

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА

Біологічний факультет
Кафедра біотехнології та молекулярної біології

СУЧАСНІ ПІДХОДИ У РОЗРОБЦІ БІОІМПЛАНТІВ

Допущена до захисту
«__»_____2024 р.

Кваліфікаційна робота
студента кафедри біотехнології та
молекулярної біології
Гладкого Олександра Юрійовича

Завідувач кафедри

Науковий керівник:
Божков Анатолій Іванович
доктор біологічних наук, професор

Оцінка «_____»
«__»_____2024 р.

Харків 2024

АНОТАЦІЯ

У роботі було оглянуто сучасні підходи до розробки біоімплантів. Розглянуто основні матеріали, які використовують для виготовлення імплантів, проаналізовано питання біосумісності, довговічності та функціональності біоімплантів у різних медичних застосуваннях. Особлива увага приділяється новітнім технологіям, таким як 3D-друк, інженерія поверхонь та застосування наноматеріалів. Висвітлено перспективні напрямки розвитку галузі, зокрема розробку біоактивних покриттів та застосування клітинних технологій. Розглянуто ключові виклики у створенні біоімплантів, такі як забезпечення довготривалої функціональності та мінімізація ризиків відторгнення.

Робота включає 42 сторінок, містить 1 таблицю, 4 рисунки. Список джерел літератури містить 45 джерел, з нього 45 – іноземні.

Ключові слова: біоімплант, інженерія поверхонь, біосумісність.

ANNOTATION

The paper reviews current approaches to the development of bioimplants. The main materials used for the manufacture of implants are considered, and the issues of biocompatibility, durability and functionality of bioimplants in various medical applications are analysed. Special attention is paid to the latest technologies, such as 3D printing, surface engineering and the use of nanomaterials. Promising areas of industry development are highlighted, including the development of bioactive coatings and the use of cellular technologies. The key challenges in the development of bioimplants, such as ensuring long-term functionality and minimising the risk of rejection, are discussed.

The paper consists of 42 pages, 1 table, 4 figures. The list of references includes 45 sources, 45 of which are foreign.

Keywords: bioimplant, surface engineering, biocompatibility, .

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	7
1.1. Історія розвитку біоімплантів.....	7
1.1.1. Перші спроби використання біоінертних матеріалів	7
1.1.2. Виникнення концепції біоактивності.....	7
1.2. Сучасні матеріали для біоімплантів.....	8
1.2.1. Метали.....	9
1.2.2. Полімери.....	11
1.2.3. Кераміка.....	11
1.2.4. Композити.....	12
1.3. Біосумісність і довговічність.....	14
1.3.1. Відторгнення.....	14
1.3.2. Корозія.....	16
1.3.3. Трибологія імпланту.....	18
РОЗДІЛ 2. Сучасні підходи у розробці біоімплантів.....	20
2.1. Індивідуалізація імплантів.....	20
2.1.1. 3D-друк.....	20
2.1.2. Використання КТ/МРТ для моделювання.....	21
2.2. Інженерія поверхонь.....	22
2.2.1. Наноструктурування.....	22
2.2.2. Біоактивні покриття.....	25
2.3. Біоінженерія імплантів.....	27
2.4. Біорозкладні матеріали.....	28
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	31
РЕЗУЛЬТАТИ.....	33
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38

ВСТУП

У світі неухильно продовжує зростати кількість хірургічних операцій, особливо тих, які направлені на встановлення зубних імплантів та на використання кісткової пластини у реконструктивній хірургії. Це пов'язано з невідпинним розвитком медичних технологій, а також зі збільшенням кількості населення та його середнього віку. Вивчення біоматеріалів у технологіях імплантів фокусується на дослідженні властивостей і застосування матеріалів, які використовуються в біологічних системах і здатні замінити тканини та органи, які виконують функції частин людського тіла [16].

У 2023 році світовий ринок біоімплантатів оцінювався в 132,8 мільярда доларів США, а до 2035 року він, за прогнозами, досягне 364,8 мільярда доларів США, зростаючи на 8,8% у середньому з 2024 по 2035 рік і високими темпами впровадження зубних і протезних імплантів. Первинні ортопедичні операції з використанням імплантатів для заміни суглобів є одним із найуспішніших видів лікування, що забезпечує полегшення болю, рухливість і покращує якість життя на наступні 10–20 років забезпечуючи рівень виживання >80% навіть після 15 років імплантації. Ці імплантати, часто виготовлені з біосумісних матеріалів, таких як титанові сплави, кераміка та полімери, імітують природну структуру та функцію кістки, сприяючи кращій інтеграції та довгостроковій міцності в організмі [14].

Мета: дослідити сучасні підходи до розробки біоімплантів, матеріали, технології виготовлення та оцінити їх ефективність і перспективи використання.

Завдання:

- Дослідити сучасні матеріали, що використовуються для виготовлення біоімплантів, зокрема їх властивості, переваги та недоліки.
- Вивчити сучасні технології розробки біоімплантів, включаючи використання 3D-друку, інженерію поверхонь та клітинних технологій.

- Оцінити біосумісність, довговічність та функціональність біоімплантів у різних медичних застосуваннях.
- Виявити ключові виклики у розробці біоімплантів та перспективні напрями їх подальшого розвитку.
- Дослідити антибактеріальну активність іонів міді на *Staphylococcus aureus* 124 та *Pseudomonas aeruginosa* 18

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

1.1 Історія розвитку біоімплантів

1.1.1. Перші спроби використання біоінертних матеріалів. Більшість імплантів до 1950 року мали низьку ймовірність успіху через недостатнє розуміння біосумісності та стерилізації. Адже до факторів, які впливають на біосумісність, належать хімічний склад імплантата, форма, механічні властивості та дизайн. Перші дослідження, особливо пов'язані з металами, здебільшого спиралися на хімічні підходи для пояснення спостережуваних біореакцій [16].

1.1.2. Виникнення концепції біоактивності. Можливо, одним із перших досліджень біоактивності імплантів у живих організмах стало дослідження Г. С. Леверта у 1829 році. У ньому вивчали зразки золота, срібла, свинцю та платини на собаках, причому платина показала гарну сумісність. У 1886 році відбулися дослідження в яких використали нікельовані сталеві пластини для фіксації кісток зі сталевими гвинтами. У 1924 році А. Зірольд опублікував дослідження реакції тканин собаки на різні матеріали. Було встановлено, що залізо та сталь швидко кородують, що призводить до резорбції кістки. Мідь, магній, алюмінієві сплави, цинк і нікель змінювали колір навколишніх тканин. Золото, срібло, свинець і алюміній виявилися біосумісними, але недостатньо міцними. Сплав під назвою стеліт (Cr + Co + Mo) добре переносився та мав високу міцність. У 1929 році був розроблений сплав віталіуму, який успішно застосовували в стоматології. У 1947 році Дж. Коттон із Великої Британії обговорював можливе використання титану та його сплавів для медичних імплантів. Ще у 1939 році були опубліковані статті, які описували використання целофану, полімеру рослинного походження, як матеріалу для обгортання кровоносних судин. Реакція на цей імплантат була описана як "виражена фіброзна реакція". На початку 1940-х з'явилися публікації, що розглядали

реакції на імплантацію поліметилметакрилату (PMMA) та нейлону. Перша стаття про використання поліетилену як синтетичного імпланта була опублікована у 1947 році. У ній зазначалося, що виробництво поліетилену за новою технологією високотискової полімеризації почалося ще у 1936 році. Цей процес дозволив створювати поліетилен без залишків ініціаторів та інших домішок. Автори дослідження повідомили хороші результати імплантації (тобто слабку реакцію стороннього тіла) та пояснили це високою чистотою використаного полімеру [16].

У статті 1949 року було відзначено, що добавки до багатьох пластиків мають тенденцію "виходити на поверхню", що, можливо, спричиняє сильну біологічну реакцію на ці матеріали (Левін і Барберіо, 1949). Було виявлено значну реакцію стороннього тіла на целофан, Lucite® та нейлон, тоді як реакція на "новий пластик" (тефлон) була надзвичайно слабкою. На той час навіть не могли уявити, що целюлоза може спричиняти таку сильну реакцію через активацію комплементної системи, оскільки сама система комплементу ще не була відкрита [16].

1.2. Сучасні матеріали для біоімплантів

Металеві матеріали широко використовуються для біоімплантів через їх виняткові механічні властивості та універсальність [27]. Титан та його сплави, зокрема Ti-6Al-4V, є найкращим вибором для стоматологічних та ортопедичних імплантів завдяки біосумісності, корозійній стійкості та механічній міцності. Успіх титану пояснюється утворенням на його поверхні стійкого оксидного шару, який підвищує його біосумісність і стійкість до хімічних впливів [38].

Нержавіюча сталь, зокрема вид SS 316L, є ще одним широко використовуваним матеріалом, який цінується за свої механічні властивості і економічну ефективність. Присутність хрому в нержавіючій сталі сприяє підвищенню корозійної стійкості завдяки утворенню захисного оксидного

шару. Кобальт-хромові сплави також використовуються в біоімплантах, особливо для індивідуальних імплантів, таких як субперіостальні каркаси. Ці сплави пропонують поєднання міцності, корозійної стійкості та біосумісності, де кобальт забезпечує основні властивості, хром підвищує корозійну стійкість, а молібден додає міцності та об'ємної корозійної стійкості [2].

Окрім металів, все частіше застосовуються кераміка та полімери. Кераміка, така як цирконій та оксид алюмінію, використовується завдяки своїй твердості, зносостійкості та біосумісності, особливо в таких сферах, як головки кульшових суглобів і зубні імпланти. Останні досягнення призвели до розробки нових матеріалів і покриттів для поліпшення характеристик біоімплантів. Наприклад, титан-цирконієві сплави, такі як Straumann Roxolid, були розроблені для покращення механічних властивостей при збереженні біосумісності. Крім того, досліджуються модифікації поверхонь та покриттів для посилення біофункціоналізації металевих поверхонь імплантів, покращення їх загальної продуктивності та інтеграції з організмом [2].

1.2.1 Метали. Титан – універсальний метал, відомий своїми винятковими властивостями, що робить його ідеальним вибором для біомедичних застосувань, зокрема для виготовлення імплантів. Його біосумісність, висока корозійна стійкість і легкість дозволяють йому легко інтегруватися з тканинами людини, сприяючи остеоінтеграції та знижуючи ризик відторгнення. Титан існує у двох основних фазах – альфа (α) і бета (β), якими можна маніпулювати шляхом лігування та термічної обробки для покращення механічних властивостей, таких як міцність і пластичність. Ці характеристики роблять титанові сплави особливо цінними в ортопедії та стоматології, де вони використовуються для заміни пошкоджених кісток і суглобів, вирішуючи такі проблеми, як артрит і крихкість кісток у старіючого населення. Крім того, здатність титану утворювати стійкий

оксидний шар додатково захищає його від зносу і збільшує його довговічність у складних умовах [37].

Сплави на основі кобальту стали найкращим вибором для імплантатів кульшового суглоба завдяки своєму винятковому поєднанню механічних властивостей та біосумісності. Ці сплави, що зазвичай складаються з кобальту, хрому та молібдену, мають чудову корозійну стійкість у хлоридному середовищі, що пояснюється утворенням захисного пасивного шару з оксиду хрому (Cr_2O_3). Ця характеристика робить сплави на основі кобальту особливо придатними для довготривалої імплантації в організм людини. Механічні властивості сплавів на основі кобальту демонструють високу міцність, хорошу зносостійкість, що має вирішальне значення для витримування циклічних навантажень і трибологічних вимог, що пред'являються до функції кульшового суглоба. Сплави можуть бути виготовлені литтям або куванням, кожен з яких надає імпланту специфічні мікроструктурні особливості, що впливають на кінцеві властивості імплантату [3].

Ковані версії сплавів на основі кобальту, особливо з низьким вмістом вуглецю, як правило, демонструють кращі механічні властивості та корозійну стійкість порівняно з литими аналогами. Однією з головних переваг сплавів на основі кобальту є їх здатність адаптуватися до конкретних вимог імплантату. Регулюючи склад і методи обробки, виробники можуть оптимізувати баланс між міцністю, пластичністю і зносостійкістю. Наприклад, додавання таких елементів, як нікель, вольфрам і молібден, може покращити характеристики сплаву в різних аспектах, таких як покращена зернистість або стійкість до окислення. Незважаючи на ці переваги, зазначають, що сплави на основі кобальту не позбавлені обмежень. Потенційне вивільнення іонів металу внаслідок зносу та корозії імпланту залишається проблемою, оскільки це може призвести до несприятливих біологічних реакцій у деяких пацієнтів. Крім того, висока

жорсткість цих сплавів порівняно з природною кісткою може призвести до екранування стресу, що може спричинити резорбцію кісткової тканини навколо імплантату [3] [28].

1.2.2. Полімери. Полімери відіграють важливу роль у розробці біоімплантатів завдяки універсальності, біосумісності та здатності до адаптації. Біорозкладні синтетичні полімери, як наприклад полігліколева кислота (PGA), полімолочна кислота (PLA) та їхній ко-полімер полімолочна-ко-гліколева кислота (PLGA), інтенсивно вивчаються у цілях створення матеріалів для заміни кісток [10]. Ці полімери мають контрольовану швидкість деградації і можуть бути адаптовані до процесу загоєння навколишніх тканин. Полікапролактон (PCL) - ще один біорозкладний полімер, який широко використовується в медичних імплантатах, особливо для довгострокового застосування і систем доставки ліків завдяки своїй кристалічності і проникності. Природні полімери, такі як колаген, хітозан і желатин, також застосовуються в біоімплантатах завдяки їхній біосумісності [10]. Ці матеріали можуть імітувати позаклітинний матрикс, сприяючи адгезії клітин та інтеграції тканин. Синтетичні полімери, такі як поліетилен (PE), поліуретан (PU) і поліметилметакрилат (PMMA), використовуються в різних біомедичних галузях, включаючи ортопедичні імплантати і зубне протезування. PMMA, наприклад, є найпоширенішим полімером для виготовлення базисних матеріалів для зубних протезів [33].

1.2.3. Кераміка. Керамічні матеріали привертають значну увагу в галузі біоімплантації завдяки своїй чудовій біосумісності, механічним властивостям та потенціалу до остеоінтеграції. До найпоширеніших керамічних матеріалів для біоімплантатів належать оксид алюмінію (Al_2O_3), цирконій (ZrO_2), гідроксиапатит (НА), β -трикальційфосфат (β -ТФК) та біоскло [43].

Оксид-алюмінієва та цирконієва кераміка – це матеріали, що не піддаються біологічному розкладанню і використовуються переважно в

ортопедичній та стоматологічній практиці. Ці матеріали мають високу міцність на стиск, зносостійкість і корозійну стійкість [43] [45]. Алюмінієва кераміка також використовується в клінічній практиці вже понад 45 років, зокрема, в ендопротезуванні кульшового суглоба. Цирконієва кераміка має кращі механічні властивості порівняно з алюмінієвою, включаючи вищу тріщиностійкість при пошкодженнях та високий запас міцності при згинанні [43]. Біорозкладна кераміка, така як НА та β -ТСР, широко використовується в інженерії кісткової тканини завдяки своїй хімічній подібності до мінеральної фази природної кістки [23]. Ці матеріали сприяють остеоіндукції та остеокондукції, поступово деградуючи та заміщуючись власною кістковою тканиною пацієнта. Біоскло, ще одна біорозкладна кераміка, демонструє багатообіцяючі результати в застосуванні для регенерації як твердих, так і м'яких тканин [23].

Незважаючи на свої переваги, керамічні імпланти все ще можуть викликати імунну реакцію у організму. Всі типи керамічних імплантів мають потенціал викликати гострі або хронічні запальні реакції. Взаємодія між керамічними імплантами та імунною системою, зокрема макрофагами, відіграє вирішальну роль в інтеграції імплантів та довгостроковому одужанню [45] [23]. Останні дослідження, зокрема, зосереджені на модифікації керамічних імплантів задля покращення їхніх характеристик та біосумісності. Розробки включає в себе модифікацію поверхні, включення біологічно активних речовин та розробку композитних матеріалів [23]. Крім того, досліджуються передові технології виробництва, такі як 3D-друк, для створення керамічних імплантів на замовлення з оптимізованими властивостями.

1.2.4. Композити. Композитні матеріали стали перспективними кандидатами для застосування в біоімплантах завдяки своїй здатності поєднувати вигідні властивості декількох компонентів. Для покращення механічних і біологічних властивостей біоімплантів розробляються

вдосконалені полімерні композити і нанокомпозити. Наприклад, композити, армовані волокном (FRC), показали багатообіцяючі результати в стоматології, демонструючи відмінні механічні характеристики і показуючи високий рівень остеоінтеграції, який можна порівняти з чистим титаном. Полієфірефіркетон (PEEK), армований волокнами, може відтворювати біомеханіку кортикальної кістки людини, потенційно зменшуючи втрату кісткової тканини і покращуючи остеоінтеграцію в ортопедичних імплантатах. Використання полімерів у біоімплантатах продовжує розвиватися, а поточні дослідження зосереджені на покращенні біосумісності, механічних властивостей та інтеграції з тканинами господаря. Розробка нових каркасів на основі полімерів, наприклад, створених за допомогою технологій 3D-друку, відкриває нові можливості для створення індивідуальних конструкцій імплантатів, які можуть краще імітувати природні структури тканин і сприяти ефективній регенерації тканин [34]. Крім того, інтеграція наночастинок у полімерні каркаси покращує їх антибактеріальні, механічні та регенеративні властивості [31].

У контексті біоімплантатів часто включають гідроксиапатит в металеві або полімерні матриці для підвищення біосумісності та остеоінтеграції. Однією з найбільш вивчених композитних систем для біоімплантатів є композит титан-гідроксиапатит (Ti-НА). Титан забезпечує відмінну механічну міцність і корозійну стійкість, в той час як гідроксиапатит сприяє зрощенню кістки і біологічній фіксації [34]. Механізм дії в композитах Ti-НА полягає в поступовому розчиненні фази НА, яка вивільняє іони кальцію та фосфату в навколишні тканини. Ці іони стимулюють активність остеобластів і сприяють утворенню нової кісткової тканини на межі імплантат-тканина [18].

Ще однією перспективною системою є композит на основі магнію. Перевагою магнієвих сплавів є їхня здатність до біологічного розкладання, що усуває потребу в операціях з видалення імплантатів. Однак, їх висока

швидкість деградації може негативно впливати на результат імплантації. Щоб вирішити цю проблему, дослідники розробили композити на основі магнію, армовані біокерамікою або іншими металами. Наприклад, композити Mg-НА продемонстрували покращену корозійну стійкість та біосумісність порівняно з чистим магнієм [34]. Механізм полягає в утворенні на поверхні імплантату захисного шару з фосфату магнію та фосфату кальцію, який уповільнює швидкість деградації та сприяє формуванню кісткової тканини.

Композити на основі полімерів, такі як полі(ε-капролактон) (PCL), армовані біоактивним склом або НА, мають перевагу у швидкості деградації та у стійких механічних властивостях, що підлаштовуються під індивідуальні потреби. Механізм дії такого композиту полягає в поступовій деградації полімерної матриці, що дозволяє контролювати вивільнення біологічно активних компонентів з неї та сприяє формуванню нової тканини [7].

В останні роки передові технології виробництва, такі як 3D-друк, дозволили виготовляти складні композитні структури з точним контролем складу імпланту та його архітектури [41].

1.3. Біосумісність і довговічність:

Взаємодія між матеріалом імплантату і навколишніми тканинами, а також проблеми з відторгненням (Foreign Body Reaction – FBR), корозією і зносом є основними чинниками, які впливають на результати імплантування.

1.3.1. Відторгнення. Імунна система реципієнту може агресивно реагувати на імплантат, що може призвести до хронічного запалення, болю і потенційного відторгнення. Нещодавні дослідження виявили білки, такі як RAC2, які, як видається, спричиняють сильну реакцію на чужорідне тіло у деяких пацієнтів. Після введення імплантату в організм, білки з крові та

інтерстиціальних рідин швидко адсорбуються на його поверхні протягом декількох секунд або хвилин. Вони формують білковий шар, відомий як тимчасовий матрикс, який відіграє вирішальну роль у подальших клітинних взаємодіях [26].

Взаємодія між макрофагами та матеріалами імплантату ініціює складний каскад реакцій, які можуть призвести або до належної інтеграції імпланту, або до реакції відторгнення. Первинно, прозапальні макрофаги, (макрофаги M1), викликають гостру запальну реакцію на пошкодження від операції та на присутність чужорідного матеріалу. Ці макрофаги виділяють прозапальні цитокіни та хемокіни, які залучають додаткові імунні клітини до місця імплантації. Паралельно з цим починають накопичуватися протизапальні макрофаги (макрофаги M2) – вони сприяють розсмоктуванню запалення і подальшому загоєнню тканин. Постійна присутність матеріалу імплантату може порушити нормальний процес розсмоктування запалення. Макрофаги можуть входити в стан «затягнутого фагоцитозу» при спробі розчинити великий імплантат. Цей стан може призвести до хронічного запалення і формування фіброзної капсули навколо імплантату. Матеріал імплантату суттєво впливає на реакцію макрофагів. Різні біоматеріали можуть викликати різний ступінь вираженості запальних реакцій. Наприклад, деякі матеріали можуть сприяти більш вираженій запальній реакції, що характеризується підвищеною продукцією цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β та IL-6. Інші матеріали можуть викликати більш збалансовану або навіть протизапальну реакцію, з підвищеним виробленням таких факторів, як IL-10 і TGF- β . Важливо відмітити, що імплантат-асоційовані інфекції можуть значно посилити запальну реакцію і призвести до реакції відторгнення [1].

Стратегії щодо модуляції реакції макрофагів включають в себе модифікацію властивостей поверхні імплантатів, нанесення покриттів на основі природних полімерів, включення протизапальних препаратів або

біологічно активних речовин у поверхню імплантатів. Складність індивідуальних імунних реакцій становить значну проблему в розробці універсально ефективних матеріалів для імплантації. Для вирішення цієї проблеми зростає інтерес до використання персоналізованих підходів у сфері імплантаційної терапії. Використання первинних макрофагів людини для тестування їхньої реакції на різні матеріали та покриття імплантатів *ex vivo* може суттєво знизити ризики відторгнення. Такий підхід потенційно може передбачити специфічну реакцію пацієнта на імплантат і дозволить підібрати оптимальні матеріали імпланту або його покриття відповідно до імунного профілю пацієнту [42].

Нещодавні дослідження виявили нові фактори які впливають на процес відторгнення. Дослідження, опубліковане в журналі *Nature Biomedical Engineering*, визначає білок RAC2, який сильно експресується у пацієнтів з тяжкою формою FBR, одним з ключових факторів імунної відповіді на імплантати. Було виявлено, що RAC2 активує кілька шляхів, які беруть участь у рекрутуванні та активації імунних клітин [4].

Іншим важливим відкриттям є роль системи комплементу в ініціюванні FBR. Активація системи комплементу на поверхні імплантатів сприяє процесам запалення та фіброзу. Нещодавні дослідження визначили специфічні компоненти системи комплементу як потенційні терапевтичні мішені для зменшення шансів відторгнення імпланту.

1.3.2. Корозія. Суворе фізіологічне середовище за поєднанням солей, білків і різних рівнів рН сприяє корозії металевих імплантатів. Електрохімічна деградація може призвести до вивільнення іонів і частинок металу в навколишні тканини, що порушує цілісність імпланту та може викликати інтоксикацію організму. Усі металеві матеріали, призначені для хірургічної імплантації, навіть ті, що мають найвищу корозійну стійкість, зазнають хімічної або електрохімічної корозії з певною швидкістю під впливом складного та агресивного середовища людського організму. На

імплант впливають біологічні рідини які складаються з води, різних складних сполук, розчиненого кисню та високих концентрацій іонів натрію (Na^+) і хлору (Cl^-), а також інших електролітів, таких як бікарбонат, калій, кальцій, магній, фосфат, сульфат, амінокислоти, білки, плазма і лімфа. Ці іони відіграють критично важливу роль, включаючи підтримку фізіологічного рівня pH та участь у реакціях перенесення електронів [19].

Після хірургічної імплантації внутрішнє середовище організму зазнає значних порушень, включаючи в себе зміну кровопостачання навколишніх тканин та порушення іонної рівноваги. Такі зміни можуть призвести до дисбалансу рідин, порушення транспорту іонів та локальних фізіологічних змін, які можуть спричиняти супутні захворювання. З електрохімічної точки зору, на ініціювання корозії на поверхні імплантату впливають локальні умови, які можуть бути відповідальними за утворення електрохімічних комірок, які супроводжуються інтенсивним розчиненням металу у сприятливих ділянках на межі розділу рідини імплантат-тіло. Крім того, низка інших факторів може змінювати локальне мікросередовище, потенційно індукуючи різні форми корозії або сприяючи виходу з ладу імплантату. Ортопедичні імплантати вважаються таким, що вийшов з ладу, якщо їх передчасно видаляють через сильний біль, запалення або побічні реакції організму, такі як корозія або знос [24].

Організм реципієнта може несприятливо відреагувати на чужорідний матеріал через ряд захисних механізмів. Присутність імплантату може пригнічувати захисні функції організму, збільшуючи ризик інфікування в зоні операції та потребуючи видалення встановленого імпланту. За відсутності інфекції реакція навколишніх тканин може різко варіюватися від легкого набряку до хронічного запалення і змін у структурі кісток та тканин [42]. Це підкреслює важливість використання інертних або добре переносимих організмом матеріалів для імплантатів. Інертний імплантат індукує утворення волокнистої колагенової оболонки з низьким вмістом

клітин, яка інкапсулює пристрій і відокремлює його від нормальних тканин. Ця капсула з часом дозріває, змінюючи структуру за товщиною та організацією, оскільки вона тісно пов'язана з прилеглими тканинами. Капсула може містити некротичну ділянку, що безпосередньо прилягає до імплантату, яка оточена областю хронічної клітинної інфільтрації. Товщина фіброзної оболонки корелює з корозійною стійкістю матеріалу імплантату, причому чим більш тонка оболонка, тим це свідчить про кращу толерантність тканин. Процес інкапсуляції являє собою спробу організму ізолювати і пристосувати чужорідний об'єкт у тілі, зберігаючи при цьому постійний гомеостаз тканин.

1.3.3. Трибологія імпланту. У місцях контакту тканина-поверхня імпланту в наслідок тертя можуть утворюватися частинки матеріалу, з якого був створений імплантат, так звані частинки зносу імплантату.

Наявність частинок зносу, особливо тих, що утворюються з суглобових поверхонь імплантатів, є ключовим фактором у виникненні запальних реакцій, які в кінцевому підсумку можуть призвести до відмови імплантату. Розпізнавання і подальший фагоцитоз цих частинок зносу макрофагами та іншими клітинами призводить до ініціації вироблення прозапальних цитокінів і факторів росту, включаючи TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF і PDGF. Запальні фактори активують остеокласти через шлях RANKL/RANK/OPG, тим самим стимулюючи резорбцію кісткової тканини поблизу імплантату що призводить до остеолізу. Цитокіни та хемокіни залучають додаткові макрофаги та лімфоцити до місця імплантації, тим самим посилюючи запальну реакцію. Частинки зносу перешкоджають диференціації мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти, а також можуть індукувати апоптоз остеобластів, порушуючи тим самим формування нової кісткової тканини [39].

Розробка більш зносостійких матеріалів та поверхневих покриттів імпланту є перспективним напрямком для зменшення тяжкості

пошкоджень, спричинених тертям та зносом. Розробка поверхні імплантату, яка сприяє реакції макрофагів і зменшує запальну активацію, є ще одним підходом, який показав свою перспективність. Використання протизапальних покриттів на імплантатах для придушення надмірних запальних реакцій - ще один метод, який досліджується. Однак розуміння складної взаємодії між частинками зносу, поверхнею імплантату та імунною відповіддю організму, зокрема макрофагами, має вирішальне значення для розробки імплантатів наступного покоління з підвищеною довговічністю та меншою кількістю ускладнень [39].

РОЗДІЛ 2. Сучасні підходи у розробці біоімплантів

2.1. Індивідуалізація імплантів

2.1.1. 3D-друк (additive manufacturing – AM) для створення кастомізованих імплантів. Одним з прикладів біомедичного 3D-друку є компанія Materialise, яка розробила програмне забезпечення для анатомічного дизайну Mimics для інтерпретації даних комп'ютерної томографії (КТ). Вона має дочірні підприємства, що спеціалізуються на виготовленні індивідуальних імплантатів кульшового суглоба та черепних пластин. 3-D друк надає перевагу у створенні повністю адаптованих імплантатів для окремих пацієнтів або універсальних імплантатів, які мають пористу структуру для сприяння зрощенню кісток. Традиційні імплантати можуть бути занадто міцними, що може створити проблеми, адже кістка – це живий матеріал, і якщо на ній відсутній достатній навантаження, то відбувається резорбція. Резорбція кістки може призвести до виходу імплантату з ладу. Якщо у пацієнта з ендопротезуванням кульшового суглоба спостерігається значна втрата кісткової тканини, то може бути важко закріпити імплантат у кістці, що залишилася. Створення індивідуальних імплантатів за допомогою 3-D друку може допомогти хірургам боротися з цією проблемою та покращити роботу імплантатів в інших частинах тіла. Черепний імплант має неправильну форму, тому він важко піддається стандартизації. У багатьох жертв черепно-мозкових травм хірургу доводиться видаляти кістку, щоб дати мозку простір для набряку, тому, коли встановлюється черепна пластина, вона повинна бути ідеально припасована. Деякі пластини фрезеруються, але все більше і більше створюються за допомогою 3-D друку, що має велике значення для індустрії. За допомогою 3-D друку набагато простіше налаштувати дизайн і виготовити одиничний імплантат, який буде відповідати потребам. Це також дає змогу поглянути на такі речі, як пористість імплантату або

використання матеріалу, який може реабсорбуватися організмом через кілька років. Важливим фактором є те, що 3-D друковані індивідуальні імплантати мають більшу цінність для пацієнта і для хірурга [8].

2.1.2. Використання КТ/МРТ для моделювання. Застосування комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) є ключовим аспектом ортопедичних та тканинних інженерних досліджень у проектуванні та розробці біоімплантатів. Ці методи візуалізації пропонують високий рівень індивідуальності та точності. Процес проектування біоімплантатів за допомогою КТ та МРТ зазвичай складається з кількох ключових етапів. На початковій стадії процесу за допомогою КТ або МРТ проводиться візуалізація тканин або органів, що становлять інтерес. Потім отримані зображення обробляються за допомогою спеціального програмного забезпечення, такого як OsiriX, 3D Slicer або Mimics, з метою створення тривимірної цифрової моделі. Ця модель є основою для проектування імплантату, що дозволяє точно відтворити анатомію пацієнта [20].

Комп'ютерна томографія (КТ) ефективна для отримання детального зображення кісткових структур, тоді як магнітно-резонансна томографія (МРТ) використовується частіше для зображення м'яких тканин. Поєднання цих методів дозволяє отримати комплексне зображення як твердих, так і м'яких тканин, що дає змогу створювати більш точні та функціональні імплантати. Застосування передових методів МРТ, включаючи дифузійно-зважену візуалізацію (DWI), дифузійно-тензорну візуалізацію (DTI) та функціональну МРТ (fMRI), збільшує кількість та якість отриманих даних [22].

3D-модель, отримана на основі КТ і МРТ, зазвичай експортується у форматі STL. На базі цього виготовляються та проектуються фізичні імплантати, які точно відповідають анатомічним особливостям пацієнта. Точність і роздільна здатність КТ і МРТ-сканування полегшують

виготовлення імплантатів зі складною геометрією, включаючи внутрішні структури (нерви, зуби, структури ока та мозку), які можуть бути життєво важливими для оптимальної функціональності або інтеграції тканин. В контексті черепних імплантатів, використання даних КТ виявилось ефективним для проектування і виготовлення імплантатів, що відповідають індивідуальним особливостям пацієнта. Такі імплантати виготовляють для відновлення структурної цілісності черепа і для вирішення естетичних проблем, особливо у випадках, коли йдеться про великі дефекти або реконструкцію обличчя [29].

Включення даних КТ та МРТ у дизайн біоімплантатів дає можливість більш ефективного передопераційного планування, а відповідно і до скорочення часу операції та покращення післяопераційних результатів. Можливість створювати точні копії анатомії пацієнта також є перевагою, яка покращує комунікації між хірургами і пацієнтами, тим самим полегшуючи прийняття рішень [22].

Крім того, використання цих методів візуалізації в поєднанні з технологіями АМ сприяло появі нових можливостей в галузі тканинної інженерії. Наразі дослідники вивчають можливість створення біоактивних імплантатів, які поєднують клітинні компоненти з стійкими біоматеріалами. Такий підхід може призвести до розробки більш біосумісних і функціональних імплантатів, які зможуть ефективніше інтегруватися з тканинами пацієнта [21].

2.2. Інженерія поверхонь:

2.2.1. Наноструктурування. Інфекції ортопедичних імплантатів можуть бути спричинені різноманітними бактеріями, включаючи *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Інші потенційні патогени які можуть спровокувати відторгнення – *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* і *Fusobacterium nucleatum*. *F. nucleatum* відіграє важливу роль у запальному

процесі, пов'язаному з періімплантитом, остеолізом, остеомієлітом і подальшою резорбцією кісткової тканини, що в кінцевому підсумку може призвести до передчасного відторгнення імплантату. Повідомлялося, що до 2,5% первинних імплантатів кульшового та колінного суглобів і приблизно 20% ревізійних операцій ускладнюються інфекцією [5]. Більшість із цих імплантатів проходять через відторгнення передчасно, причому бактеріальна інфекція є найпоширенішою причиною протягом першого року після імплантації. Це часто пов'язано з бактеріальним зараженням саме під час хірургічної імплантації, однак бактерії можуть залишатися в стані спокою на поверхні імплантату протягом кількох років, а потім викликати інфекцію та відторгнення імплантату. Не менш важливо зауважити, що другим найбільш поширеним шляхом зараження є гематологічне поширення з інших місць організму, що може викликати клінічні ознаки інфекції в будь-який момент після трансплантації [32].

Первинна адгезія бактеріальних клітин відіграє важливу роль у мікробному біологічному обростанні поверхонь, відповідно до цього – властивості поверхні імплантату мають визначальну роль у прикріпленні збудника. Коли деякі повітряно-крапельні бактерії (такі як стрептококи) прилипають до поверхні імплантату, вони виділяють позаклітинні полімерні речовини, (наприклад білки, позаклітинну ДНК і позаклітинні полісахариди), що утворює органічну плівку, яка приваблює вторинних колонізаторів на другому етапі, стимулює їх ріст і необоротно зв'язується з поверхнею імплантату, створюючи матрицю біоплівки, що містить бактеріальні колонії. Сформована біоплівка стає високостійкою до атак імунної системи та антибіотиків. Вона також може поширюватися й інфікувати інші тканини, викликаючи серйозні проблеми зі здоров'ям і навіть смерть. Були досліджені різні стратегії запобігання або зменшення утворення біоплівки, а саме: інгібування початкового прикріплення бактерій до поверхонь; взаємодія з бактеріальними сигнальними

молекулами, які регулюють розвиток біоплівки; знищення біоплівки після її утворення [13].

Змінюючи топографію поверхні на нанорівні, створюють інтерфейси, які більше нагадують природний позаклітинний матрикс, тим самим сприяючи покращенню адгезії, проліферації та диференціації клітин. Різноманітні методи наноструктурування використовуються для створення контрольованих поверхневих елементів, включаючи в себе електрохімічне анодування, хімічне травлення і лазерну обробку. Такими методами досягають утворення таких структур як нанотрубки, наноямки і наностовпи на титані та інших матеріалах. Наноструктуровані поверхні демонструють покращені властивості остеоінтеграції, дослідження показали підвищену адгезію остеобластів, прискорене формування кісткової тканини та міцніший інтерфейс між кісткою та імплантатом порівняно зі звичайними поверхнями імплантатів (рис.1). Окремі наноструктуровані топографії показують антибактеріальні властивості, що може знизити ризик імплантаційних інфекцій. Поєднання наноструктурування з біологічно активними покриттями або системами доставки ліків ще більше покращує ефект інтеграції імплантатів [17].

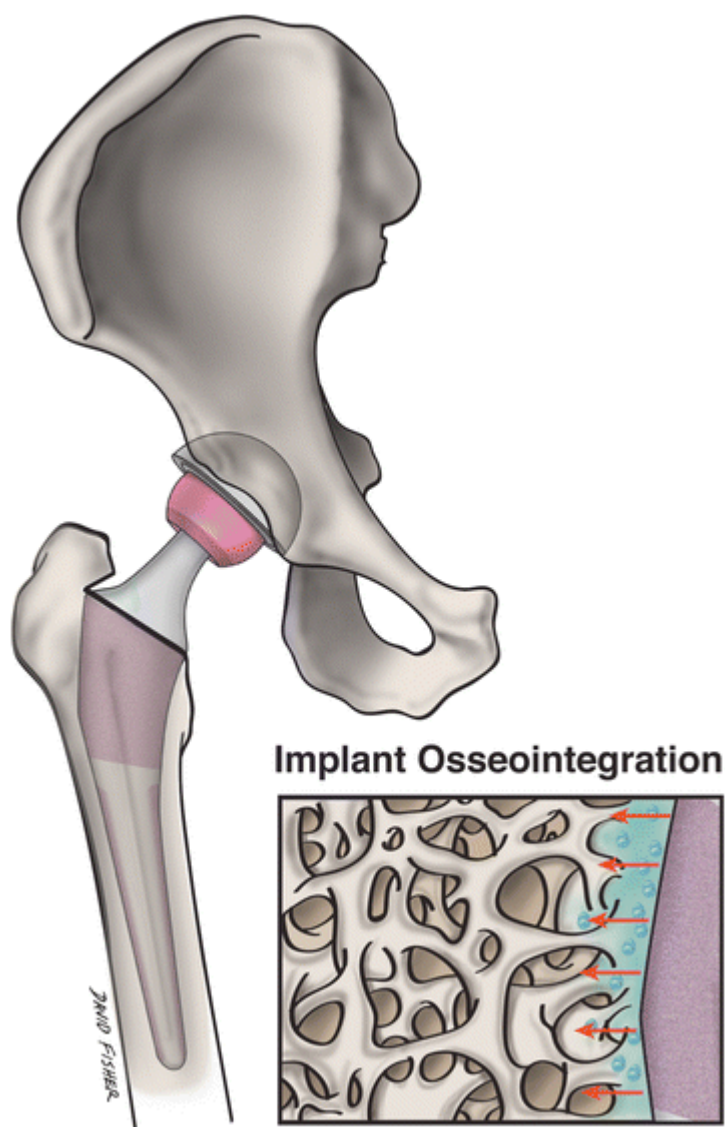


Рис. 1. Збільшена поверхня наноінженерного імплантату та його топографічна взаємодію з прилеглою кісткою [30]

2.2.2. Біоактивні покриття. Використання біоактивних покриттів має прямий вплив на підвищення функціональності та довговічності медичних імплантатів. Ці покриття сприяють остеоінтеграції, надають антимікробні властивості та поліпшують загальну ефективність імплантатів. Одним з найпоширеніших біоактивних покриттів є гідроксиапатит (НА), який прискорює утворення шару апатиту в симульованій біологічній рідині (SBF) і посилює адгезію, поширення і проліферацію клітин. Ефективність покриттів з НА може бути підвищена шляхом включення антибактеріальних агентів, таких як хітозан (CS), який, як було продемонстровано, пригнічує ріст бактерій, зберігаючи при цьому біосумісність [15].

На додаток до НА, існує ряд інших біоактивних покриттів для вирішення специфічних проблем, притаманних технології імплантації. Покриття на основі діоксиду титану (TiO_2) використовують завдяки своїй стабільності, реакційній здатності та низькій вартості. Покриття TiO_2 підвищують корозійну стійкість імпланту, сприяють життєздатності та адгезії ендотеліальних клітин, а також проявляють антибактеріальні властивості завдяки виробленню активних форм кисню. Інтеграція іонів металів, таких як срібло (Ag) і мідь (Cu), у покриття TiO_2 підвищує їхню антимікробну ефективність [44] [36].

Антимікробні пептиди (AMP) стали активно використовувати для покриттів імплантатів завдяки їх широкому спектру антимікробної активності та біосумісності. Новий підхід полягає у нанесенні подвійного покриття, що складається з AMP, які ковалентно зв'язані з поверхнею гідроксиапатиту. Подвійне покриття продемонструвало довготривалу стабільність та ефективність проти грампозитивних та грамнегативних бактерій. Включення AMP у гідроксиапатитових покриттях показало стійку інтеграцію протягом семи днів і значну антимікробну активність проти *Staphylococcus aureus*. [6].

Останні розробки в технології нанесення покриттів зосереджені на створенні багатофункціональних поверхонь, які мають остеоіндуктивні, остеоіндуктивні та антимікробні характеристики. Ці покриття часто складаються з біокераміки, білків позаклітинного матриксу, біологічних пептидів і факторів росту, які в сукупності сприяють зрощенню кісток і диференціації стовбурових клітин. Крім того, використання методів плазмового розпилення полегшило осадження біологічно активних матеріалів [40].

Таблиця 2.1 Керамічні покриття, що використовуються в біомедичних цілях [34].

Покриття	Застосування	Переваги
Оксиди (TiO_2 , ZrO_2)	Застосування внутрішньоротового імплантату Щелепно-лицьова реконструкція Офтальмологічні імплантати	Хороша регенеративна здатність Стійкість до корозії Антибактеріальні дії
Нітриди (TiN , ZrN , TiCN , ZrCN , TiAlN) and Oxynitrides (TiON , ZrON)	Зубні імплантати Апарати для фіксації переломів Компоненти ендопротезів суглобів	Стійкість до корозії Низький коефіцієнт тертя Краща адгезія до основи
На базі карбону та похідних (a-C , DLC , NCD , carbides, carbontirides)	Штучні клапани серця Ортопедичні фіксуючі пристрої Датчики Штучні зв'язки	Низький коефіцієнт тертя Відмінна біосумісність Висока сумісність крові Гідрофобність
Фосфати кальцію (CaP , HAp) біоактивне скло	Імплантати хребта Ортопедичні імпланти Щелепно-лицьова реконструкція Черепні пластини	Висока здатність до остеоінтеграції Відмінна біосумісність Біоактивність

2.3. Біоінженерія імплантів

Біоінженерія дозволяє подолати проблеми імунної несумісності та покращити інтеграцію імпланту в організм. У пацієнта забирають зразок тканини, з якого виділяють стовбурові клітини або специфічні клітини-попередники. Найчастіше використовують мезенхімальні стовбурові клітини з кісткового мозку або жирової тканини, які мають здатність диференціюватися в різні типи клітин. Виділені клітини культивують та розмножують *in vitro*. Паралельно створюють біосумісний каркас імпланту, який імітує структуру природного позаклітинного матриксу. Для цього застосовують синтетичні або природні біоматеріали, полімери, колаген або гідроксиапатит. Каркас може бути виготовлений за допомогою 3D-друку

для точного відтворення анатомії пошкодженої ділянки. Наступним етапом є заповнення каркасу культивованими клітинами пацієнта. Клітини можуть бути внесені безпосередньо в пористу структуру каркасу або інкапсульовані в гідрогель. Для стимуляції проліферації та диференціювання клітин до каркасу можуть бути додані фактори росту. Отриманий клітинно-інженерний конструкт культивують у біореакторі для формування тканиноподібної структури перед імплантацією. Важливим аспектом є створення відповідних умов культивування, які імітують фізіологічне мікрооточення клітин. Безпосередньо перед хірургічним втручанням готовий імплант може бути додатково модифікований для покращення його біологічних властивостей, наприклад, шляхом нанесення біоактивних покриттів. У післяопераційному періоді проводиться моніторинг інтеграції імпланту та відновлення функції тканини. Цей підхід дозволяє створювати персоналізовані імпланти з високим регенеративним потенціалом, однак вимагає складного технологічного процесу та значних часових і фінансових витрат [35] [9].

2.4. Біорозкладні матеріали.

Біокераміка на основі фосфатів кальцію, зокрема трикальційфосфат (TCP) та гідроксиапатит (НА), має властивості, які потрібні для заміщення кісткової тканини. TCP має вищу швидкість біодеградації порівняно з НА в умовах *in vivo*, що робить його більш привабливим для використання в кісткових імплантатах. Модифікація НА іонами металів – стронцію, магнію та кремнію – дозволяє покращити його механічні та біологічні властивості [10].

Біорозкладні полімери, мають широке застосування завдяки можливості контролювати їх властивості, а особливо – швидкість деградації. Полілактид (PLA), полігліколід (PGA) та їх кополімери використовуються для виготовлення матеріалу для швів та кісткових

імплантатів. Полікапролактон (PCL) застосовується для довготривалих імплантатів та систем доставки ліків завдяки своїй кристалічності та проникності. Магнієві сплави також розглядаються як перспективні біорозкладні металеві матеріали для ортопедичних та серцево-судинних імплантатів. Додавання цинку, кальцію та інших елементів дозволяє покращити механічні властивості та контролювати швидкість корозії магнієвих сплавів. Однак надто висока швидкість їх деградації все ще залишається проблемою для їх широкого клінічного застосування [12].

PLA існує у вигляді двох активних оптичних ізомерів, а саме D-лактиду (PDLA) та L-лактиду (PLLA), які є напівкристалічними полімерами. Полімеризація рацемічного (D,L)-лактиду (PDLLA) призводить до утворення аморфного полімеру. PLLA – це повільно деградуючий полімер з високою міцністю на розтягнення, високим показником пружності, що робить його придатним для застосування в конструкціях, що мають навантаження. Швидкість його деградації повільніша, ніж у PGA. Прикладами таких виробів є гвинт для фіксації м'яких тканин Phantom Soft Thread та фантомний шовний анкер Phantom Suture Anchor. PDLLA демонструє значно меншу міцність порівняно з PLLA, що можна пояснити його аморфною природою. У поєднанні зі швидшою деградацією він використовується як засіб доставки ліків і як низькоміцний матеріал для регенерації тканин. Поєднуючи PGA та PLA, можна утворити ко-полімер PLGA. Співвідношення полімерів можна змінювати, щоб створити PLGA для використання в різних сферах застосування. Мультифіламентна нитка Vicryl виготовляється з кополімеру, що складається з 90% PGA і 10% PLLA. Крім того, доступний Vicryl Rapide, який є опроміненою версією Vicryl, що призводить до прискореної швидкості деградації нитки. Шовний матеріал зі зниженою швидкістю деградації – це PANACRYL, який має більш високе співвідношення PLLA:PGA. Оскільки PLGA демонструє хорошу адгезію до клітин, він був визначений як потенційний кандидат для застосування в тканинній інженерії. Його використовують у керованій регенерації тканин,

де він забезпечує пористість матеріалу для збереження простору. PLGA також використовується як засіб доставки ліків у вигляді мікросфер, мікрокапсул, наносфер і нановолокон. На відміну від полімерів PGA і PLA, PLGA демонструє низьку механічну стійкість [11].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні дані було отримано на базі лабораторії кафедри біотехнології та молекулярної біології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Досліджувалась антибактеріальна активність трьох форм міді на тест-культурах *Staphylococcus aureus* 124 та *Pseudomonas aeruginosa* 18, отримані з колекції Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України.

Бактеріальне навантаження визначали на рівні 10^7 клітин на мл середовища. У ході експериментів використовували 18-24-годинні культури штамів мікроорганізмів. Для культивування використовували агар Мюллера-Хінтона (виробництва Індії, Himedia Laboratories Pvt. Ltd.). Визначення антибактеріальної активності трьох форм міді проводили класичним диско-дифузійним методом.

Мідь напилювали на тканинну основу за допомогою технології вакуумно-плазмового формування мідних покриттів з високою адгезією і товщиною шару від 0,01 до 10 мкм з використанням магнетронних і дугових планарних систем розпилення. Напруга на розряді магнетронної розпилювальної системи становила 600 В, при струмі розряду 10 А і вакуумі в камері нанесення 8×10^{-2} Па. Для досліджень отримували тканини з шаром міді 0,1 мкм, 0,3 мкм, 0,6 мкм, 1,5 мкм, 2 мкм, 2,5 мкм і 3 мкм з розмірами зразків $1,0 \times 0,6$ м². Товщину мідного покриття визначали за допомогою інтерферометра Лінника на плоскопаралельних зразках, які розміщували в зоні нанесення покриття. Зовнішній вигляд тканини з мідним покриттям відрізнявся від вихідної тканини (рис.2).

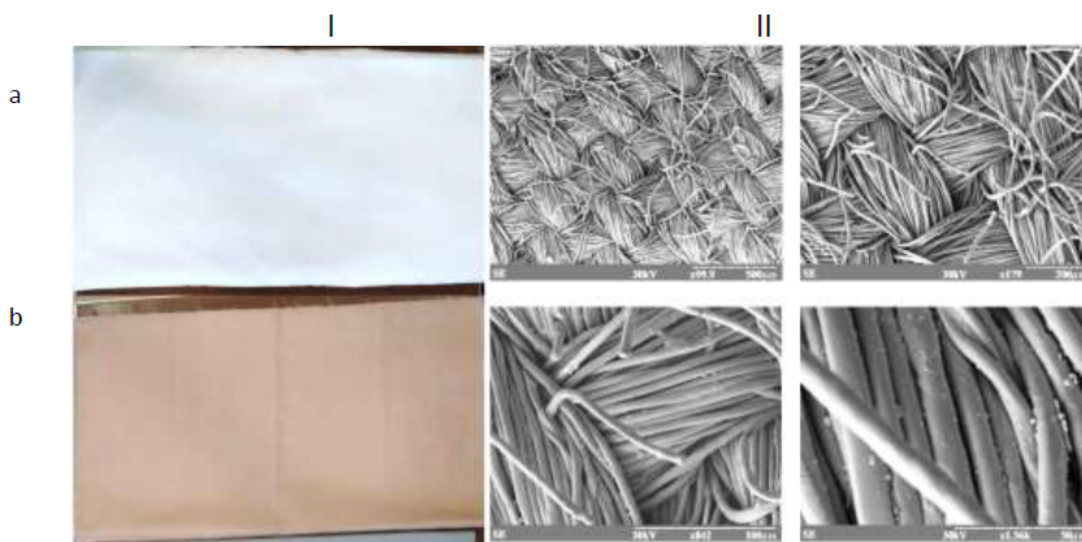


Рис. 2. Зовнішній вигляд тканинної основи (а), на яку нанесено шар міді товщиною 3 мкм (б) та (II), електронно-мікроскопічне зображення рельєфу поверхні металізованої тканини з мідним покриттям при різних збільшеннях. Товщина покриття становить 3 мкм на плоскопаралельному зразку.

Мікроструктуру мідного покриття досліджували за допомогою растрового електронного мікроскопа REM-101 (рис.2.II) на плоскопаралельних зразках.

Для отримання хелатних форм міді було використано штам *Dunalliella viridis*, стійкий до високих концентрацій сульфату міді. Така культура може рости на середовищі, що містить 50-75 мг/л сульфату міді, і кількість міді в її клітинах була збільшена в сотні разів порівняно з вихідною, контрольною культурою. Для отримання іонів міді, пов'язаних з компонентами клітини, культуру *Dunalliella viridis* центрифугували при 3 000g протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, а клітинний осад руйнували осмотичним шоком з подальшою гомогенізацією. Залишкові клітини та фрагменти клітин центрифугували при 6 000 g протягом 30 хвилин. Отриману водну фазу, яка складалася з іонів міді в поєднанні з білками, використовували як хелатні форми міді.

Для виробництва міді в іонній формі використовували водний розчин сірчанокислої міді з концентрацією 250 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТИ

У якості контролю використовувався антибіотик меропенем, антимікробний засіб для системного застосування. Меропенем інгібує синтез клітинних стінок бактерій як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів шляхом зв'язування з РВР-білками (пеніцилін-зв'язуючими білками). Різні штами *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter* можуть проявляти резистентність до меропенему, тому рекомендується проводити його тестування на локальних штаммах. Було виявлено, що меропенем забезпечував затримку росту *Staphylococcus aureus* 124, яка становила $29,5 \pm 0,5$ мм (рис. 3) і не пригнічував ріст *Pseudomonas aeruginosa* 18, що проявлялося у відсутності затримки росту цієї бактеріальної культури.

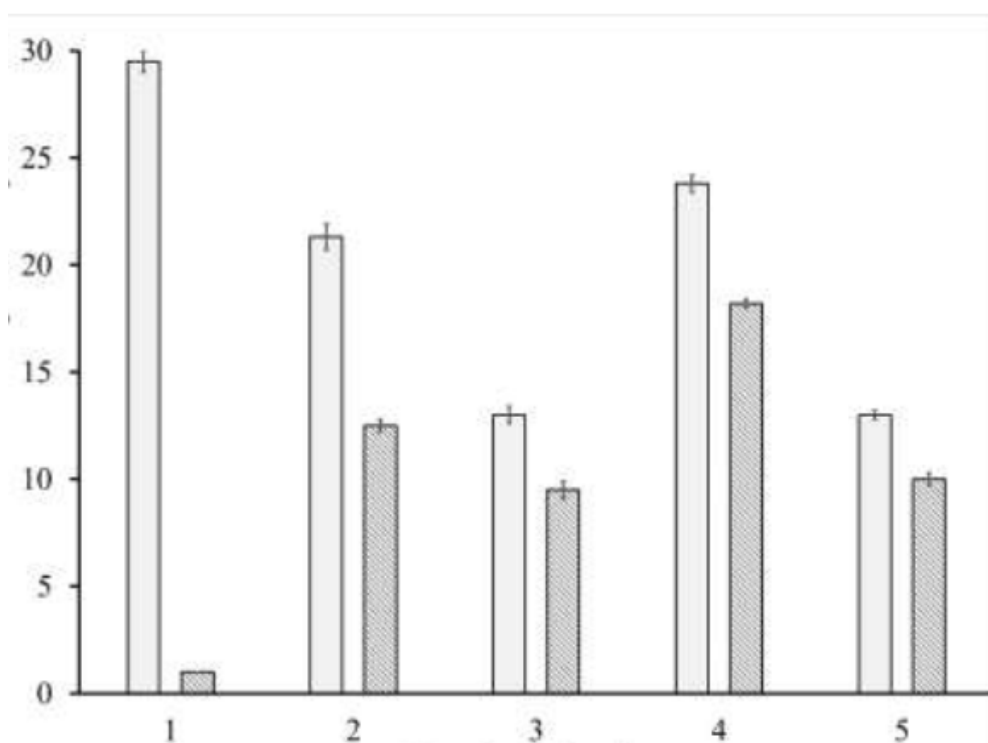


Рис. 3. Вісь ординат – затримка росту мікроорганізмів, мм; вісь абсцис – експериментальна опція. Антибактеріальна активність визначалася як зона затримки росту у культур *Staphylococcus aureus* 124 та *Pseudomonas aeruginosa* 18. У випадку тестування антибіотика меропенему – 1, тканини з мідним напильником – 2, іонів міді після нанесення на диски – 3, після нанесення міді на лунки агару – 4 та після нанесення на диски хелатної форми міді – 5

Тканина з нанесеним шаром міді товщиною 3 мкм продемонструвала значний інгібуючий ефект щодо росту *Staphylococcus aureus* 124, забезпечивши затримку росту на 21,2 мм, що становить 72% від ефективності меропенему. Тканина також виявила інгібуючу дію на *Pseudomonas aeruginosa* 18, хоча й менш виражену – лише 42% порівняно з ефективністю антибіотика щодо *S. aureus* 124. Ці результати свідчать про те, що тонкий шар міді, нанесений на тканину, проявляє антибактеріальну активність різного ступеня вираженості щодо різних видів бактерій. При застосуванні сульфату міді в концентрації 250 мг/л на паперових дисках спостерігалось пригнічення росту *S. aureus* 124 на 44% порівняно з меропенемом, тоді як для *P. aeruginosa* 18 цей показник був дещо нижчим – 32%. При внесенні іонів міді безпосередньо в лунки агаризованого середовища інгібуюча активність щодо *S. aureus* була майже вдвічі вищою порівняно з методом дисків і дещо перевищувала ефективність металізованого зразка міді. Експерименти з використанням міді у хелатованій формі з білками показали, що застосування сульфату міді в концентрації 250 мг/л до культури мікробдоростей з подальшим використанням отриманих мідьвмісних компонентів призвело до антибактеріальної активності, яка становила приблизно 50% від активності іонної форми міді.

Для оцінки впливу іонів міді (у вигляді водного розчину сульфату міді) на резистентність *S. aureus* 124 використовували диско-дифузійний метод. Результати показали, що концентрації 0,25 і 0,5 г/л не мали помітного впливу на ріст цього штаму. При підвищенні концентрації мідного купоросу до 1 г/л спостерігалось незначне пригнічення росту. Збільшення концентрації сульфату міді не призводило до подальшого зниження швидкості росту *S. aureus* 124, вказуючи на те, що крива антибактеріальної активності досягла плато (рис. 4А, 1).

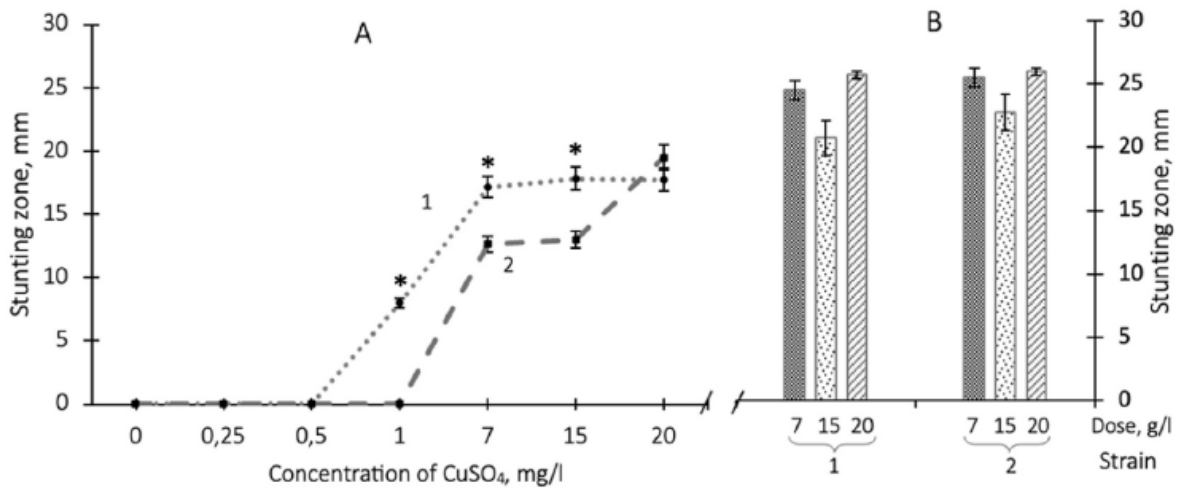


Рис. 4. Зони затримки росту *S. aureus* 124 (1) та *P. aeruginosa* 18 (2) при нанесенні на паперові диски сульфату міді в різних дозах після культивування протягом 24 год при температурі 37 °C (A) та з внесенням сульфату міді в лунки агару в дозах: 7, 15 та 20 г/л – для *S. aureus* 124 (1) і *P. aeruginosa* 18 (2) (B). Представлено середні значення та їх стандартні помилки з трьох незалежних експериментів. * - різниця між варіантами *S. aureus* 124 і *P. aeruginosa* 18 вірогідна при $P < 0,05$.

Одночасно, тест дискової дифузії показав, що *P. aeruginosa* 18 демонструє знижену чутливість до іонів міді порівняно з *S. aureus* 124 (рис. 4A). Затримка росту *P. aeruginosa* 18 за підвищених концентрацій сульфату міді (7-20 г/л) є порівняно однаковою з *S. aureus* 124 (рис. 4A). Як встановлено в літературі, зона затримки росту бактеріальних культур залежить не тільки від концентрації досліджуваних сполук, але й від швидкості дифузії антибактеріальних сполук у гель. У зв'язку з цим було визначено зони затримки росту культур за дії сульфату міді за допомогою методу дифузії в агаровому середовищі. Встановлено, що ефективність пригнічення росту при підвищених концентраціях сульфату міді була порівнянна з впливом міді, нанесеної на тканину, і не поступалася меропенему. Однак не було виявлено жодних видових відмінностей у стійкості бактерій до іонів міді (рис. 4B). Отже, іони міді здатні пригнічувати ріст *S. aureus* 124 та *P. aeruginosa* 18. *P. aeruginosa* 18 демонструвала знижену чутливість порівняно з *S. aureus* 124 при відносно

низьких концентраціях. Однак за високих концентрацій (7-20 г/л) ефективність пригнічення росту іонами міді була порівняно однаковою для обох штамів.

ВИСНОВКИ

Проведено дослідження літератури сучасних матеріалів, що використовуються для виготовлення біоімплантів, зокрема їх властивостей, переваг та недоліків. Ключовими матеріалами визначають метали (титан, сплави на основі кобальту), кераміку, полімери (полігліколева кислота (PGA), полімолочна кислота (PLA) та полімолочна-ко-гліколева кислота (PLGA)) та композити. Також окреслено біоактивні матеріали на основі фосфатів кальцію, зокрема гідроксиапатит, які сприяють кращій остеointegraції та регенерації кісткової тканини.

Сучасні технології розробки біоімплантів направлені на 3D-друк, інженерію поверхонь та клітинні технології. Останнє покоління біоімплантів направлено на інтеграцію клітинних структур у штучно створений каркас, що підвищує регенеративний потенціал імпланту.

Оцінка біосумісності та функціональності біоімплантів є критично важливою для їх успішного застосування. Основними проблемами у цих сферах є відторгнення, зніс імпланту та виділення мікрочасток внаслідок тертя імплантату.

Основними викликами у розробці біоімплантів залишаються забезпечення довготривалої функціональності, мінімізація ризику відторгнення та інфекційних ускладнень. Перспективними напрямками є розвиток біоактивних покриттів, які сприяють інтеграції імплантату з тканинами організму, та використання біосумісних матеріалів.

Металізована міддю тканина демонструє сильну антибактеріальну активність щодо *Staphylococcus aureus* 124. Було виявлено, що іонна форма міді пригнічує обидві бактерії, хоча і в різному ступені. Було показано, що хелатна форма міді знижує антибактеріальну активність на 50%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Advanced Studies in Experimental and Clinical Medicine: Modern Trends and Approaches / S. Thomas et al. Apple Academic Press, Incorporated, 2020. 288 p.
2. Advancement in biomedical implant materials—a mini review / A. D. S. et al. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1400918>.
3. Aherwar A., Singh A. K., Patnaik A. Cobalt Based Alloy: A Better Choice Biomaterial for Hip Implants. *Trends Biomater. Artif. Organs*. 2016. Vol. 30, no. 1. P. 50–55.
4. Allometrically scaling tissue forces drive pathological foreign-body responses to implants via Rac2-activated myeloid cells / J. Padmanabhan et al. *Nature Biomedical Engineering*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01091-5>.
5. Antibacterial surface modification of titanium implants in orthopaedics / W. Orapiriyakul et al. *Journal of Tissue Engineering*. 2018. Vol. 9. P. 204173141878983. URL: <https://doi.org/10.1177/2041731418789838> (date of access: 30.11.2024).
6. Antimicrobial peptide coatings for hydroxyapatite: electrostatic and covalent attachment of antimicrobial peptides to surfaces / L. Townsend et al. *Journal of The Royal Society Interface*. 2017. Vol. 14, no. 126. P. 20160657. URL: <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0657>.
7. A Review on Bio-Composite Materials / S. Manikandan et al. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2021. Vol. 1084, no. 1. P. 012127. URL: <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1084/1/012127>.
8. Banks J. Adding Value in Additive Manufacturing : Researchers in the United Kingdom and Europe Look to 3D Printing for Customization. *IEEE Pulse*. 2013. Vol. 4, no. 6. P. 22–26. URL: <https://doi.org/10.1109/mpul.2013.2279617> (date of access: 30.11.2024).

9. Bijukumar D. R., McGeehan C., Mathew M. T. Regenerative Medicine Strategies in Biomedical Implants. *Current Osteoporosis Reports*. 2018. Vol. 16, no. 3. P. 236–245. URL: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0441-0>.
10. Biodegradable Materials and Metallic Implants—A Review / M. Prakasam et al. *Journal of Functional Biomaterials*. 2017. Vol. 8, no. 4. P. 44. URL: <https://doi.org/10.3390/jfb8040044>.
11. Biodegradable materials / C. Godavitarne et al. *Orthopaedics and Trauma*. 2017. Vol. 31, no. 5. P. 316–320. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2017.07.011>.
12. Biodegradable Materials for Tissue Engineering: Development, Classification and Current Applications / M. Modrák et al. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023. Vol. 14, no. 3. P. 159. URL: <https://doi.org/10.3390/jfb14030159>.
13. Biofilms: the matrix revisited / S. S. Branda et al. *Trends in Microbiology*. 2005. Vol. 13, no. 1. P. 20–26. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.11.006>.
14. Bioimplants market statistics, segmentation | forecast - 2035. *Allied Market Research*. URL: <https://www.alliedmarketresearch.com/bioimplants-market>.
15. Biological and antibacterial properties of the micro-nanostructured hydroxyapatite/chitosan coating on titanium / B. Li et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49941-0>.
16. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. Elsevier Science & Technology Books, 2020. 1500 p.
17. Chen M.-q. Recent Advances and Perspective of Nanotechnology-Based Implants for Orthopedic Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.878257>.
18. Design, development and tribological characterization of Ti–6Al–4V/hydroxyapatite composite for bio-implant applications / G. Singh et al.

Materials Chemistry and Physics. 2020. Vol. 243. P. 122662. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122662>.

19. Eliaz N. Corrosion of Metallic Biomaterials: A Review. *Materials*. 2019. Vol. 12, no. 3. P. 407. URL: <https://doi.org/10.3390/ma12030407>.

20. Haleem A., Javaid M. Role of CT and MRI in the design and development of orthopaedic model using additive manufacturing. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2018. Vol. 9, no. 3. P. 213–217. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.07.002>.

21. Ho C. M. B., Ng S. H., Yoon Y.-J. A review on 3D printed bioimplants. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*. 2015. Vol. 16, no. 5. P. 1035–1046. URL: <https://doi.org/10.1007/s12541-015-0134-x>.

22. Hybrid computed tomography and magnetic resonance imaging 3D printed models for neurosurgery planning / T. Martín-Noguerol et al. *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7, no. 22. P. 684. URL: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.109>.

23. Kamachimudali U., Sridhar T. M., Raj B. Corrosion of bio implants. *Sadhana*. 2003. Vol. 28, no. 3-4. P. 601–637. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02706450>.

24. Losic D. Advancing of titanium medical implants by surface engineering: recent progress and challenges. *Expert Opinion on Drug Delivery*. Vol. 18, no. 10. P. 1355–1378.

25. Materials for Orthopedic Bioimplants: Modulating Degradation and Surface Modification Using Integrated Nanomaterials / H. Ahirwar et al. *Coatings*. 2020. Vol. 10, no. 3. P. 264. URL: <https://doi.org/10.3390/coatings10030264>.

26. Metallic ion release from biocompatible cobalt-based alloy / I. Dimic et al. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*. 2014. Vol. 20, no. 4. P. 571–577. URL: <https://doi.org/10.2298/ciceq130813039d>.

27. Modi Y. K., Sanadhya S. Design and additive manufacturing of patient-specific cranial and pelvic bone implants from computed tomography data. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*. 2018. Vol. 40, no. 10. URL: <https://doi.org/10.1007/s40430-018-1425-9>.
28. Nanotechnology in orthopedics: a clinically oriented review / W. R. Smith et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018. Vol. 19, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1990-1>.
29. Oleksy M., Dynarowicz K., Aebischer D. Advances in Biodegradable Polymers and Biomaterials for Medical Applications—A Review. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 17. P. 6213. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules28176213>.
30. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance / P. E. Kolenbrander et al. *Nature Reviews Microbiology*. 2010. Vol. 8, no. 7. P. 471–480. URL: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2381> (date of access: 30.11.2024).
31. Ornaghi H. L., Monticeli F. M., Agnol L. D. A Review on Polymers for Biomedical Applications on Hard and Soft Tissues and Prosthetic Limbs. *Polymers*. 2023. Vol. 15, no. 19. P. 4034. URL: <https://doi.org/10.3390/polym15194034>.
32. Recent Advancements in Materials and Coatings for Biomedical Implants / K. K. Amirtharaj Mosas et al. *Gels*. 2022. Vol. 8, no. 5. P. 323. URL: <https://doi.org/10.3390/gels8050323>.
33. Regenerative implants for cardiovascular tissue engineering / A. Y. Lee et al. *Translational Research*. 2014. Vol. 163, no. 4. P. 321–341. URL: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.014>.
34. Research Progress on Antibacterial Coatings for Preventing Implant-Related Infection in Fractures: A Literature Review / H. Wang et al. *Coatings*. 2022. Vol. 12, no. 12. P. 1921. URL: <https://doi.org/10.3390/coatings12121921>.

35. Role of titanium in bio implants and additive manufacturing: An overview / T. Grover et al. *Materials Today: Proceedings*. 2020. Vol. 26. P. 3071–3080. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.636>.
36. Saini M. Implant biomaterials: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*. 2015. Vol. 3, no. 1. P. 52. URL: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.52>.
37. Sharifi S. Tribology of bio-implants : thesis. 2013. URL: <https://doi.org/10.48730/kypj-5471>.
38. Significance of Bioactive Coatings for Medical Implants / S. V. Kumar et al. *E3S Web of Conferences*. 2024. Vol. 472. P. 03011. URL: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202447203011>.
39. Strengthening Mechanisms of Ti-Mg Composite for Biomaterials: A review / J. Xue et al. *Advanced Engineering Materials*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1002/adem.202300620>.
40. The Immune Response to Implanted Materials and Devices / ed. by B. Corradetti. Cham : Springer International Publishing, 2017. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45433-7>.
41. Udduttula A., Zhang J. V., Ren P.-G. Bioinert Ceramics for Biomedical Applications. 2019.
42. Vishwakarma V., Kaliaraj G. S., Amirtharaj Mosas K. K. Multifunctional Coatings on Implant Materials—A Systematic Review of the Current Scenario. *Coatings*. 2022. Vol. 13, no. 1. P. 69. URL: <https://doi.org/10.3390/coatings13010069>.
43. Vishwakarma V., Kaliaraj G. S., Kirubaharan A. M. K. Advanced Alloys and Coatings for Bioimplants. *Coatings*. 2022. Vol. 12, no. 10. P. 1525. URL: <https://doi.org/10.3390/coatings12101525>.