

МАГНЕТРОННОЕ НАПЫЛЕНИЕ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ МЕДИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Б.Н. Азаматов, А.А. Борисов, Д. Калиев, Б. Маратулы, С.В. Плотников, С.О. Руденко
*Восточно-Казахстанский технический университет им. Д. Серикбаева,
ул. Серикбаева 19, Усть-Каменогорск 070004, Казахстан
azamatovy@mail.ru, borisov_alexander@mail.ru, dkaliyev@ektu.kz,
bauyrzhan9301@outlook.com, splotnikov@ektu.kz, sergej-rudenko@mail.ru*

В данной работе представлены результаты исследования антибактериальных свойств покрытий на основе меди, нанесенных на подложки из сплава Ti-6Al-4V. Для получения покрытий использовалось магнетронное распыление постоянным током, его параметры были подобраны таким образом, чтобы получить многослойные покрытия различной толщины, оптимального состава с контролируемым выделением антибактериальных веществ. Установлено, что данные покрытия оказывают ингибирующее действие на рост бактерий *P. Aeruginosa* и *S. Aureus*. Были измерены зоны задержки роста бактериальных штаммов, а также измерены зависимости количества высвобождаемых ионов меди в среду физиологического раствора от времени для антибактериальных пленок, полученных при трех разных режимах осаждения. Толщину и элементный состав покрытий оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии с EDX.

Ключевые слова: магнетронное распыление; антибактериальное покрытие; перипротезная инфекция.

MAGNETRON DEPOSITION OF COPPER BASED COATINGS WITH CONTROLLED RELEASE OF ANTIBACTERIAL MATERIAL

B.N. Azamatov, A.A. Borisov, D. Kaliyev, B. Maratuly, S. V. Plotnikov, S.O. Rudenko
*D. Serikbayev East Kazakhstan Technical University,
19 Serikbayeva Str., 70004 Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan,
azamatovy@mail.ru, borisov_alexander@mail.ru, dkaliyev@ektu.kz,
bauyrzhan9301@outlook.com, splotnikov@ektu.kz, sergej-rudenko@mail.ru*

The paper presents a quantitative assessment of the released copper ions and bactericidal properties in relation to *Staphylococcus aureus* bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* pseudomonads for copper-based coatings of different thicknesses on Ti-6Al-4V titanium alloy substrates. To obtain coatings, DC magnetron sputtering was used and its parameters were selected in order to obtain multilayer coatings of different thicknesses and a Cu-Ti-Nb multicomponent coating of 75 wt.% Cu and 20 wt.% Ti with a thickness of 5.5 μm . The thickness and elemental composition of the coatings were assessed by scanning electron microscopy with EDX, the concentration of copper ions released during 1, 2, 3 and 4 days from Cu films in saline was determined by mass spectrometry. The largest zones of inhibition of *P. aeruginosa* bacteria (average 28.8 mm) and bacteria *S. aureus* (average 17.5 mm) were observed. It was found that the release of the main amount of copper ions (up to 2200 $\mu\text{g/l}$, for Cu-Ti film) occurs during the first day of immersion in saline. The parameters of magnetron sputtering of antibacterial Cu-Ti-Nb thin films on Ti-6Al-4V alloy substrates were selected.

Keywords: magnetron sputtering; antibacterial coatings; titanium implants.

Введение

Травматизм был и остается одной из самых распространенных проблем нарушения костной ткани. В настоящее время ведутся интенсивные исследования по разработке имплантатов на основе биосовместимых полимерных материалов как синтетических, так и природных. Од-

нако на практике, особенно при объемных нарушениях костной ткани, широко используются имплантаты на основе титана и его сплавов, благодаря их чрезвычайной легкости. При этом имеет место риск инфицирования и образования на поверхности имплантата микробной биопленки, ведущей к воспалению. Это предполагает

повторное хирургическое вмешательство по извлечению имплантата. Для предотвращения образования биопленок разрабатываются активные антибактериальные покрытия на поверхности имплантата, что является эффективной стратегией защиты ее от биообрастания, при этом необходимо обеспечить длительное высвобождение антибактериальных веществ (Smart Drug-Releasing Coatings). Такими свойствами обладают некоторые металлы, наночастицы которых (а также их оксидов и нитридов) в настоящее время широко используются в медицине [1].

Металлы, которые обладают электронными конфигурациями, содержащими от 10 до 12 электронов внешней оболочки, токсичны для организмов в относительно низких концентрациях. К этой группе металлов относятся Hg^{2+} , Ag^+ , Cu^+ , Cd^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} [2].

Использованию магнетронного распыления для создания биосовместимых покрытий на поверхности имплантатов и других медицинских изделий ежегодно посвящается большое количество публикаций. Покрытия, получаемые методом магнетронного распыления в вакууме, обладают высокими показателями чистоты, что особенно важно для изделий медицинского назначения. Магнетронное распыление обладает некоторыми преимуществами по сравнению с другими методами [3], позволяет гибко управлять процессом напыления, получать покрытия заданного состава и с заданными физическими свойствами.

Высвобождение ионов металлов необходимо контролировать таким образом, чтобы с одной стороны, количество ионов металлов было достаточным для подавления роста бактерий и, с другой стороны, количество ионов не должно превышать допустимый порог токсичности. Ионы металлов обладают потенциальной цитотоксичностью по отношению к тканям и клеткам организма.

На выделение ионов металлов влияют толщина пленки, шероховатость подлож-

ки, кристаллографическая структура нанесенной пленки и т.д. Наша задача состояла в том, чтобы создать покрытие, которое бы выделяло нужные ионы, нужное время и в нужном количестве. Цель данной работы - разработка покрытий с такой структурой, чтобы интенсивность выделения антибактериального вещества была заданной функцией от времени – возрастающей, убывающей, периодической и т. п., с целью оптимального (минимум вреда) и эффективного (не допустить возникновения инфекции) воздействия на организм.

Наибольшее количество бактерий (в идеальном случае все) должно быть уничтожено на первом этапе выделения антибактериальных веществ. На следующем этапе достаточно незначительное антимикробное действие, достигаемое умеренным, но длительным высвобождением ионов, это воздействие должно устранить рост и колонизацию выживших бактерий, и, в то же время, нужно дать возможность развиваться клеткам организма. Такую последовательность воздействий можно получить, создавая покрытия с чередующимися свойствами и микроструктурой. [4].

Пленки с крупнозернистой микроструктурой обладают большей эффективной поверхностью, контактирующей с физиологическим раствором, что способствует быстрому и интенсивному выделению ионов металла. Такие пленки образуются при более высоком давлении, при меньшей энергии поступающих частиц.

Гладкие и плотные пленки с мелкими кристаллами обеспечивают умеренное и длительное высвобождением ионов. Такие пленки образуются при низком давлении, и при большей энергии поступающих частиц.

Создание многослойных антибактериальных покрытий, обладающих необходимой совокупностью механических и медико-биологических свойств сильно востребовано бурно развивающейся индустрией биоматериалов [5]. Теоретический

расчёт подобных структур достаточно сложен, поэтому необходимо также применение опытно-экспериментального метода поиска.

На микроскопическую архитектуру пленок сильное влияние оказывает рабочее давление и энергия поступающих частиц в процессе осаждения. Важно также выяснить — какие ещё свойства самих пленок (элементный и фазовый состав, процентное отношение концентраций оксидов и нитридов) и рабочие параметры осаждения могут оказывать влияние на управление процессом выделения антибактериальных веществ. С целью поиска таких технологических решений и было проведено данное исследование.

Материалы и методы исследования

Антибактериальные покрытия были получены методом магнетронного распыления на установке EPOS-PVD-440. Схема установки и параметры осаждения детально описаны в работе [6].

Для изучения антибактериальной активности полученных покрытий был проведен эксперимент по определению их бактерицидной активности методом контакта исследуемых образцов с растущими клетками бактерий [6].

Результаты и их обсуждение

В ходе исследований установлено, что образцы из чистой меди и сплава Ti-6Al-4V с покрытием оказывали ингибирующее действие на рост бактерий. Зоны задержки роста бактериальных штаммов были измерены. Данные по антимикробной активности покрытий представлены в таблице 1 и рисунках 1, 2.

Исследование микроструктуры и оценку толщины покрытий проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-6390LV (JEOL, Япония) с приставкой энергодисперсионного анализа (EDX) INCA. ENERGY (Oxford Instruments, Великобритания). Концентрация меди, выделяющейся из Cu-пленок, нанесенных на подложки Ti-6Al-4V, из-

Таблица 1. Зоны угнетения роста двухсуточных тест-культур бактерий *P. aeruginosa*

Образцы проб	Зоны ингибирования, в мм				
	<i>P. aeruginosa</i>				
Контроль PP	Нет ингибирования				
Ti-6Al-4V с покрытием	21	26	32	36	28.8
Медь чистая	12.5	14	18.5	22	16.8
Ti-6Al-4V без покрытия	Нет ингибирования				

Таблица 2. Зоны угнетения роста двухсуточных тест-культур бактерий *S. aureus*

Образцы проб	Зоны ингибирования, в мм				
	<i>S. aureus</i>				
Контроль PP	Нет ингибирования				
Ti-6Al-4V с покрытием	17	18	17.5		
Медь чистая	12	14	17	19	15.5
Ti-6Al-4V без покрытия	Нет ингибирования				

*Примечание: черным полужирным текстом показаны максимальные значения ингибирования роста бактерий; синим полужирным текстом – их средние величины.

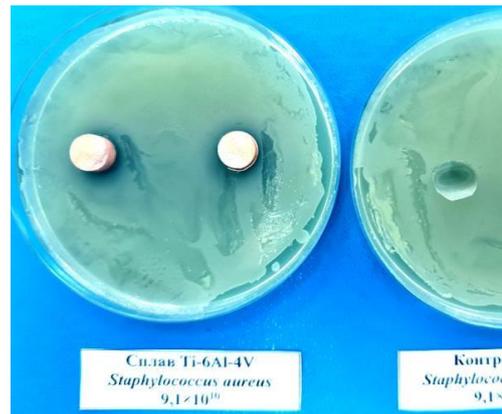


Рис. 1. Рост бактериальных тест-штаммов *S. aureus* в присутствии металлических дисков



Рис. 2. Рост бактериальных тест-штаммов *P. aeruginosa* в присутствии металлических дисков

мерялась при помощи масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой ICP-MS Agilent 7500сх (Agilent Technologies, США). Образцы погружали в среду физиологического раствора 0.9 % хлорида натрия (NaCl) при температуре 37 градусов. Концентрацию ионов Cu^{2+} (мкг/л) в растворе измеряли через 1, 2, 3 и 4 дня на трех образцах для каждого вида покрытия.

Результаты масс-спектрометрических измерений выделения (высвобождения) ионов Cu^{2+} (мкг/л) из покрытий в среду физиологического раствора через 1, 2, 3 и 4 дня после погружения в раствор представлены на рис. 3.

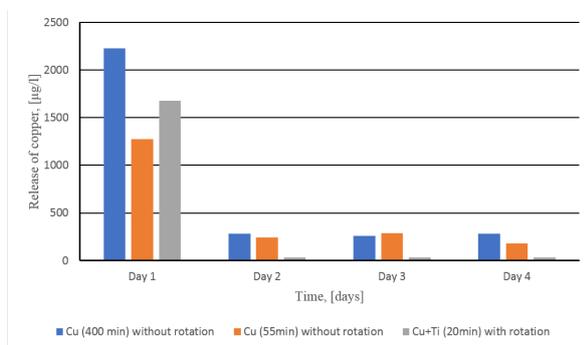


Рис. 3. Зависимость концентрации (мкг/л) ионов меди, выделившихся в 0.9 % раствор NaCl из пленок, от времени (по дням)

Заключение

Исследованы антибактериальные свойства многокомпонентных покрытий Ti-Cu-Nb, полученных методом магнетронного распыления мишеней. Подобраны режимы магнетронного напыления постоянного тока антибактериальных тонких пленок Cu-Ti-Nb на подложки из сплава Ti-6Al-4V. Установлено, что высвобождение основного количества ионов меди (до 2200 мкг/л) происходит в течение первых суток погружения в физиологический раствор. Было выяснено, что для полученных покрытий на образцах из Ti-6Al-4V зона ингибирования для *P. aeruginosa* составила по максимальному значению 36 мм (28.8 в среднем), для *S. aureus* соответственно 19 и 15.5 мм. Предстоит исследовать — какие соединения металлов (оксиды, нитриды) лучше подходят с точки зрения механических и медико-

биологических свойств антибактериальных покрытий. Полученные результаты перспективны для развития технологий получения покрытий для медицинских имплантатов с повышенными бактерицидными и биосовместимыми свойствами поверхности. Несмотря на значительные исследовательские достижения ученых, проблемы инфекций, связанных с медицинскими устройствами и имплантатами, остаются сложными.

Чтобы снизить потенциальные риски для здоровья и огромную финансовую нагрузку на системы здравоохранения необходимо продолжить исследования.

Благодарность

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № ИРН AP14871715).

Библиографические ссылки

1. Мелешко А.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Спиридонова А.А., Толстой В.П. Антибактериальные неорганические агенты: эффективность использования многокомпонентных систем. *Инфекция и иммунитет* 2020; 10(4): 639-654.
2. Moore C., DiChristina T. In: Environmental Microbiology Encyclopedia. (Gabriel Bitton, Ed.) John Wiley&Sons, Inc. 2002.
3. Кадыржанов К.К., Комаров Ф.Ф., Погребняк А.Д., Русаков В.С., Туркбаев Т.Э. Ионно-лучевая и ионно-плазменная модификация материалов. М.: Изд-во МГУ, 2005. 640 с.
4. Stranak Vitezslav et al. Ionized vapor deposition of antimicrobial Ti-Cu films with controlled copper release. *Thin Solid Films* 2014; 550: 389-394.
5. Ding Zeliang et al. The Preparation and Properties of Multilayer Cu-MTa₂O₅ Composite Coatings on Ti6Al4V for Biomedical Applications. *Nanomaterials* 2019; (9): n. pag.
6. Азаматов Б.Н., Алонцева Д.Л., Борисов А.А., Маратулы Б., Огай, В.Б., Курманбаев А.А. Магнетронное напыление на подложки из титанового сплава медных пленок с антибактериальными свойствами по отношению к псевдомонадам и стафилококку. *Вестник ВКТУ им. Д. Серикбаева* 2022; (3): 40-51.