

М. М. Гребенщикова

**ПОЛУЧЕНИЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ
НА ОСНОВЕ НИТРИДА ГАФНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ ЗА СЧЕТ АКТИВАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ
ПОТОКОМ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ИОНОВ**

Казанский национальный исследовательский технологический университет

e-mail: grebenshikova.marina@yandex.ru

В работе проведено исследование возможности получения биологически активных материалов с антимикробными свойствами на основе многослойных наноструктурированных покрытий, полученных методом конденсации с ионной бомбардировкой нитридных слоев, на медицинские инструменты из титановых сплавов и нержавеющей стали в атмосфере азота. Поверхность готового изделия обрабатывали в потоке низкоэнергетических ионов с энергией от 70 до 100 эВ, в результате чего получали медицинский инструмент с высокопрочным покрытием, обладающим антимикробным эффектом, не имеющим отрицательного воздействия на клетки животных, с индексом пролиферации в 1,07–2,0. Результаты исследований позволяют предполагать перспективность метода получения ионно-плазменных покрытий на основе нитридов гафния с последующей их активацией в технологии изготовления хирургических металлических имплантатов и медицинских инструментов.

Ключевые слова: нитрид гафния, медицинские инструменты, имплантаты, покрытия с наноструктурой, антимикробные свойства, низкоэнергетические ионы.

М. М. Grebenshchikova

**THE OBTAINMENT OF NANOSTRUCTURED BIOLOGICALLY ACTIVE COATINGS
BASED ON HAFNIUM NITRIDE FOR MEDICAL IMPLANTS AND MEDICAL INSTRUMENTS
BY ACTIVATING THE SURFACE WITH A FLOW OF LOW-ENERGY IONS**

Kazan National Research Technological University

The possibility of obtaining biologically active materials with antimicrobial properties has been studied. The materials are made on the basis of multilayer nanostructured coatings, which were obtained by condensation with ion bombardment of nitride layers on medical instruments in a nitrogen atmosphere. The surface was treated in a flow of low-energy ions with energies ranging from 70 to 100 eV. We received a medical instrument with a high-strength coating that has an antimicrobial effect. It has no negative effect on animal cells, with a proliferation index of 1.07-2.0. The research results suggest that the method for producing ion-plasma coatings based on hafnium nitrides with their subsequent activation is promising for the technology of manufacturing surgical metal implants and medical instruments.

Keywords: hafnium nitride, medical instruments, implants, nanostructured coatings, antimicrobial properties, low-energy ions

При хирургическом вмешательстве, при лечении переломов и трещин костей применяются имплантаты, выполненные на основе металлов, полимерных и органических материалов. Металлические импланты имеют очевидные преимущества по прочностным характеристикам, а также высокой технологичности их обработки. Однако, известно, что металлические имплантаты, используемые в травматологии имеют некоторые ограничения по использованию, что связано, в первую очередь, с биокоррозией металла под воздействием биологически активных сред живого организма. Процессы биокоррозии высвобождают частицы металла, ионы, которые мигрируют в ткани и органы живого организма, приводя к иммунологическим реакциям, металлозам, и, как следствие, различным осложнениям и отторжению имплантатов [1–3].

Замена металлов на полимерные материалы с контролируемым высвобождением активных веществ (например, антибиотиков) [4, 5], ведет к решению частных задач, например, улучшению интеграции костной ткани с имплантатом или устранению очагов воспаления, ухудшая при этом важное требование – высокую механическую прочность и долговечность.

Применение гидроксиапатита – основного минерала костной ткани – в качестве одного из компонентов покрытий, дает хорошее обрастание имплантата мышечными или костными тканями за счет пористой поверхности из фосфата кальция [6], однако из-за неустойчивости химического состава и потери гидроксиапатитом кристаллогидратной воды и изменением структуры материала покрытий могут наблюдаться отслоения покрытия от металла и проявление нестабильности эндопротеза в кости.

Медицинские инструменты, которые изготавливают из высокопрочных сталей и титановых сплавов так же подвержены коррозии жидкими средами живого организма, средствами и условиями стерилизации [7]. Здесь воздействие металла медицинского инструмента на живой организм проявляется в меньшей степени в связи с кратковременностью контакта, но в большей степени проявляется воздействие агрессивных сред стерилизации на металл инструмента, что приводит к нарушению целостности и свойств медицинского инструмента и он теряет функциональные свойства. Наиболее нагруженные сечения подвергаются трещинообразованию и происходит разрушение металла по местам наибольших механических напряжений.

К материалам медицинских имплантатов и медицинских инструментов, равно как и к материалам покрытий для них, предъявляются определенные медико-технические требования. Это, в первую очередь, достаточные механические характеристики, обеспечивающие реализацию функциональных свойств медицинскими инструментами и имплантами. Таким требованиям отвечают нержавеющие стали и титановые сплавы, а также некоторые цветные и драгоценные сплавы. Также немаловажным является высокая стойкость к коррозии и средствам и условиям стерилизации в течение длительного времени, к средам живого организма (кровь, лимфа, желудочный сок и т.д.). Материал имплантатов не должен оказывать на живой организм при длительном контакте с ним токсичного, цитотоксического воздействия, причем для материала медицинских инструментов токсичность определяется при кратковременном контакте. Материал имплантатов и медицинских инструментов должен быть биологически совместим с основными тканями живого организма: с соединительной тканью, мышечной тканью, костной тканью, паренхиматозной и др. Здесь можно говорить о биоинертности и биосовместимости. Материал имплантатов и медицинских инструментов не должен иметь канцерогенный, мутагенный эффекты, вызывать пролиферацию тканей при длительном контакте.

Материал покрытия должен иметь хорошую адгезию к подложке, повышенную твердость в сравнении с основой инструмента, отсутствие пористости, недопустимо появление отслоений в процессе эксплуатации. Покрытие не должно ухудшать функциональные характеристики медицинских изделий, а также механическую прочность материала и его устойчивость к коррозии.

В том случае, если имплантат выполнен из материалов с длительными бактерицидными свойствами, отсутствует необходимость местного применения растворов антибиотиков, травматичных обработок полостей и очагов инфицирования, таким образом, проблема отторжения металлического имплантата может быть частично снята.

Таким перспективным материалом может быть разработанное покрытие [8], обладающее антимикробным эффектом и выполняющее защитную функцию для медицинского инструмента и имплантатов, основой которого является нитрид гафния (HfN). Этот материал облада-

ет бактерицидным эффектом, сравнимым с металлическим серебром в отношении многих патогенных микроорганизмов, таких как *St.aureus*, *Proteus*, *Clebsiella*, и др. Покрытие является барьером для проникновения к металлу имплантата активных реагентов жидких сред организма, вызывающих коррозию (кислород, хлор, биоактивные белки) с одной стороны, и выходу продуктов коррозии в ткани и мышцы организма с другой стороны. Наличие продуктов коррозии, вызывая реакции отторжения, определяет низкий уровень совместимости материала с тканями живого организма, а в случае, если покрытия имеют отслоения, поры, высокую развитость поверхности, то в них создаются благоприятные условия для размножения болезнетворной микрофлоры, что вызывает асептическую неустойчивость, абсцессы, вторичные эффекты отторжения, резорбцию. Долговременный бактерицидный и бактериостатический эффект от материала покрытия исключит эти отрицательные явления.

Исходя из требований, представленных выше, определен оптимальный состав покрытия, технология его нанесения в вакууме и основные механические, коррозионные и медико-биологические свойства. В качестве наиболее перспективного метода был выбран метод конденсации из плазменной фазы наноструктурированных многослойных покрытий гафния в атмосфере азота с последующей активацией потоком низкоэнергетических ионов.

Нанесение покрытия проводили методом катодно-ионной бомбардировки (КИБ) послойным осаждением наноструктурированных металлоподобных тонкопленочных покрытий в атмосфере азота. Покрытия PVD (КИБ) получали конденсацией из пароплазменной фазы, происходил процесс синтеза нитридов из металлического пара (от трех катодов) и азота, активированного ионами металла непосредственно у поверхности и на поверхности образца. На рис. 1 представлена схема установки марки ННВ 6,6 И1.

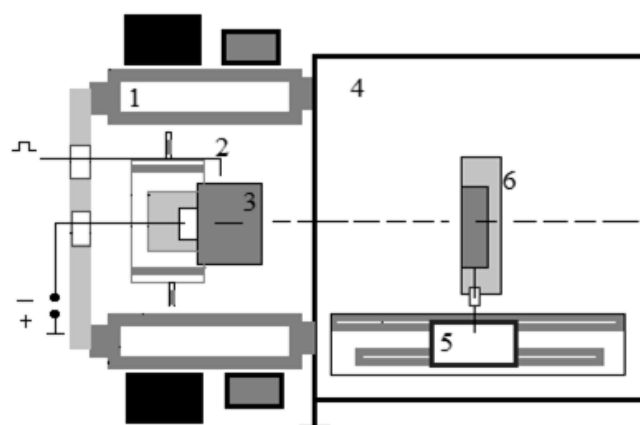


Рис. 1. Схема установки катодно-ионной бомбардировки:
1 – анод; 2 – электрод; 3 – катод; 4 – рабочий объем вакуумной камеры;
5 – планетарный механизм вращения; 6 – изделие на вращателе

Процесс конденсации покрытий происходит в вакууме, при давлении 0,1–0,2 Па. Катоды, на которых горит вакуумная дуга изготовлены из гафния и титана. В катодных пятнах дугового разряда достигается температура до 10^4 К, катод эмитирует электроны, металл катода при этом испаряется и ионизируется в дуговом разряде. Поток электронов течет в сторону анода (корпуса), а ионы испарившегося материала бомбардируют анод. Процесс нанесения покрытия проводился при параметрах: сила тока на титановом катоде $I_{Ti} = 65 \pm 5$ А, сила тока на гафниевом катоде $I_{Hf} = 75 \pm 5$ А, опорное напряжение $U = 260 \pm 10$ В, время нанесения $\tau = 50 \pm 3$ мин.

Нитридгафниевое покрытие, полученное методом конденсации из плазменной фазы (метод КИБ) защищает поверхность инструмента от биокоррозии. Бактериостатические и бактерицидные свойства материала покрытия снижают вероятность осемененности поверхностей, уменьшают степень риска заноса инфекции на операционное поле [9].

Активация поверхности импланта или медицинского инструмента с ионно-плазменным покрытием из нитрида гафния потоком низкоэнергетических ионов, генерируемых плазмой высокочастотного разряда пониженного давления позволяет усилить бактериостатический

эффект до бактерицидного. Процесс обработки проводился при следующих выходных параметрах работы установки: энергия ионов $W_i = 70\text{--}100$ эВ, плотность ионного тока $j_i = 0,5\text{--}1,5$ А/м², давление $P = 13,3\text{--}133$ Па, расход газа $G_{Ar} = 0,01\text{--}0,12$ г/с, частота 13,56 МГц, время обработки $\tau = 3\text{--}20$ мин.

Для модификации образцов материалов неравновесной низкотемпературной плазмой (ННТП) использовалась экспериментальная плазменная установка [10], в состав которой входит ВЧ генератор, вакуумная часть, система питания рабочим газом, ВЧ плазмотрон, диагностическая аппаратура и аппаратура контроля. Методика работы описана в [11].

В качестве объектов исследования использованы образцы из нержавеющей стали с тонкопленочным покрытием из нитридов титана и гафния толщиной 3–5 мкм и медицинские инструменты с покрытием – ножницы прямые, зажим с атравматическими зубцами, пластины 20x20x2 мм, образцы рабочих частей большого иглодержателя из титанового сплава с тонкопленочным покрытием из нитрида гафния толщиной 3–5 мкм.

Состав и толщину формирующихся покрытий экспериментально устанавливали методом растровой оже-электронной спектроскопии с ионным распылением на оже-электронном спектрометре ЭСО-3-03.

Рассмотрение косо́го шлифа покрытия во вторичных электронах в режиме растрового электронного микроскопа позволило определить тол-

щину покрытий, равную 4 ± 1 мкм. Установлено, что состав покрытия по его толщине имеет переменную величину, отражая технологию его нанесения, и колеблется по содержанию гафния от 60 до 10 относительных единиц. Микротвердость покрытия составляет величину не менее 20 ГПа.

Взаимодействие металла с тканями живого организма происходит посредством ионного обмена, для оценки наличия такого взаимодействия исследовали концентрацию ионов металлов в водной вытяжке с помощью метода биохимического сенсора, обладающего избирательной чувствительностью к ионам титана, гафния, железа с концентрацией до 10^{-10} моль/л. Отсутствие или снижение концентрации ионов в вытяжке свидетельствует об улучшении коррозионной стойкости покрытия.

Водные вытяжки готовили в течение трех месяцев из контрольных образцов пластин стали 12Х18Н9Т, в которых были обнаружены ионы железа с концентрацией 5×10^{-8} моль/л. В аналогичных вытяжках из титана концентрация ионов титана составляла 8×10^{-10} моль/л. Нанесение защитных покрытий на основе нитридов гафния приводило к уменьшению ионного обмена между металлом с покрытием и водной средой до величины концентрации ионов ниже чувствительности метода, т.е. менее 10^{-10} моль/л. Уменьшение выхода ионов за счет покрытия должно привести с одной стороны к уменьшению коррозии металла, с другой – к меньшему токсическому воздействию материала имплантата на живой организм (рис. 2).

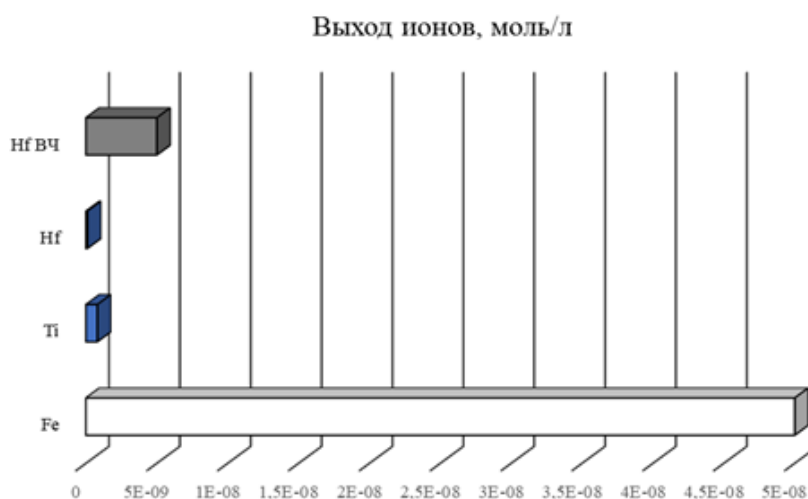


Рис. 2. Определяемый выход ионов из материала

Как видно из рис. 2, обработка металлических материалов с покрытием в потоке низкоэнергетических ионов высвобождает часть на-

частиц гафния, обеспечивающих антимикробный эффект.

Для исследования цитотоксического воз-

действия определялось влияние металлов титана, гафния и стали 12Х18Н9Т на рост клеточных культур. Результаты измерений сравнивались с эталонными экспериментами, когда вместо металла применялось покровное стекло. Обнаружено, что металлы без покрытия и покрытые пленкой на основе нитрида гафния мало отличались по влиянию от контрольных образцов стекла на индекс пролиферации эпителиоподобных клеток трахеи эмбриона крупного рогатого скота (ТР) и фибропластоподобных клеток невриномы Гассерова узла крысы (НГУК). Во всех случаях индекс пролиферации составлял 1,07–2,0.

Общетоксическое действие образцов из нержавеющей стали с защитными покрытиями исследовалось на крысах с контролем поведенческих реакций, динамики веса, состава периферической крови, лейкоцитарной формулы, макро- и микроскопического исследования зоны имплантации и внутренних органов. Результаты исследований позволяют свидетельствовать об отсутствии общетоксического воздействия имплантатов с защитными покрытиями, полученными комбинированным методом – активацией ионно-плазменных покрытий в потоке низкоэнергетических ионов. Исследование воздействия имплантатов на костные ткани собак показали хорошую биосовместимость применяемых материалов покрытия с костными тканями.

Изучалось также влияние материала покрытия на жизнеспособность госпитальных и музейных штаммов болезнетворных бактерий – синегнойную палочку, золотистый стафилококк, кишечную палочку и др. В результате обнаружен бактерицидный эффект у покрытий на основе нитрида гафния, аналогичный действию серебра и меди. Бактерицидный эффект у покрытия примерно в 40 раз меньше, чем у антибиотиков, однако и выход ионов, их концентрация в растворе мизерна и находится на пределе чувствительности самых современных методов определения, составляя менее 10^{-10} моль/л. Обработка образцов с нитридгафниевым покрытием потоком низкоэнергетических ионов аргона с энергией до 100 эВ, поступающих из плазмы высокочастотного емкостного разряда повышает антимикробное воздействие имплантатов с покрытием из нитрида гафния. Механизм воздействия предположительно связан с активированием конденсированной на поверхности нитрида гафния нанокapельной фазы гафния, которая образуется в результате конденсации пара металла гафния в вакууме.

Выводы

1. Обработка металлических имплантатов и медицинских инструментов с ионно-плазменным покрытием из нитрида гафния потоком низкоэнергетических ионов повышает их антимикробные свойства в отношении тест-культур микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Индекс пролиферации для указанных выше материалов находится на уровне контрольных образцов стекла для эпителиоподобных клеток трахеи эмбриона крупного рогатого скота (ТР) и фибропластоподобных клеток невриномы Гассерова узла крысы (НГУК) и составляет 1,07–2,0.

3. Приведенные результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения комбинированного метода получения разработанных покрытий КИБ на основе нитридов гафния с последующей их активацией в технологии изготовления хирургических металлических имплантатов и медицинских инструментов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Патент № 2673687 С1 Российская Федерация, МПК C23C 14/16, C23C 30/00. Многослойно-композиционное покрытие металлического изделия : № 2017143194 : заявл. 11.12.2017 : опубл. 29.11.2018 / А. А. Верещака, Е. С. Сотова, Ю. И. Бубликов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технологический университет "СТАНКИН"» (ФГБОУ ВО «МГТУ "СТАНКИН"»).
2. Узбиков, Р. М. Эволюция технологий протезирования коленного сустава / Р. М. Узбиков // Бюллетень науки и практики. – 2017. – № 10(23). – С. 63–66. – DOI 10.5281/zenodo.1012177.
3. Патент № 2290146 С1 Российская Федерация, МПК A61F 5/058. Шина для лечения переломов альвеолярного отростка верхней челюсти : № 2005111501/14 : заявл. 18.04.2005 : опубл. 27.12.2006 / И. Ш. Абдуллин, М. М. Миронов, А. И. Рафф, И. Г. Ямашев ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный технологический университет».
4. Разработка в интересах медицины и сельского хозяйства биоразлагаемого полимера на основе высокомолекулярного полилактида: механические свойства и биосовместимость / М. А. Севостьянов, М. А. Каплан, Е. О. Насакина [и др.] // Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. – 2020. – Т. 490, № 1. – С. 41–46. – DOI 10.31857/S2686953520010148.
5. Гусейнова, М. А. Полимерные пленки с бактерицидными свойствами для титановых имплантатов / М. А. Гусейнова, Е. В. Саломатина, Л. А. Смирнова // ИНЭОС Open Select. – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 217–219.
6. Петров, С. В. Тонкопленочные биоинертные вакуумные покрытия для медицинских имплантов / С. В. Петров, К. А. Гребенева // Инновационные технологии и образование : матер. междунар. науч.-практ. конф. В 2 час-

тях, Минск, 28 апреля 2022 года. Том Часть 2. – Минск : Белорусский национальный технический университет, 2022. – С. 396–398.

7. Проблемы и перспективы применения титановых сплавов в медицине / М. Ю. Коллеров, В. С. Спектор, С. В. Скворцова [и др.] // Титан. – 2015. – № 2(48). – С. 42–53.

8. Патент № 2554773 С1 Российская Федерация, МПК A61L 27/06, A61L 27/30, C23C 14/30. Материал бактерицидного покрытия : № 2014108433/15 : заявл. 25.02.2014 : опубл. 27.06.2015 / М. М. Миронов, И. Ф. Файзрахманов, И. И. Васильев [и др.]

9. *M. M. Mironov, L. T. Bayazitova and M. M. Grebenshchikova*, PVD barrier coatings with antimicrobial function

for medical implants / Journal of Physics: Conference Series. 2020, в.1588, с.12032

10. *Абдуллин, И. Ш.* Высоочастотная плазменно-струйная обработка материалов при пониженных давлениях. Теория и практика применения / И. Ш. Абдуллин, В. С. Желтухин, Н. Ф. Кашапов. – Казань : Изд-во Казан. ун-та, 2000. – 348 с

11. Повышение адгезионных характеристик стеклоткани в результате плазменной обработки высоочастотным емкостным разрядом пониженного давления / И. П. Ершов, Л. А. Зенитова, А. Н. Даутова, Ф. Р. Сагитова // Известия ВолгГТУ : научный журнал № 5(276) / ВолгГТУ. – Волгоград, 2023. – С. 119–125. – DOI 10.35211/1990-5297-2023-5-276-119-125