

Наноструктуровані матеріали на основі гідроксиапатиту та альгінату для медицини

Л.Ф. Суходуб, А.О. Рошупкін, Л.Б. Суходуб, Н.В. Глущенко

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, 40007 Суми, Україна

(Ожержано 15.05.2017; опубліковано online 27.07.2017)

Композитні матеріали на основі нанокристалічного (до 100 нм) стехіометричного та кальцій дефіцитного гідроксиапатиту (ГА) відзначаються підвищеною хімічною та біологічною активністю у процесах відновлення враженої кістки, оскільки ГА є основною неорганічною компонентою кісткової тканини. Альгінат натрію є полімером природного походження, який знайшов численні застосування в біомедичній науці та тканинній інженерії завдяки біосумісності, гідрофільності, відсутності імуногенних властивостей, здатності стимулювати остеопластичні процеси, легкості гелеутворення. Оскільки гелі на основі альгінату зберігають структурну подібність до позаклітинної матриці організму, вони є особливо привабливими для загоєння ран, доставки лікарських засобів. У складі композитних матеріалів для заміщення кісткових тканин еластичні властивості альгінату поєднуються з механічними властивостями ГА та активують *in vivo* механізми регенерації кісткової тканини. У даній роботі розглядається сучасний стан досліджень та використання біоматеріалів на основі гідроксиапатиту та альгінату в медицині, фармакології та тканинній інженерії.

Ключові слова: Гідроксиапатит, Альгінат, Наноструктурований біоматеріал, Біокомпозит.

DOI: [10.21272/jnep.9\(4\).04017](https://doi.org/10.21272/jnep.9(4).04017)

PACS numbers: 42.70.Jk, 82.35. – x

1. ВСТУП

Гегелівський філософський постулат щодо переходу кількості в якість знаходить необмежені підтвердження в оточуючому нас макросвіті. Звичні нам розміри, вимірювані в мікро- мілі- санти-, деци-, метрах діапазонах, зумовлюють характеристики матеріалів і речей, використання яких сприяло прогресивному розвитку людської цивілізації протягом попередньої історії. Однак, допитливість людей штовхає їх зазирнути за межі звичного світу, зокрема в світ нанонауки і нанотехнологій. Цей процес фактично стартував після оприлюднення відомого вислову Р. Фейнмана "There is plenty of room at the bottom" (Внизу існує ще багато місця) зробленого ним ще у грудні 1959 року під час річної конференції Американського фізичного товариства у Каліфорнії.

Щодо тенденцій розвитку медицини ідеалістичний гегелівський постулат, можна застосувати, як мінімум, у наступних аспектах. По-перше, наші знання про життя змушують усе більше й більше розширювати масштаб досліджень, поступово проїшовши органний, системний рівні з метою вивчення найдрібніших подробиць функціонування субклітинних структур і макромолекул. І тут простежується здатність до зміни типових властивостей багатьох речовин по мірі зменшення структурних розмірів. З іншого боку, цей закон стає все більш охоплюючим при погляді на цивілізацію в цілому. Сучасна тенденція, яка чітко простежується в розвинених країнах, свідчить про прогресуюче подовження середньої тривалості життя і збільшення абсолютної кількості літніх людей. Однак, по мірі збільшення кількості прожитих років змінюється і якість життя. Відбувається накопичення патологічних змін, зниження адаптації. Дуже часто доводиться вдаватися до терапії, підтримки або заміни функції органів шляхом їх протезування. Характеристика матеріалів, які використовуються для вказаних цілей, змушує дослідників шукати нові можливості для їх виробництва, ринок

якого в Україні тільки за напрямом ендопротезування кульшових суглобів за даними компанії «Лікар-Інвест» оцінюється у 100 млн. євро на рік. І це при тому, що на сьогодні він практично задовольняється на 15 % і майже 90 % з цих 15-ти – це імпортовані біоматеріали. Одним із перспективних напрямків є використання в медицині композитних наноматеріалів, зокрема на основі гідроксиапатиту та альгінату, чому й буде присвячений даний літературний огляд.

Безумовно, перспективи використання наноматеріалів для медичних цілей досить широкі (Рис.1). Станом на сьогоднішній день звичайні форми матеріалів в системі кальцій-фосфатних субстанцій успішно використовуються в щелепно-лицевій хірургії [1,2], нейрохірургії [3] і спинальній хірургії для заміщення втрачених хребцевих дисків [4], а стійка до стирання кераміка на основі оксиду алюмінію та діоксиду цирконію використовується під час створення ендопротезів кульшових суглобів.

Оскільки метою нашого огляду є перспективи використання наноматеріалів на основі гідроксиапатиту та альгінату, потрібно окреслити зону їх використання відповідно до тієї природної функції, яку вони виконують в організмі людини. Зокрема, ГА є основною мінеральною складовою кісткової тканини, тож доцільно розглядати його прикладне значення у цьому контексті.

Кісткова тканина людини являє собою органічну білкову матрицю, з імобілізованими в її структуру наночастинками мінеральної складової – кальцій дефіцитного гідроксил апатиту (кдГА). У фізіологічних умовах кдГА утворюється в результаті процесу, що протікає у вакуолях остеобластів і остеоцитів, за участю фосфоліпаз і фосфатаз. Завдяки адсорбції фосфатів кальцію з навколишнього лабільного шару або безпосередньо з тканинної рідини відбувається ріст кристалітів кдГА [5] в межах структурних розривів між фібрилами колагену, молекули якого самоорганізовані в специфічну 3D структуру кісткової тканини [6]. Цей процес має перманентний характер у



Рис. 1 – Схематичне представлення основних груп матеріалів для кісткового заміщення

вигляді балансу між формуванням кісткової тканини з мінералізацією фосфатно-кальцієвими комплексами органічного матриксу та її резорбцією остеокластами [7]. Кісткову тканину формують остеобласти (від лат. os – кістка, грец. blastos – зачаток) – молоді клітини кісткової тканини. У вже сформованій кістці вони зустрічаються тільки в ділянках руйнування і відновлення кісткової тканини. У кістках, що утворюються, вони покривають майже суцільним шаром усю поверхню кісткової балки. Остеобласти бувають різної форми: кубічної, пірамідальної або багатокутної. Діаметр їх тіла близько 15-20 мкм, клітини здатні до розмноження. Поступово остеобласти диференціюються в остецити, водночас кількість органел у клітині зменшується. Міжклітинна речовина, яка утворюється остеобластами, замурує клітину з усіх боків і просочується солями кальцію.

Резорбція кісткової тканини відбувається за участі клітин остеокластів – це великі багатоядерні клітини,

які руйнують кістку і хрящ. Хрящова тканина піддається процесові руйнування, усмоктування а замість неї утворюється, при участі остеобластів, кісткова тканина.

Подальше вивчення фундаментальних процесів біомінералізації сприяє створенню нових біоматеріалів із поліпшеними властивостями, здатних замінювати ушкоджені чи видалені ділянки кісткової тканини та піддаватися біологічній резорбції з плином часу. Найважливішим напрямком медичного матеріалознавства є розробка та синтез нових композитних наноструктурованих біоматеріалів, що значною мірою будуть відновлювати функції ураженого органу та стимулювати процес приживлення імплантованого матеріалу в організмі. Щодо пошуку найбільш придатного матеріалу дослідники йдуть у напрямку вивчення природних процесів розвитку кісткових тканин, у тому числі і на рівні нанорозмірних утворень. Знаходження ГА у вигляді наночастинок в складі

композитних матеріалів є важливим тому, що всі природні матеріали та біосистеми побудовані з наноб'єктів. Саме в інтервалі нанорозмірів (1-100 нм) природа «програмує» основні характеристики речовин та явищ. Для наночастинок взагалі характерна висока реакційна здатність і тому для їх стабілізації необхідні певні умови утримання.

У якості вихідного матеріалу для імплантації тривалий час застосовувався біологічний ГА, джерелом походження якого були кістки великої рогатої худоби. Недоліком цього матеріалу була можливість передачі з первинним матеріалом інфекційного агента або чужорідної генетичної інформації, яка могла призвести до потенційної загрози розвитку патоімунологічних реакцій у пацієнта та процесів відторгнення імплантату. Крім того, ймовірним є токсичний вплив, викликаний вмістом важких металів, які мають тенденцію до накопичення в кістковій тканині тваринного походження [7]. Використання металевих (в основному з титану та його сплавів) імплантатів також супроводжується низкою незручностей, викликаних необхідністю повторних операцій. Крім того, метали представляють собою чужорідне в живому організмі тіло, здатне до біологічної корозії [8]. Для забезпечення біосумісності імплантованого металевого матеріалу, запобігання його біодеградації організмом, для зменшення ризику його відторгнення, часто використовують покриття металевих імплантатів біоактивним ГА [9, 10].

На нинішній час існують різноманітні методи отримання синтетичного ГА та його використання в медичних цілях [11]. Наприклад, ГА синтезують із водних розчинів прекурсорів, після чого наносять на металевий імплантат за допомогою методу високочастотного магнетронного розпилення, ГА інкорпують в органічну губку, відпалюють, після чого отримують високопористий керамічний матеріал [12]. Існують різноманітні технології отримання покриттів на основі фосфатів кальцію на виробках із титану і його сплавів: спільне випаровування й конденсація СаО і Р₂О₅; іонно-променево осадження; плазмове напилення порошків, що містять фосфати кальцію [13]; динамічне перемішування, пульсуюча лазерна абляція [14], електрохімічне осадження, мікродугове окислення [15]. Методом високочастотного магнетронного напилення були отримані плівки товщиною до 1 мкм із використанням керамічної мішені [16]. Склокристалічне покриття на титані виготовляють шляхом нанесення суспензій [17] або з використанням золь-гель методу [18]. Досліджуються також склад і властивості склянокристалічних покриттів на титані і сплавах [19]. Кожний із цих способів має свої переваги та недоліки, пов'язані з фізико-хімічними та структурними параметрами шарів, а також їхніми механічними властивостями: міцністю, щільністю, тріщиностійкістю, адгезією та іншими [6, 20].

Як уже було зазначено, для наближення синтезованих матеріалів за структурою до природної кісткової тканини необхідне поєднання у композиті полімерної та неорганічної складових. Існування ГА у вигляді наночастинок із розміром до 100 нм може забезпечуватись полімерними просторовими сітками (матрицями), утвореними в результаті міжмолекулярних взаємодій (у тому числі водневих зв'язків) між

макромолекулами альгінату, хітозану, колагену, карбоксиметилцелюлози, води.

Використання біокомпозитних наноматеріалів для відновлення дефектів кісткової тканини передбачає наявність заданих хіміко-фізіологічних характеристик імплантатів. Основними вимогами щодо біоматеріалів є відповідність механічних характеристик синтетичного матеріалу (модуль пружності, межа міцності і пластичності, втомні характеристики і т.д.) подібним властивостями скелетної системи людини, а також наявність остеоіндуктивності та біосумісності з живою тканиною. Під біосумісністю розуміють, зазвичай, сукупність певних біохімічних і біомеханічних характеристик матеріалу [8,21]. До біомеханічних характеристик відносять механічні властивості і форму імплантату, які забезпечують відсутність перенавантажень і мікросузу по поверхні розділу "імплантат-тканина", мінімальний тиск на поверхні розділу, тривале функціонування імплантату [22, 23]. Важливою характеристикою є пористість: наявність у матеріалі мікропор до 100-150 мкм сприяє вrostанню кісткової тканини в імплантат [24].

Важливим чинником є розчинність інгредієнтів матеріалу в біологічному середовищі (біологічна корозія), їх накопичення в організмі і вплив на його життєдіяльність, відсутність запальних процесів в інтерфейсі «імплантат-кістка», нетоксичність тощо [25, 26].

2. ГІДРОКСИПАТИТ: ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОМЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Композитні матеріали на основі ГА та полімерів природного й синтетичного походження широко застосовуються в медицині, оскільки жива кісткова тканина відрізняється від них тільки тим, що вона насичена біологічними тканинами й рідинами, які об'єднані в систему. Osteoіндуктивні властивості наноструктурованого матеріалу на основі ГА ще недостатньо вивчені, проте деякі з них, мабуть, можна пояснити таким чином:

1) поверхнева структура імплантованого матеріалу визначає селективну абсорбцію на його поверхні неколагенових білків позаклітинного матриксу - фібронектину, вітронектину, остеокальцину, кісткових сіалопротеїнів та ін., які через клітинно-субстратні адгезивні рецептори (інтегрини) сприяють подальшій адгезії клітин-попередників - остеобластів, їх проліферації й диференціюванню при одночасному гальмуванні адгезії і зростання клітин фібробластичної лінії;

2) наноструктурований гідроксиапатит, маючи високорозвинену площу поверхні, абсорбує численні ендогенні кісткові морфогенетичні й остеогенні білки, які є остеоіндуктивними факторами в процесі прикріплення до імплантату й диференціювання малодиференційованих клітин реципієнта в остеоласти.

У даний час в Україні однією з провідних наукових установ, де протягом понад 30 років проводять інтенсивні дослідження, розробку та використання нових біоматеріалів – заміників кісткової тканини, є ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Сітенка АМН України». Дослідницька робота інституту проводиться за трьома основними напрямками, а саме: 1) вивчення можливості використання полікристалічного

діелектрика- алюміній оксидної (корундової) кераміки в хірургії опорно-рухового апарату;

2) використання монокристалічного корунду - сапфіру, який належить до найтвердіших та стійких до зносу матеріалів;

3) використання біоактивних кальцій-фосфатних керамік, близьких за хімічним складом до ГА. Та все ж у даний час в інституті пріоритетним матеріалом при виконанні стабілізуючих операцій на хребті продовжує залишатися корундова кераміка.

Композитні матеріали на основі нанокристалічного (розмір кристалітів до 100 нм), нестехіометричного кальційдефіцитного ГА відзначаються підвищеною хімічною та біологічною активністю в процесах відновлення враженої кісткової тканини. Однак, тверді форми ГА, отримані при високотемпературній обробці, не мають достатньої біологічної активності. Тільки за умов низькотемпературного синтезу гелю та порошоків ГА вдається отримати матеріали, близькі за структурою до природного біоапатиту. Такий матеріал, створений на основі гідрогелю ГА та альгінату в лабораторії «Біонанокомпозит» СумДУ у формі гранул, уже пройшов *in vivo* дослідження та дістав високу оцінку спеціалістів. Було засвідчено утворення нової кісткової тканини в оточенні фрагментів біоматеріалу без формування прошарків з'єднувальної тканини, без ознак запальної реакції. У фрагментах біоматеріалу спостерігались адгезовані клітини, як прообраз формування остеоїду.

У Білорусі гель на основі нанокристалічного ГА став лікарською формою ще у 2006 році та випускається в ін'єкційних шприцах однократного застосування по 1 г, 2 г, 5 г, 10 г. Дослідники свідчать, що гель ГА вводять хворим остеопорозом для призупинення руйнування кістки, застосовують при закритих та ускладнених переломах довгих трубчатих кісток, які потребують оперативного лікування. Застосовують гель як безпосередньо під час операцій, так і ін'єкційно в післяопераційний період після зникнення гострих явищ операційної травми. Гель також застосовується в стоматології для лікування кісткових дефектів щелепних кісток, а також у якості покриття на титанові пластини, які імплантуються при черепних травмах.

У Росії в останні роки в ортопедії популярності набув препарат «Коллапан», створений на основі гідроксиапатиту, полімеру тваринного походження - колагену та антибіотику. Матеріал застосовується у вигляді гелю, гранул, пластин. Хоча технологія його створення не повідомляється, є підстави вважати, що цей препарат є подібним до матеріалів, створених у лабораторії «Біонанокомпозит», з тією різницею, що замість колагену в нашому матеріалі застосовується полімер рослинного походження альгінат натрію, який, на відміну зазначеному вище матеріалу, не є алергеном та має порівняно невелику вартість.

Широке впровадження отримали матеріали на основі ГА в стоматології [27]. Їх використовують відразу після важких травматичних екстракцій зубів, для лікування альвеолітів, при видаленні кіст щелеп різної етіології шляхом їх імплантації в дефект кістки після цистектомії [28]. Широко застосовуються композиції для догляду за порожниною рота й зубами, які містять у своєму складі наночастинки ГА, у вигляді розчинів, суспензій, олій та інших твердих продуктів. За оцінками стоматологів відомо, що значний відсо-

ток населення (20-25 % від загальної кількості), страждають від гіперчутливості або гіперестезії зубів, інакше кажучи від болю, який викликається механічними, хімічними або термічними подразниками, без будь-яких видимих захворювань зубів, що вимагають лікування, таких як карієс. Гіперчутливість проявляється головним чином біля шийки зуба у випадку, коли м'який дентин між межею емалі та яснами оголюється внаслідок рецесії ясен. Так у патентів Канади СА 999 238 описаний оральний або дентальний препарат, який містить від 5 до 90 мас.% дрібнодисперсного ГА із середнім розміром частинок у діапазоні від 6 до 8 мкм. За свідченням авторів при повторювальній взаємодії такого дрібнодисперсного ГА з чутливими зубами протягом тривалого часу, наприклад під час чищення зубів або жування гумки, може бути досягнута довготривала ремінералізація зубів завдяки дифузії ГА в оголені дентинові канальці. Будучи слабкорозчинною речовиною, ГА накопичується в мікроскопічних порожнинах, присутніх у структурі зуба в органічній матриці, унаслідок чого дентинові каналці поступово закриваються та досягається постійне знеболення. З огляду на те, що кісткова тканина зуба переважно складається з нестехіометричного ГА, який містить специфічні заміщуючі іони в катіонних та аніонних регулярних сайтах, недавнім часом було запропоновано використовувати наночастинки ГА для лікування кісткових дефектів у галузі реконструктивної кісткової хірургії, хірургічної стоматології, травматології, ортопедії. Так, наприклад, у європейському патенті EP 0 664 133 описаний препарат для стимулювання росту кісткової тканини на основі ГА, в якому гідроксиапатит використовується у формі водної пасти з концентрацією 18-36 мас. % та розміром частинок від 15 до 60 нм. Відповідно до цього джерела такий препарат при його нанесенні та залишенні на поверхні з метою взаємодії з кістковою тканиною, що підлягає відновленню, на тривалий час діє як стимулятор проліферативної й біосинтетичної активності остеобластів.

Отримання ГА у високодисперсному стані – найбільш розроблений розділ медичного матеріалознавства кальцій-фосфатів. Технологія отримання ГА впливає на його структурні особливості та фізико-хімічні характеристики. Слід зазначити, що класичні методики синтезу можуть бути проведені під дією різних фізичних чинників, а саме: гідротермальної, ультразвукової, мікрохвильової, криогенної обробки [29], в умовах механохімічної активації [30], з використанням методик криохімії [31, 32].

Нанокристалічний ГА має підвищену здатність адсорбувати білки, необхідні для життєдіяльності клітин, володіє вибірковістю щодо функцій клітин, що утворюють кісткову і фіброзну тканини [33].

Карбонат-заміщений гідроксиапатит має більшу здатність до біорезорбції, ніж стехіометричний, демонструє потенціал до зв'язування, подібний кістковій структурі, і тому розглядається як перспективний матеріал для кісткових заміщень [34].

Літературні джерела також свідчать, що наночастинки карбонат-заміщеного ГА водночас досягають посиленої реактивності відносно дентину й поверхні зубної емалі. Вважається, що підвищена активність ГА є наслідком поєднання таких чинників, як несте-

хіометричний склад наночастинок ГА, значно зменшений розмір (наношкала) і, як наслідок, сильно розвинена поверхня нестехіометричної гідроксиапатитної сполуки, її низький ступінь кристалічності, які одночасно сприяють підвищенню розчинності та афінності з мінеральними компонентами зубного дентину й емалі. При дослідженні *in vitro* впливу гідроксиапатиту у вигляді пасти на проникність дентинних каналців порівняно з іншими агентами Novamin і Proargín, виявлено його значну перевагу в плані обструкції зубних каналів та здатності знижувати чутливість зубної емалі [35].

Як зазначалося раніше, з фізіологічної точки зору найбільш важливим чинником, який зумовлює сприятливий процес приживлення імплантату, є біосумісність. Здатність не викликати реакцій імунного відторгнення та запальних реакцій є критерієм перспективності використання того або іншого матеріалу. Так, з'ясовано, що при відсутності сильних запальних подразників кристалічний гідроксиапатит викликає меншу запальну реакцію порівняно з аморфним гідроксиапатитом [36]. Дослідниками пропонується створення багатокомпонентних біоматеріалів з метою поліпшення їхніх фізико-хімічних та механічних властивостей. Так, для інженерії кісткової тканини створюються нановолоконні каркаси на основі бавовняної целюлози й наноструктурованого гідроксиапатиту. При цьому в матеріалі поєднуються механічні властивості волокон целюлози та термостабілізуєчі властивості гідроксиапатиту [37, 38]. Біокомпозити на основі гліколю хітозану (Gly-CS) в поєднанні з наночастинками гідроксиапатиту (nHA), отримані за допомогою хімічного колоїдного процесу у водному середовищі з подальшим відмиванням розчинником та випарюванням при кімнатній температурі, продемонстрували адекватну відповідь на життєздатність клітин і відсутність цитотоксичної дії по відношенню до остеобластів типу SAOS і ембріональних клітинних ліній HEK293T. Результати остеогенних випробувань диференціювання показали, що композити nHA/Gly-CS є остеоіндуктивними для стовбурових клітин кісткового мозку людини, і розглядаються в якості перспективи для використання в тканинній інженерії [39].

Колективом авторів [40] було досліджено властивості біокомпозиту на основі наноструктурованого ГА з альгінатом натрію – природним аніонним полімером. Подібні композитні матеріали відзначається високою біосумісністю з кістковою тканиною, низькою токсичністю, здатністю підсилувати регенеративні процеси при загоюванні ран, здатністю біодеградувати з утворенням сполук, що мають хемотаксисну активність до фібробластів та остеобластів [41, 42].

Цікаві ідеї втілені в дослідженні щодо оцінки впливу остеобластів на біосумісність, біодеградацію та механічні характеристики нанокompозиту гідроксиапатит/желатин. *In vitro* та *in vivo* дослідження показали, що нанесення шару остеобластів на поверхню скефолдів, утворених із вказаного матеріалу, посилює біосумісність і остеоіндуктивні спроможності нанокompозиту. При цьому зареєстроване прискорене утворення колагену в процесі загоєння кісток дає підставу авторам припустити, що нанесення остеобластів є життєздатною стратегією для розвитку нової кісткової тканини на імплантатах [43].

Досліджено трьохкомпонентний нанокompозит, який складається із бета-циклодекстрину (β -CD), нано-гідроксиапатиту (nHA) та хітозану (CS), (nHA / β -CD / CS). Матеріал, за твердженням авторів, забезпечує більш високу життєздатність остеобластів людини, стимулює остеогенез, контролює біодеградацію, має підвищену антибактеріальну активність, чудові механічні показники і, таким чином, має перспективу для потенційного використання в якості альтернативного біоматеріалу для інженерії кісткової тканини [44].

Розроблені нові високопористі біокомпозити на основі наноструктурованого гідроксиапатиту та поліаміду з вмістом іонів срібла й оксиду титану, які були додані для посилення антибактеріальної активності. Автори відзначають сильну антибактеріальну активність матеріалу відносно кишкової палички й золотистого стафілокока, що є особливо важливим в умовах різкого зростання полірезистентності широкого спектру мікроорганізмів щодо антибіотиків. Показана також здатність матеріалу підтримувати адгезію і проліферацію клітин пре-остеобластів, стимулювати остеогенну експресію регулятора/маркера та сприяти утворенню нової кісткової тканини замість ушкодженої внаслідок остеомієліту [45]. Також було експериментально *in vitro* доведено, що скафолди, утворені з демінералізованої кісткової матриці, є біологічно сумісними, мають чудові остеоіндуктивні характеристики щодо підтримання росту та дозрівання остеобластів MG 63 та остеобласто-подібних клітин [46].

Актуальною проблемою був і залишається синтез біоматеріалів із певним діапазоном розмірів частинок, морфологією й хімічним складом. Для покращення фізико-хімічних та механічних властивостей матеріалів для заміщення кісткової тканини можливе додавання іонів перехідних металів, присутніх у біологічному апатиті. В останні роки інтерес до наночастинок оксиду цинку (ZnO) значно збільшився, головним чином, через їхні фізичні, хімічні й біологічні властивості. *In vitro* дослідження підтвердили, що іони цинку мають прямиий специфічний проліферативний ефект на остеобласти [47], виконують селективну інгібуєчу дію при резорбції кісткової тканини остеокластами, що пов'язаний з пригніченням сигнального шляху Ca^{2+} - Calcineurin-NFATc1. Таким чином, на думку дослідників, цинк може бути корисним терапевтичним кандидатом для запобігання втрати кісткової тканини, викликаній активацією NFATc1 в остеокластах. [48]. Крім того, цинк інгібує життєдіяльність і ріст мікроорганізмів, бере участь у багатьох метаболічних клітинних процесах (репарація й регенерація), у синтезі колагену – життєво важливого елементу для загоєння і відновлення клітинних тканин [49]. Серед іонів металів, цинк присутній в якості мікроелемента в кісткових мінералах [50], сприяє щільності кісткової тканини й запобігає втраті кісткової маси [51]. Так, був синтезований гідроксиапатит в присутності іонів Zn^{2+} та альгінату натрію [52]. Результати дослідження показали, що в результаті застосованого методу синтезу відбулося утворення нестехіометричного кальцій дефіцитного гідроксиапатиту з додатковою фазою ZnO. Після прогрівання зразків до 900 °C методом рентгенівської дифракції було показано появу двох додаткових фаз – трикальцій фосфату та кальцій цинк фосфату, що є наслідком часткового заміщення в кри-

талічній структурі гідроксиапатиту іонів Ca^{2+} на іони Zn^{2+} під час проходження температурної обробки. При цьому відбулося зменшення основних параметрів кристалічної ґратки гідроксиапатиту, що є ще одним доказом іонного включення іонів Zn^{2+} , які мають менший іонний радіус (0,074 нм) у порівнянні із Ca^{2+} (0,104 нм).

В останнє десятиліття йде активне вивчення можливостей використання наночастинок взагалі, в тому числі й гідроксиапатиту, при створенні нових субстанцій для застосування в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань, зокрема, злоякісних новоутворень [53-56].

Наночастинок можуть застосовуватися в якості класичних носіїв цитостатиків, наночастинок-опосередкованих антиракових вакцин, а також у маніпуляціях зі стовбуровими раковими клітинами [57].

Серед нових стратегій лікування остеосаркоми, пропонується інкапсулювати наночастинок протипухлинного антибіотика Адріаміцину в поєднанні з молочно-гліколевою кислотою (PLGA), в пори біокомпозитного матеріалу нано-гідроксиапатит/колаген. Співполімер PLGA був використаний в якості носія наночастинок лікарського засобу для їх доставки в проблемну зону організму. Дана композиція цікава як із погляду впливу на пухлину, так і сприяє відновленню дефекту кістки, викликаного руйнівною дією пухлини. Безпосередній вплив на пухлину композитного матеріалу з вмістом протипухлинного засобу продемонстрував значуще гальмування росту клітин остеосаркоми MG63. Поряд з цим, також відмічена менша спроможність лікарського засобу до побічних ефектів у порівнянні з прямим внутрішньочеревним введенням [58].

В іншому дослідженні розчин протипухлинного лікарського засобу Бендаместин, який був введений за допомогою фізичної біоабсорбції в наноструктурований гідроксиапатит, призвів до зменшення розміру пухлини в 6 разів, порівняно з дворазовим зменшенням пухлини під стандартною дією лікарського розчину. Це пов'язують із синергічною дією безпосередньо іонів кальцію, які, як зазначається, також здатні індукувати апоптоз у клітинах [59].

Особливої уваги заслуговує тема застосування скафолдів на основі нано-гідроксиапатиту та полімерів для одночасного поліпшення регенерації кісткової тканини та доставки й повільної дифузії лікарських засобів у зону дефекту кісткової тканини.

Було показано, що гідроксиапатитний скафолд, покритий плівкою альгінату, є перспективним матеріалом для іммобілізації та вивільнення знеболівального препарату Лідокаїну протягом 60 годин [60], а альгінат/крохмаль фібрили забезпечують контрольоване вивільнення лікарських засобів [61].

Були розроблені моделі застосування високопористої хітозан-трансплантат-поліакрилової кислоти/нано-гідроксиапатитної матриці з вмістом протизапального препарату «Напроксен», яка має здатність до резорбції у біологічному середовищі з вивільненням лікарського засобу. Оцінка кінетичних параметрів вивільнення довела, що матеріал може бути перспективним для клінічного застосування в області інженерії кісткової тканини з потенціалом для доставки лікарських засобів [62].

Також були проведені спроби введення білка, що

регулює морфогенез кістки (BMP-2), до складу композитних скафолдів, в основі яких лежать наночастинок гідроксиапатиту та натурального шовку. Експерименти показали збереження біоактивності білка BMP-2 в композитному матеріалі. За рахунок зміни масового співвідношення BMP-2 щодо інших складових біокомпозиту, є можливість програмування уповільненого вивільнення білкового компоненту. Даний напрямок дозволяє моделювати мікросередовище для регенерації кісткової тканини [63]. Проводяться спроби щодо використання наночастинок для впливу на задані ділянки організму людини на генному рівні. Наночастинок кальцій фосфатів є одним із варіантів таких неорганічних біосумісних матеріалів, оскільки є неорганічною складовою кісткових тканин ссавців, наприклад, кісток та зубів. У багатьох дослідженнях була доведена ефективність цієї наносистеми в процесах транспортування ДНК у ядро клітини, внаслідок чого клітина починала виробляти новий для себе протеїн [64, 65].

Також проводяться дослідження щодо транспортування міРНК (малі інтерферуючі РНК для глушіння експресії генів; англ. Gene Silencing) крізь клітинну мембрану до цитоплазми. Заглушуючи гени, можливо повністю зупинити синтез певних протеїнів, що є вирішальним фактором у терапії багатьох хвороб [53].

Транспортування протеїнів також важливе в біологічних системах. Як з'ясувалось, наночастинок фосфату кальцію є перспективними агентами у перенесенні не тільки нуклеїнових кислот чи антигенів, а і протеїнів. Біодеградуючі кальцій-фосфатні наночастинок є основою одного з препаратів, який було створено для транспортування протеїнів перорально крізь букальний епітелій чи легені [66]. Планують, що такі наночастинок будуть спроможні переносити фактор IX для хворих на гемофілію, інтерферон альфа-2b для лікування хронічного гепатиту В та $\alpha 1$ -антитрипсин для профілактики венозного тромбоемболізму [67].

Знайшли своє призначення біоматеріали на основі гідроксиапатиту і в імунології. Так, було синтезовано кальцій-фосфатні наночастинок, функціоналізовані імунологічно активними олігонуклеотидами та геммаглютиніном вірусу грипу. Після оброблення такими наночастинками дендритні клітини дозрівають та набувають спроможності індукувати вроджений та набутий імунітет [53]. Доклінічні дослідження підтверджують, що система, яка містить нанорозмірні частинки фосфатів кальцію, у тому числі гідроксиапатиту, викликає більш позитивну імунну відповідь порівняно з вакцинами, до складу яких входить алюміній, та може підтримувати більш високий рівень антитіл тривалий час [68].

3. АЛЬГІНАТ: ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОМЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

У тканинній інженерії та регенеративній медицині існує велика потреба в біоматеріалах, які можуть бути використані в якості скафолдів для іммобілізації конкретних типів клітин або в якості наповнювачів у складі композитних матеріалів. Імпланти, виготовлені на основі біологічних матеріалів, на сьогодні посідають важливе місце в замісній та відновлювальній хірургії кісткової, хрящової та

м'яких тканин. Біополімери (альгінат, колаген, желатин, хітозан, гіалуронова кислота, поліефіри бактеріального походження) володіють не лише високою біосумісністю, а також є високоефективними біостимуляторами.

У природі існують численні приклади органічно-неорганічних композиційних матеріалів, у яких контрольовано поєднуються фази з різними – нано-, мікро-, макророзмірними рівнями. Хорошим прикладом є кісткова тканина, у якій фібрили, утворені органічними макромолекулами колагену, мінералізуються в умовах організму речовиною неорганічного походження - гідроксиапатитом. Кристалізація гідроксиапатиту контролюється таким чином, що висока міцність на стиск гідроксиапатиту та еластичність колагену в поєднанні забезпечують утворення кісткової тканини з обома цими властивостями. Для створення біоматеріалів, наближених за властивостями до природної кістки, дуже важливим було розуміння структурних та функціональних «відносин» між компонентами кісткової тканини, вивчення взаємодій між органічною та неорганічною компонентами, а також їх структурне розташування від нанометрової до мікрометрової шкали розмірів.

У даному огляді акцент робиться на застосування саме альгінату натрію в якості органічної складової в композитних матеріалах на основі гідроксиапатиту. Встановлено, що біокомпозитні матеріали на основі альгінату володіють високою біосумісністю, гарною гідрофільністю, не мають імуногенних властивостей та здатні стимулювати остеопластичні процеси [69].

Альгінат представляє собою ланцюг безазотистих полісахаридів, що складається із блоків залишків β -D-маннуранової кислоти або її C-5-епімеру (M) та α -L-гулуранової кислоти (G), які з'єднані між собою 1-4-глікозидними зв'язками. Блоки можуть складатися як із послідовних G залишків (GGGGGG), послідовних M залишків (MMMMMM), так і змішаних M і G залишків (MGMGM).

Комерційно доступний альгінат, як правило, екстрагують із бурих водоростей (*Phaeophyceae*), включаючи *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* and *Macrocystis pyrifera* [70] шляхом обробки лугом (NaOH). Бактеріальний біосинтез може забезпечити отримання альгінату з більш визначеною хімічною структурою та фізичними властивостями, ніж того, який отримується з морських водоростей. Бактеріальний альгінат може бути отриманий з *Azotobacter* і *Pseudomonas* [71].

Альгірати, як правило, використовують у вигляді гідрогелів у біомедицині, у тому числі для загоєння ран, доставки ліків і тканинної інженерії. Гідрогелі представляють собою «зшиті» тривимірну сітку, утворену гідрофільними полімерами з високим вмістом води. Їхні фізико-хімічні властивості критично залежать як від типу та щільності «зшивки», так і від молекулярної ваги та хімічного складу полімерів. Збільшення молекулярної маси альгінату може поліпшити фізичні властивості отриманих гелів. Проте, розчин альгінату утворений із високомолекулярного полімеру, стає дуже в'язким, що часто небажано при його використанні. Так, наприклад, при змішуванні білків або клітин із розчином альгінату високої в'язкості виникає

ризик їх пошкодження силами зсуву при змішуванні та ін'єкціях в організм [72]. Вони є біосумісними, оскільки структурно подібні до макромолекулярних компонентів організму, і часто можуть бути доставлені в організм за допомогою мінімальних інвазивних втручань [73-75].

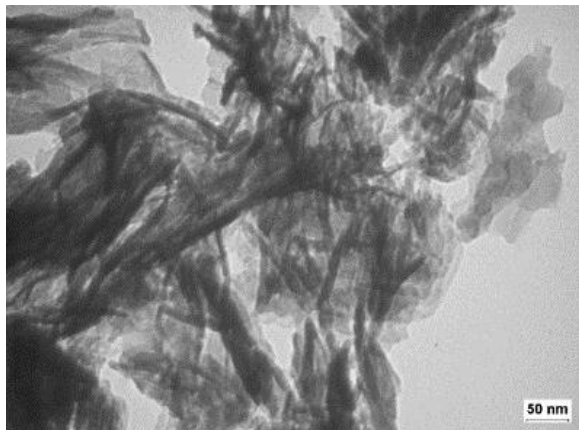
Найбільш поширений спосіб отримання гідрогелів із водного розчину альгінату є взаємодія з іонними зшиваючими агентами, такими, наприклад, як двовалентні катіони Ca^{2+} . Двовалентні катіони, як вважають, зв'язуються виключно з G блоками альгінатних ланцюгів, оскільки структура G блоків забезпечує високу ступінь координації двовалентних іонів. G блоки одного полімеру утворюють зв'язки з G блоками сусідніх полімерних ланцюгів, що призводить до утворення структури гелю. Хлорид кальцію ($CaCl_2$) є одним із найбільш часто використовуваних агентів при іонній зшивці альгінату. Вважається, що альгінат є нерозчинним в організмі ссавців, оскільки вони відчувають нестачу ферменту *alginate*, який може розщеплювати полімерні ланцюги. Однак, іонно зшиті альгінатні гелі можуть бути розчинені шляхом дифузії в оточуюче середовище двовалентних іонів, які зшивають полімерні ланцюги при утворенні гелю, через іонообмінні реакції з одновалентними катіонами, такими, як іони натрію. Навіть, якщо гелю розчиняється, хоча середні молекулярні маси багатьох комерційно доступних альгінатів є вищими, ніж кліренсовий поріг нирок, то, ймовірно, вони не будуть повністю вилучені з організму [76]. Недоліком цього біоматеріалу, як кісткового імплантату, є те, що він не резорбується природним шляхом під впливом ферментів, оскільки не має лігандів для клітинної адгезії [77]. Це також підтверджують інші дослідники. Так, у своїй роботі щодо заміщення кісткового дефекту стегнової кістки в зоні епіфізу шляхом імплантації біокомпозиту альгінату натрію в експерименті на щурах, вони встановили, що активної резорбції альгінатного матриксу не відбувається, а з часом він мінералізується [78].

Проте, альгінат натрію відіграє важливу роль у формуванні композитних матеріалів на основі гідроксиапатиту, при цьому його вміст же бути незначним у відсотках щодо основної фази. Так, у роботі [79] було показано, що при одностадійному синтезі в присутності альгінату було отримано низькокристалічний кальцій-фосфат, який після відпалювання при 1000 °C за даними рентгенівської дифракції показав присутність однієї фази – гідроксиапатиту з розміром кристалітів 50 нм. Водночас, при синтезі без додавання альгінату, утворений продукт після відпалювання трансформувалася в трикальцій фосфат і з розміром кристалітів до 200 нм, що свідчило про утворення під час синтезу нестехіометричного гідроксиапатиту або присутність супутніх кальцій-фосфатів (монетит, аморфний кальцій-фосфат). Ці дані свідчать, що альгінат натрію сприяє утворенню стехіометричного гідроксиапатиту з контрольованими нанорозмірами кристалітів.

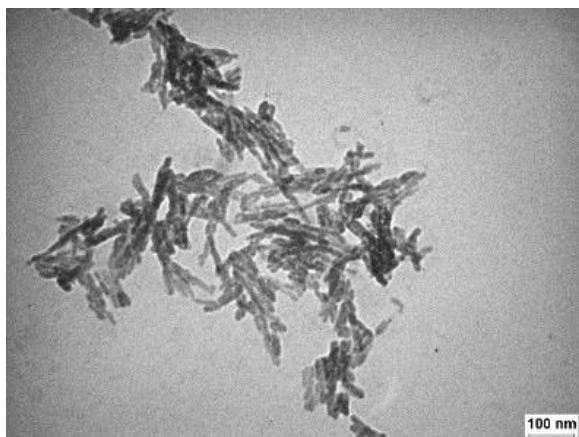
Були синтезовані та досліджені наноструктуровані апатит-біополімерні композити з різним співвідношенням гідроксиапатиту та альгінату натрію [80]. Було досліджено властивості композитів та вплив полімеру на формування кристалів кальцій-фосфатної фази. Зокрема, рентгенівські спектри підтвердили формування кристалітів гідроксиапатиту в присутності альгінату натрію, розмір яких зменшується зі збільшен-

ням кількості альгінату, введеного в реакційну систему при синтезі. Визначені механічні властивості матеріалів методом стискання при силовому навантаженні показали, що гідроксиапатит/альгінат композити відзначаються найвищим модулем пружності (220 МПа), порівняно з композитами з вмістом хітозану (156 МПа) та карбоксиметилцелюлози (68 МПа).

Заслужує на увагу зразки деяких сполук, які було отримано та описано українськими дослідниками [81].



а)



б)

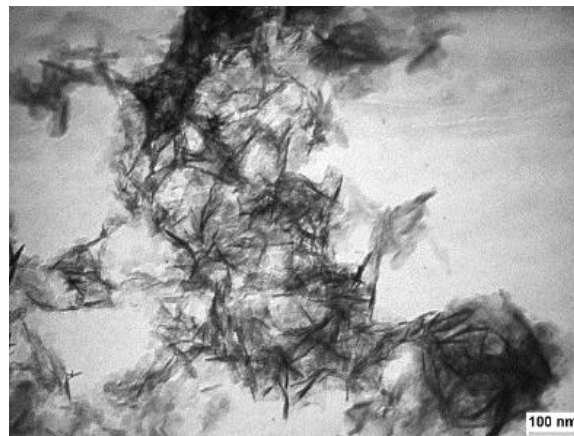
Рис. 2 – Знімки ПЕМ зразків кальцій дефіцитного карбонат-апатиту (а), стехіометричного ГА (б)

Знімок на рис 2а демонструє кальцій дефіцитний ГА з вмістом карбонатних іонів, вихідними речовинами для синтезу якого методом «мокрої хімії» були ацетат кальцію $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (0,3 М), дигідрофосфат натрію NaH_2PO_4 (0,2 М), гідрокарбонат натрію NaHCO_3 (0,01 М) та 18 мас. % розчин NaOH . Синтез проводився за при кімнатної температури та $\text{pH} = 10,3$.

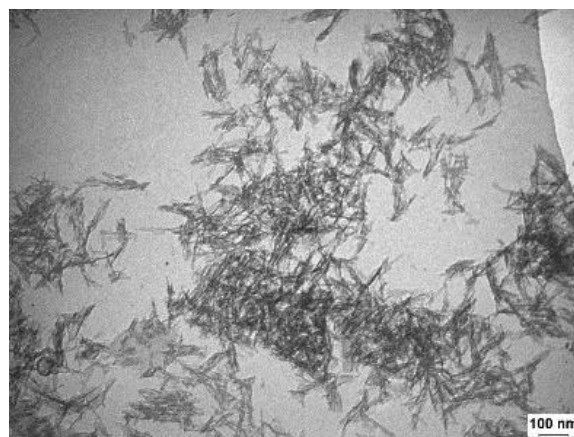
На знімку 2б представлені кристаліти стехіометричного ГА (ат. $\text{Ca/P} = 1,67$), утвореного з розчину, який складався з нітрату кальцію $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ та гідрофосфату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Синтез відбувався при температурі 80°C та $\text{pH} = 12$. Отриманий продукт після його зістарювання протягом 24 годин багаторазово відмивався деіонізованою водою до $\text{pH} = 7,4$.

На знімку 3а продемонстровано кристаліти ГА у складі композитного матеріалу, вихідними речовинами для приготування якого були фосфорна кисло-

та H_3PO_4 (0,06 М), безводний хлористий кальцій CaCl_2 (0,1 М), водний розчин гідроксиду натрію NaOH (10 М), водний 1 мас. % розчин альгінату натрію. Синтез композитного матеріалу проводили методом «мокрої хімії» при кімнатній температурі та $\text{pH} = 10,6$. Після змішування реагентів суміш піддавали обробці ультразвуком протягом 10 хвилин.



а)



б)

Рис. 3 – Знімки ПЕМ зразків ГА у складі композиту з вмістом альгінату(а), ГА у складі гідрогелю з вмістом срібла (б)

Знімок на рис. 3б демонструє кристаліти ГА у складі гідрогелю з вмістом іонів срібла, який був отриманий з розчинів 0,167 М нітрату кальцію $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ та 0,1 М гідрофосфату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. До розчину було додано нітрат срібла з розрахунку 10 мас. % від кількості іонів кальцію. Синтез відбувався при температурі 80°C та $\text{pH} = 12$.

На щурах лінії Wistar групою вчених було проведено в *in vivo* та *in vitro* порівняльне дослідження застосування біонанокompозиту на основі кальцію альгінату для репарації альвеолярних відростків верхньої щелепи, порівняно з гідроксиапатитом. Мікросфери із кальцієм альгінатом були більш остеокондуктивні та раніше піддавалися біосорбції, що підтверджується збільшенням у сироватці крові маркерів кісткового ремоделювання, зокрема співвідношення між концентрацією рецептора-активатора ядерного фактору капа-В ліганду (RANKL) та остеопротегерину (OPG) на 7 день [82].

Також у стоматології широко використовують аль-

гінат для отримання зубних відбитків, які застосовують у підготовчих процесах протезування [83].

Ряд фізико-хімічних властивостей, притаманних альгінату, а саме біосумісність та відсутність токсичності, дозволяють його широко застосовувати з метою доставки лікарських засобів, як для загальної, так і місцевої терапії різноманітних захворювань [84]. У присутності іонів кальцію, барію, цинку альгінат при рН більше 6 утворює глобули, тому його використовують для інкапсуляції лікарських засобів [85]. Ряд вчених пропонують застосовувати полііонні гібриди нанокомпозитних систем на основі альгінату натрію та хітозану для доставки гідрофобних лікарських засобів. Ними встановлено, що занурення в нанокapsулу таких гіпотензивних ліків як Каптоприл, Амлодипін та Валсартан, забезпечує не лише стабільне вивільнення цих препаратів, а і пролонгацію їх терапевтичного ефекту, що важливо для стабілізації та компенсації гіпертонічної хвороби [86]. Перспективним є використання в самі такій лікарській формі певних медикamentів, які до цього часу мали лише парентеральні шляхи введення. Прикладом можуть бути антикоагулянти із низькою молекулярною масою, зокрема еноксипарин. У дослідженні [87] наночастинки хітозану були покриті шаром альгінату з наступною іммобілізацією лікарського засобу Еноксипарину, що збільшило їх розмір від 213 нм до 335 нм. В експерименті на щурах було досліджено фармакокінетику препарату та показано, що саме покриття альгінатом покращило динаміку вивільнення Еноксипарину зі складу біополімерного комплексу. Встановлено, що майже 75 мас. % від введеної дози всмоктувалося через кишковий епітелій. Окрім того, виявлена більша біодоступність ($p < 0,05$) порівняно із розчином Еноксипарину для парентерального введення. Це дає підстави для майбутнього використання цього лікарського засобу перорально для профілактики та лікування тромбозів.

Інкапсулювання в мікрочастинки на основі альгінату натрію та хітозану можливе і для лікарських засобів із великою молекулярною масою. Отримані вченіми результати [88] демонструють, що альгінат/хітозан мікрочасточки забезпечують ефективне та контрольоване вивільнення Рифампіцину, який використовується для тривалого лікування туберкульозу. Вивільнення макромолекул з альгінатних капсул при низьких значеннях рН суттєво сповільнюється, що є перевагою при розробці систем пероральної доставки білків. У цих умовах альгінат колапсує та закапсульовані ліки протеїнового складу не вивільнюються [89]. Але, існує певна низка чинників введення білкових препаратів в альгінатну капсулу, які враховуються під час розробки таких лікарських форм. Відомо, що при високих значеннях рН можливе швидке розчинення альгінатної капсули і, як наслідок, виникає імпульсне вивільнення лікарського засобу із наступною його денатурацією протеолітичними ферментами [90]. Тому для контрольованої доставки білкових препаратів в організм модифікують альгінатні мікросфери похідними амінів або карбонових кислот. Українські вчені розробили рН-чутливі гідрогелі на основі натрій альгінату, модифікованого L-глутаміновою та L-аспарагіновою кислотами та мікрокапсули на їхній основі, які мають ефективність капсулювання білка на рівні 98-100 мас. % і сумарний ступінь вивільнення бичачого сироваткового

альбуміну 90-95 % [91]. Був створений гідрофобно модифікований альгінат шляхом окиснення амінованого 2,3-діальдегідоальгінату. Модифікований у такий спосіб полімер здатний зв'язувати катіони, тому може бути використаний, як біосумісний препарат для виведення з організму важких металів [92].

Також були синтезовані плівки з використанням тіолованого альгінату натрію для покращеної доставки Метформіну в проблемну зону з метою місцевого лікування періодонтиту. Згідно зроблених висновків, ця багатошарова мукоадгезивна плівка у вигляді внутрішньокишечникових аплікацій дозволяє контролювати перебіг у хворих хронічного періодонтиту [93]. Отже, лікарські препарати, капсульовані в оболонку на основі альгінату натрію, можуть забезпечувати стійку кінетику їх вивільнення, що, у свою чергу, мінімізує розвиток побічних та токсичних реакцій.

Модифікований альгінат має широке застосування і для місцевого лікування захворювань шкіри та слизових оболонок. Гелі та плівки на основі альгінату кальцію сприяють регенерації шкіри, загоєнню ран [94]. Додавання до складу альгінату інших хімічних речовин змінює не лише його фізико-хімічні властивості, а й надає йому нових лікувальних характеристик. Відомо, що рани, особливо хронічні, погано загоюються через лужне значення середовища раневого вмісту. Застосування рН-модулюючих пов'язок може бути одним із методів лікування таких ушкоджень. Так, включення карбоксильних кислот до складу гідрогелів на основі діакрил/акрил/альгінату призводить до збільшення їхніх рідинно-поглинаючих властивостей на 500%. На сьогодні, на 3D моделі шкіри людини досліджуються гідрогелі, які містять до 0,25 % акрилової кислоти [95].

ТОВ «Мерікон» (м. Севастополь) був виготовлений плівкоутворюючий антисептичний засіб «Аргодерм», який є біокомпозицією, що містить 0,1 мас. % наноструктурованого срібла, відновленого та стабілізованого натрію альгінатом певної молекулярної ваги і 2 мас. % високомолекулярного натрію альгінату. «Аргодерм» являє собою біодеградуючу в'язку однорідну за структурою колоїдну композицію, яка утворює еластичну водо- і повітропроникну плівку після висихання. Він має широкий спектр протимікробної дії до стафілокока, стрептокока, синьогнійної палички, грибів та інших патогенних мікроорганізмів, у тому числі антибіотикостійких, проявляє віруліцидну і фунгіцидну активність, справляє протизапальну дію, стимулює репаративні процеси в тканинах і на шкірі людини. При цьому полісахариди морських водоростей щільно утримують наночастки срібла у своїй матриці, забезпечуючи місцеву бактерицидну дію на раневій поверхні [96].

Біополімер альгінат натрію у вигляді гідрогелю був застосований місцево під час облітерації лобової пазухи остеопластичними матеріалами. Ця методика лікування гнійного фронтиту характеризувалася відсутністю післяопераційних ускладнень та сприяла більш швидкому загоєнню лобових пазух, і, як наслідок, скоротила тривалість перебування хворих у стаціонарі [97]. Також він є хорошим кровоспинним засобом при внутрішніх кровотечах. Альгінат-вмісні матеріали сприяють кращому згортанню крові [94].

Отже, дані літератури свідчать, що біополімери на основі альгінату мають широке коло застосування як у медичній, так і у фармацевтичній галузях.

Application Biocomposite Materials Based on Hydroxyapatite and Alginate in Medicine

L.F. Sukhodub, A.A. Roshchupkin, L.B. Sukhodub, N.V. Gluschenko

Sumy State University, 2, Rimsky Korsakov Str., 40007 Sumy, Ukraine

Composite materials based on nanocrystalline (100 nm) stoichiometric hydroxyapatite (HA) and calcium deficient HA increased chemical and biological activity in the process of recovery of the affected bone, since HA are the main inorganic components of bone. Sodium alginate is a polymer of natural origin, which has many applications in biomedical science and tissue engineering due to its properties: biocompatibility, hydrophilic, non-immunogenic properties, ability to stimulate osteoplastic processes, ease of gelation. Since alginate gels retain structural similarity to the extracellular matrix of the body, they are especially attractive for wound healing, drug delivery. In the composition of composite materials, it is possible to replace the elastic properties of bone tissue alginate in combination with the mechanical properties of HA and activate the mechanisms of bone tissue regeneration in vivo. The current state of research and the use of biomaterials based on hydroxyapatite and alginate in medicine, pharmacology and tissue engineering are demonstrated in this article.

Keywords: Hydroxyapatite, Alginate, Nanostructured biomaterial, Biocomposite materials.

Наноструктурированные материалы на основе гидроксипатита и альгината в медицине

Л.Ф. Суходуб, А.А. Рощупкин, Л.Б. Суходуб, Н.В. Глущенко

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, 40007 Сумы, Украина

Композитные материалы на основе нанокристаллического (до 100 нм) стехиометрического и кальций дефицитного гидроксипатита (кдГА) отличаются повышенной химической и биологической активностью в процессах восстановления пораженной кости, поскольку кдГА является основным неорганическим компонентом костной ткани. Альгинат натрия относится к полимерам природного происхождения и нашел многочисленные применения в биомедицинской науке и тканевой инженерии благодаря биосовместимости, гидрофильности, отсутствию иммуногенных свойств, способности стимулировать остеопластические процессы, легкости гелеобразования. Поскольку гели на основе альгината сохраняют структурное сходство с внеклеточной матрицей организма, они являются особенно привлекательными для заживления ран, доставки лекарственных средств. В составе композитных материалов для замещения костных тканей эластичные свойства альгината сочетаются с механическими свойствами кдГА и активируют *in vivo* механизмы регенерации костной ткани. В данной работе рассматривается современное состояние исследований и использования биоматериалов на основе гидроксипатита и альгината в медицине, фармакологии и тканевой инженерии.

Ключевые слова: Гидроксипатит, Альгинат, Наноструктурированные биоматериалы, Биокompозит.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A.A. Nikitin, O.V. Zausova, N.V. Titova, A.B. Shapovalov, E.B. Vlasova, L.A. Popova, *Glass Ceram+* . **64**, 373 (2007).
2. Е.Б. Власова, А.А. Никитин, В.А. Стучилов, Н.В. Малыченко, Л.А. Топилина, Н.А. Калабухова, *Вопросы оборонной техники* **17** (2012) (Ye.B. Vlasova, A.A. Nikitin, V.A. Stuchilov, N.V. Malychenko, L.A. Topilina, N.A. Kalabukhova, *Voprosy oboronnoy tekhniki* **17** (2012)) [In Russian].
3. V.I. Beletskii, D.Sh. Mastryukova, E.B. Vlasova, *Glass Ceram+* . **60**, 270 (2003).
4. Е.Б. Власова, Л.А. Топилина, А.В. Кедров, *Вопросы оборонной техники*, **9**, 24 (2012) (Ye.B. Vlasova, L.A. Topilina, A.V. Kedrov, *Voprosy oboronnoy tekhniki* **9**, 24 (2012)) [In Russian].
5. Е.И. Марченко, И.Г. Чухрай, Н.А. Байтус, *Вестник ВГМУ* **11** No 1, 22 (2012) (Ye.I. Marchenko, I.G. Chukhray, N.A. Baytus, *Vestnik VGMU* **11** No 1, 22 (2012)) [In Russian].
6. Л.Ф. Суходуб, Л.Б. Суходуб, Г.О. Яновська, Ш.В. Чорна *Апатит-біополімерні матеріали та покриття для біомедицини* (Суми: Сумський державний університет: 2015) (L.F. Sukhodub, L.B. Sukhodub, H.O. Yanovs'ka, Sh.V. Chorna, *Apatyt-biopolimerni materialy ta pokryttya dlya biomedytyny* (Sumy: Sums'kyu derzhavnyy universytet: 2015)) [In Ukrainian].
7. М. Эппле, *Биоматериалы и биоминерализация. Перевод с немецкого* (Томск: Ветер: 2007) (M. Epple, *Biomaterialy i biomineralizatsiya. Perevod s nemetskogo* (Tomsk: Veter: 2007)).
8. А.М. Жибарев, Э.А. Ахметшин, Е.В. Жариков, *Журнал неорганической химии* **58**, 1573 (2013) (A.M. Zhibarev, E.A. Akhmetshin, Ye.V. Zharikov, *Zhurnal neorganicheskoy khimii* **58**, 1573 (2013)) [In Russian].
9. В.И. Калига, *Физика и химия обработки материалов* **5**, 28 (2000) (V.I. Kalita, *Fizika i khimiya obrabotki materialov* **5**, 28 (2000)) [In Russian].
10. А.А. Яновска, А.С. Станиславов, Л.Б. Суходуб, В.Н. Кузнецов, В.Ю. Илиашенко, С.Н. Даниленко, Л.Ф. Суходуб, *Mater. Sci. Eng.* **36** No 1, 215 (2014).
11. А.Г. Колмаков, С.М. Баринов, М.И. Алымов, *Основы*

- технологий и применение наноматериалов (Москва: Физматлит: 2013) (A.G. Kolmakov, S.M. Barinov, M.I. Alymov, *Osnovy tekhnologii i primeniye nanomaterialov* (Moskva: Fizmatlit: 2013)) [In Russian].
12. A.M. Zhibarev, Э.А. Ахметшин, Е.В. Жариков, *Журнал неорганической химии* **58**, 1573 (2013) (A.M. Zhibarev, E.A. Akhmetshin, Ye.V. Zharikov, *Zhurnal neorganicheskoy khimii* **58**, 1573 (2013)) [In Russian].
 13. S.R. Paital, N.B. Dahotre, *Mater. Sci. Eng. R* **66**, 1 (2009).
 14. E.N. Antonov, V.N. Bagratashvili, M. Ball, *Key Eng. Mater.* **192-195**, 107 (2001).
 15. E.E. Sagymbaev, L.S. Bushnev, Yu.R. Kolobov, A.V. Karlov, *Russ. Phys. J.* **43** No 6, 505 (2000).
 16. S.M. Barinov, E.K. Belonogov, V.M. Ievlev, A.V. Kostyuchenko, V.I. Putlyaev, Yu.D. Tret'yakov, V.V. Smirnov, I.V. Fadeeva, *Dokl. Phys. Chem.* **412** No 1, 15 (2007).
 17. R. Bosco, J. Van Den Beucken, S. Leeuwenburgh, *J. Jansen Coat.* **2**, 95 (2012).
 18. T.S. Petrovskaya, L.P. Borilo, *Glass Ceram+* **69** No 1-2, 25 (2012).
 19. T.S. Petrovskaya, *Glass Ceram+* **59** No 11-12, 420 (2002).
 20. Т.В. Сафронова, В.И. Путляев, *Наносистемы: физика, химия, математика* 4 No 1, 24 (2013) (T.V. Safronova, V.I. Putlyaev, *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika* 4 No 1, 24 (2013)) [In Russian].
 21. М.В. Погорелов, С.М. Данильченко, О.В. Калінкевич, О.М. Калінкевич; Г.Ф. Ткач, В.І. Бумейстер, В.З. Сікора, Л.Ф. Суходуб, *Вісник СумДУ. Серія Медицина* **1**, 70 (2011) (M.V. Pohorielov, S.M. Danylchenko, O.V. Kalinkevych, O.M. Kalinkevych; H.F. Tkach, V.I. Bumeyster, V.Z. Sikora, L.F. Sukhodub, *Visnyk SumDU. Seriya Medytsyna* **1**, 70 (2011)) [In Ukrainian].
 22. М.А. Тихоновский, А.Г. Шепелев, К.В. Кутний, О.В. Немашкало, *Вакуум, чистые материалы, сверхпроводники* 7 № 1, 166 (2008) (M.A. Tykhonovskyy, A.H. Shepelev, K.V. Kutnyy, O.V. Nemashkalo, *Vakuum, chystye materialy, sverkhprovodnyky* 7 No 1, 166 (2008)) [In Russian].
 23. И.П. Гришина, О.А. Дударева, О.А. Маркелова, А.В. Лясникова, *Конструкции из композиционных материалов* **2**, 22 (2013) (I.P. Grishina, O.A. Dudareva, O.A. Markelova, A.V. Lyasnikova, *Konstruktsii iz kompozitsionnykh materialov* **2**, 22 (2013)) [In Russian].
 24. А.Г. Вересов, В.И. Петляев, Ю.Д. Третьяков, *Рос. хим. журнал* **48** № 4, 52 (2004) (A.G. Veresov, V.I. Petlyaev, Yu.D. Tret'yakov, *Ross. Khim. Zhurnal* **48** № 4, 52 (2004)) [In Russian].
 25. А.В. Лясникова, Т.Г. Дмитриенко, *Биосовместимые материалы и покрытия нового поколения: особенности получения, наноструктурирование, исследование свойств, перспективы клинического применения* (Саратов: Научная книга: 2011) (A.V. Lyasnikova, T.G. Dmitriyenko, *Biosovmestimyye materialy i pokrytiya novogo pokoleniya: osobennosti polucheniya, nanostrukturirovaniye, issledovaniye svoystv, perspektivy klinicheskogo primeneniya* (Saratov: Nauchnaya kniga: 2011)) [In Russian].
 26. В.Н. Лясников, А.В. Лясникова, Т.Г. Дмитриенко, *Материалы и покрытия в медицинской практике* (Саратов: Научная книга: 2011) (V.N. Lyasnikov, A.V. Lyasnikova, T.G. Dmitriyenko, *Materialy i pokrytiya v meditsinskoj praktike* (Saratov: Nauchnaya kniga: 2011)) [In Russian].
 27. Н.А. Байтус, *Вестник ВГМУ* **13** (3), 29 (2014) (N.A. Baytus, *Vestnik VGMU* **13** (3), 29 (2014)).
 28. <http://www.medcom.spb.ru/publ/info/1231> (2012).
 29. A.V. Kuznetsov, A.S. Fomin, A.G. Veresov, V.I. Putlyaev, I.V. Fadeeva, S.M. Barinov, *Russ. J. Inorg. Chem+* **53** No 1, 1 (2008).
 30. Е.Г. Аввакумов, *Механохимический синтез в неорганической химии* (Новосибирск: Наука: 1991) (Ye.G. Avvakumov, *Mekhanokhimicheskii sintez v neorganicheskoy khimii* (Novosibirsk: Nauka: 1991)) [In Russian].
 31. В.П. Шабагин, Ю.В. Басченко, П.В. Максимов, В.А. Морозов, Пат. 2050317, Рос. Федерация, МПК C01B25/32, № 5016313/26.20.12.1995 (V.P. Shabatn, YU.V. Baschenko, P.V. Maksimov, V.A. Morozov Pat. 2050317, Ros. Federatsiya, MPK C01B25/32, № 5016313/26.20.12.1995) [In Russian].
 32. O.N. Musskaya, A.I. Kulak, V.K. Krut'ko, L.A. Lesnikovich, S.A. Ulasevich, *Glass. Phys. Chem+* **37**, No 5, 525 (2011).
 33. H. Liu, T.J. Webster, *Biomaterials* **28** No 2, 354 (2007).
 34. K. Igeta, Y. Kuwamura, N. Horiuchi, K. Nozaki, D. Shiraiishi, M. Aizawa, K. Hashimoto, K. Yamashita, A. Nagai, *J. Biomed. Mater. Res. A* **105** No 4, 1063 (2017).
 35. R. Kullal, I. Jayanti, S. Sambashivaiah, S. Bilchodmath, *J. Clin. Diagn. Res.* **10**, ZC51 (2016).
 36. L. Rydén, O. Omar, A. Johansson, R. Jimbo, A. Palmquist, P. Thomsen, *J. Mater. Sci-Mater. M.* **28** No 1, 9 (2017).
 37. C. Ao, Y. Niu, X. Zhang, X. He, W. Zhang, C. Lu, *Int. J. Biol. Macromol.* **97**, 568 (2017).
 38. L. Jiang, Y. Li, C. Xiong, S. Su, H. Ding, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **8** No 5, 4890 (2017).
 39. V.C. Dumont, H.S. Mansur, A.A. Mansur, S.M. Carvalho, N.S. Capanema, B.R. Barrioni, *Int. J. Biol. Macromol.* **93**, 1465 (2016).
 40. О.О. Мартинюк, Л.Б. Суходуб, Л.Ф. Суходуб, *Біофізичний Вісник* **33** No 1, 48 (2015) (O.O. Martynyuk, L.B. Sukhodub, L.F. Sukhodub, *Biofizychnyy Visnyk* **33** No 1, 48 (2015)).
 41. F.L. DePaula, I.C. Barreto, M.H. Rocha-Leao, *Front. Mater. Sci. China* **3**, 145 (2009).
 42. S.M. Zhang, F.Z. Cui, S.S. Liao, Y. Zhu, L. Han, *J. Mater. Sci-Mater. M.* **14**, 641 (2003).
 43. A. Samadikuchaksaraei, M. Gholipourmalekabadi, E. Erfani Ezadyar, M. Azami, M. Mozafari, B. Johari, S. Kargozar, S.B. Jameie, A. Korourian, A.M. Seifalian, *J. Biomed. Mater. Res. A* **104** No 8, 2001 (2016).
 44. M. Shakir, R. Jolly, M.S. Khan, A. Rauf, S. Kazmi, *Int. J. Biol. Macromol.* **93**, 276 (2016).
 45. M. Lu, J. Liao, J. Dong, J. Wu, H. Qiu, X. Zhou, J. Li, D. Jiang, T.C. He, Z. Quan, *Sci. Rep.* **16** No 6, 39174 (2016).
 46. M. Thangavelu, R. R. Narasimha, A. Adithan, C. A. K. Jong-Hoon, S. Thotapalli Parvathaleswara, *Colloid Surf. B* **143**, 15 (2016).
 47. H.J. Seo, Y.E. Cho, T. Kim, H.I. Shin, I.S. Kwun, *Nutr. Res. Pract.* **4**(5), 356 (2010).
 48. H.P. Kwang, P. Boryung, S.Y. Dong, K. Seung-Hyun, M.S. Dong, J.W. Lee, H.G. Lee, J. Shim, J.H. Park, J.M. Lee, *Cell Commun Signal.* **11**, 74 (2013).
 49. J.F. Hernandez-Sierra, F. Ruiz, D.C. Pena, F. Martinez-Gutierrez, A.E. Martinez, A. Guillen, *Nanomed-Nanotechnol.* **10**, 237 (2008).
 50. A. Ito, M. Otsuka, *Curr. Appl. Phys.* **5**, 4026 (2005).
 51. R.Z. Legeros, Pat. US 7,419,680, USA, publ. 2.09.2008.
 52. O.O. Martynyuk, L.F. Sukhodub, L.B. Sukhodub, A.M. Meshkov, *J. Nano- Electron. Phys.* **8** No 4(2), 04090 (2016).
 53. S. Chernousova, M. Epple, *Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies* **10** No 4, 667 (2012).
 54. S. Jain, D.G. Hirst, J.M. O'Sullivan, *Br. J. Radiol.* **85**, 101 (2012).
 55. S.P. Egusquiaguirre, M. Igartua, R.M. Hernandez, J.L. Pedraz, *Clin. Transl. Oncol.* **14**, 83 (2012).
 56. M.J. Sailor, J.H. Park, *Adv. Mater.* **24**, 3779 (2012).
 57. F.M. Kievit, M.Q. Zhang, *Adv. Mater.* **23**, H217 (2011).
 58. Z.J. Rong, L.J. Yang, B.T. Cai, L.X. Zhu, Y.L. Cao, G.F. Wu, Z.J. Zhang, *J. Mater Sci-Mater. M.* **27**(5), 89 (2016).
 59. S.C. Thomas, H. Sharma, P. Rawat, A.K. Verma, A. Leekha, V. Kumar, A. Tyagi, B.S. Gurjar, Z. Iqbal,

- S. Talegaonkar, *Colloid Surf. B* **146**, 852 (2016).
60. A. Dubnika, D. Loca, L. Berzina-Cimdina, *P. Est. Asad. Sci.* **613** No 3, 193 (2012).
 61. Q. Wanga, X. Hub, Y. Dua, J.F. Kennedy, *Carbohydr. Polym.* **82**, 842 (2010).
 62. V. Asadian-Ardakani, S. Saber-Samandari, S. Saber-Samandari, *J. Biomed. Mater. Res. A* **104** No 12, 2992 (2016).
 63. Z. Ding, Z. Fan, X. Huang, Q. Lu, W. Xu, D.L. Kaplan, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **8**, 24463 (2016).
 64. S. Chernousova, M. Epple, *Angew. Chem. Int. Edit.* **52** No 6, 1636 (2013).
 65. V.V. Sokolova, I. Radtke, R. Heumann, M. Epple, *Biomaterials* **27**, 3147 (2006).
 66. K. Park, I.C. Kwon, K. Park, *React. Funct. Polym.* **71**, 280 (2011).
 67. Gil.P. Rivera, D. Hühn, L.L. del Mercato, D. Sasse, W.J. Parak, *Pharmacol. Res.* **62**, 115 (2010).
 68. Q. He, A.R. Mitchell, S.L. Johnson, C. Wagner-Bartak, T. Morcol, S.J.D. Bell, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **7**, 899 (2000).
 69. L. Shapiro, S. Cohen, *Biomaterials* **18**, 583 (1997).
 70. K.Y. Lee, D.J. Mooney, *Prog. Polym. Sci.* **37**, 106 (2012).
 71. U. Remminghorst, B.H. Rehm, *Biotechnol. Lett.* **28**, 1701 (2006).
 72. H.J. Kong, M.K. Smith, D.J. Mooney, *Biomaterials* **24**, 4023 (2003).
 73. S.E. Sakiyama-Elbert, J.A. Hubbell, *Ann. Rev. Mater. Res.* **31**, 183 (2001).
 74. S. Varghese, J.H. Elisseeff, *Adv. Polym. Sci.* **203**, 95 (2006).
 75. K.Y. Lee, S.H. Yuk, *Progr. Polym. Sci.* **32**, 669 (2007).
 76. *An Introduction to Biomaterials* (Eds by S.A. Guelcher, J.O. Hollinger) (Boca Raton: CRS Press: 2006).
 77. A. Augst, H. Kong, D. Mooney, *Macromol. Biosci.* **6**, 623 (2006).
 78. A.N. Gurin, V.S. Komlev, A.Iu. Fedotov, A.L. Berkovskii, V.E. Mamonov, A.S. Grigor'ian, *Stomatologiya* **93** No 1, 4 (2014).
 79. M. Xie, M. Olderoy, J.P. Andreassen, S.M. Selbach, B.L. Strand, P. Sikorski, *Acta Biomater.* **6**, 3665 (2010).
 80. O.O. Мартинюк, Л.Б. Суходуб, Л.Ф. Суходуб, *Біофізичний вісник* **33** No 1, 48 (2015) (O.O. Martynyuk, L.B. Sukhodub, L.F. Sukhodub, *Biofizychnyy visnyk* **33** No 1, 48 (2015) [In Ukrainian]).
 81. V.M. Kuznetsov, L.B. Sukhodub, L.F. Sukhodub, *J. Nano-Electron. Phys.* **6** No 4, 04039 (2014).
 82. M.D. Calasans-Maia, B.R. Melo, A.T. Alves, R.F. Resende, R.S. Louro, S.C. Sartoretto, J.M. Granjeiro, G.G. Alves, *J. Appl. Oral. Sci.* **23** No 6, 599 (2015).
 83. L. Wang, E. Khor, L.Y. Lim, *J. Pharm. Sci.* **90** No 8, 1134 (2001).
 84. T.K. Giri, D. Thakur, A. Alexander, Aiazuddin, H. Badwaik, D.K. Tripathi, *Curr. Drug. Deliv.* **9** No 6, 539 (2012).
 85. A Sosnik, *Int. Res. Notices* **2014**, ID 926157 (2014).
 86. T. Niaz, H. Nasir, S. Shabbir, A. Rehman, M. Imran, *Int. J. Biol. Macromol.* **91**, 180 (2016).
 87. A.P. Bagre, K. Jain, N.K. Jain, *Int. J. Pharm.* **456**, 31 (2013).
 88. L. Lacerda, A.L. Parize, V. Fávere, M.C. Laranjeira, H.K. Stulzer, *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **39**, 161 (2014).
 89. S.C. Chen, Y.C. Wu, F.L. Mi, Y.H. Lin, L.C. Yu, H.W. Sung, *J. Controll. Release* **96**, 285 (2004).
 90. M. George, T.E. Abraham, *J. Controll. Release* **114**, 1 (2006).
 91. I.S. Kolesnyk, V.V. Konovalova, A.F. Burban, *Chem. Chem. Technol.* **9** No 4, 485 (2015).
 92. H.A. Kang, M.S. Shin, J.W. Yang, *Polymer Bull.* **47**, 429 (2002).
 93. A.A. Kassem, D.A. Issa, G.S. Kotry, R.M. Farid, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **2**, 1 (2016).
 94. G.J. Motta, *Ostomy Wound Manage.* **25**, 52 (1989).
 95. J. Koehler, L. Wallmeyer, S. Hedtrich, A.M. Goepferich, F.P. Brandl, *Macromol. Chem. Physic.* **10**, 201600369 (2016).
 96. B.T. Glukhenkiy, V.I. Stepanenko, T.S. Konovalova, R.L. Stepanenko, I.N. Urkova, V.I. Ryabushko, U.S. Bugaeva, N.A. Parkhomenko, *Ukr. J. Dermatology, Venerology, Cosmetology* **2** No 41, 98 (2011).
 97. N.A. Khar'kova, M.Yu. Gerasimenko, E.A. Egorova, *Sovrem. Technol. Med.* **6** No 4, 176 (2014).