, разработка биоактивных покрытий, направленных на успешную интеграцию с костной тканью, возможна лишь при тесном взаимодействии со специалистами медицины и биологии.

В настоящее время в Гомельском государственном медицинском университете совместно с Гомельским государственным техническим университетом им. П. О. Сухого ведутся исследования в области получения и исследования кальций-фосфатных покрытий на титане и его сплавах для использования в качестве биосовместимых покрытий для имплантатов [17–19].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов, А. В. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики / А. В. Карлов, В. П. Шахов. — Томск, 2001. — 478 с.
2. Metals as biomaterials / J. A. Helsen [et al.] // Chichester, John Wiley & Sons. — 1998. — 498 p.
3. Трезубов, В. Н. Прикладное материаловедение: учебник для стоматологических вузов / В. Н. Трезубов, М. З. Штейнгарт, Л. М. Мишнев. — СПб.: Специальная литература, 1999. — 324 с.
4. Параскевич, В. Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики: науч.-практ. пособие / В. Л. Параскевич. — Минск: Юнипресс, 2002. — 368 с.
5. Лысенко, Л. Путь от открытия до теоретических концепций Колумба биокерамики — профессора Ларри Хенча. Проблемы современного биоматериаловедения (обзор) / Л. Лысенко // Клиническая имплантология и стоматология. — 1997. — № 9. — С. 59–63.
6. Иголкин, А. И. Титан в медицине / А. И. Иголкин // Титан. — 1993. — № 1. — С. 86–90.
7. Колачев, А. Титановые сплавы разных стран: справочник / А. Колачев, И. С. Полькин. — М.: ВИЛС, 2000. — С. 316.
8. Цвиккер, У. Титан и его сплавы / У. Цвиккер. — М.: Металлургия, 1979. — 512 с.
9. Smith, G. K. Systematic biocompatibility of metallic surgical implants / Systematic Aspects of Biocompatibility / G. K. Smith, D. F. Williams, Ed. — CRC Press inc. Boca Raton, Florida, 1981. — Vol. 2. — P. 1–22.
10. Формирование субмикроструктурной структуры в титане при пластической деформации и ее влияние на механическое поведение / Г. А. Салищев // Металлы. — 1996. — № 4. — С. 86–91.
12. Электрохимическое поведение наноструктурного и крупнокристаллического титана / Т. Ю. Малёткина [и др.] // Защита металлов. — 2003. — Т. 39, № 5. — С. 508–510.
13. Исследование влияния напряжения микродугового оксидирования на физико-химические свойства кальцийфосфатных покрытий на титане / Е. В. Легостаева [и др.] // Перспективные материалы. — 2011. — Спец. выпуск. № 13. — С. 456–464.
14. Патент на изобретение № 2348744. Способ нанесения кальций-фосфатного покрытия на имплантаты из титана и его сплавов Гнеденков / С. В. Хрисанфова [и др.]. — Оpubл. 10.03.2009 г., Бюл. 7.
15. Laceyfield, W. An introduction in bioceramics / W. Laceyfield. — New-York, 1996. — P. 375.
16. Суминов, И. В. Микродуговое оксидирование (теория, технология, оборудование) / И. В. Суминов, А. В. Эпельфельд, В. Б. Людин. — М.: ЭКОМЕТ, 2005. — 368 с.
17. Влияние предварительной обработки поверхности титана на механические свойства слоистых металлополимерных материалов / Е.Ф. Кудина [и др.] // Материалы, технологии, инструменты. — 2000. — Т. 5, № 3. — С. 56–58.
18. Способ изготовления металлополимерных материалов: пат. 5987 Респ. Беларусь, МПК7 В 32 В 15/08 / И. И. Злотников [и др.]; заявитель ИММС НАНБ. — № а 20000046; заявл. 11.01.2000; опубл. 30.03.2004 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2004. — № 1. — С. 129.
19. Пискунов, С. В. Получение оксидно-керамических покрытий на алюминий-кремниевых сплавах методом МДО / С. В. Пискунов // Материалы докладов 9-й междунар. науч.-техн. конф. «НОМАТЕХ-2010», Минск, Беларусь, 29–30 сентября 2010. — Минск, 2010. — С. 244–245.