

ПОКРЫТИЯ И ПЛЕНКИ
ЖАБЫНДАР ЖӘНЕ ҚАБАТТАР
COATINGS AND FILMS

DOI 10.51885/1561-4212_2023_3_16

MPHTI 50.47.02; 55.30.51; 76.09.43

Ю.И. Сафарова¹, Д.Л. Алонцева^{1,2}, А.Р. Хожанов^{1,2}, Д.Д. Ерболат²¹National Laboratory Astana, Nazarbayev University, г. Астана, Казахстан²Восточно-Казахстанский технический университет им. Д. Серикбаева,
г. Усть-Каменогорск, Казахстан¹E-mail: yantsen@nu.edu.kz*²E-mail: dalontseva@ektu.kz³E-mail: alexsktl@mail.ru⁴E-mail: diaserbolat16@gmail.com**КРАТКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ ВЫБОРА МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПОКРЫТИЙ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ И ТЕХНОЛОГИЙ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ****BRIEF REVIEW OF MODERN TRENDS IN THE SELECTION OF MATERIALS FOR
COATINGS OF MEDICAL IMPLANTS AND TECHNOLOGIES OF THEIR MANUFACTURE****МЕДИЦИНАЛЫҚ ИМПЛАНТТАРДЫ ЖАБУҒА АРНАЛҒАН
МАТЕРИАЛДАРДЫ ТАҢДАУ МЕН ОЛАРДЫ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫНЫҢ
ЗАМАНАУИ ҮРДІСТЕРІНЕ ҚЫСҚАША ШОЛУ**

Аннотация. В настоящее время приоритетным направлением решения проблем, связанных с охраной здоровья населения, является разработка высокотехнологичных конкурентоспособных технологий производства доступных по цене медицинских имплантатов, соответствующих международным стандартам качества. Целью данного краткого обзора является анализ последних тенденций и достижений в области разработок новых технологий и материалов для медицинских имплантатов, с фокусом на материалах и технологиях производства срастающихся с костью пациента эндопротезов, то есть имплантатов и технологий, востребованных во всем мире и с потенциалом реализации в Республике Казахстан. В статье проанализированы современные потребности общества в медицинских имплантатах, новые тренды их производства и внедрения в медицинскую практику. Особое внимание уделено концепциям пациент-специфичности, биосовместимости и антибактериальной стойкости имплантатов, а также материалам и технологиям, обеспечивающим получение пациент-ориентированных имплантатов с повышенными свойствами биосовместимости поверхности. Обзор показал растущие потребности общества в ортопедических и дентальных имплантатах и позволил выделить основные подходы и нерешенные проблемы производства хорошо приживляющихся в теле человека имплантатов, а также основные тренды их производства, включающие аддитивное производство и плазменную обработку поверхности эндопротезов, в том числе плазменное напыление многослойных покрытий.

Ключевые слова: медицинские имплантаты, биосовместимость, антибактериальные свойства, аддитивное производство (AM); плазменное напыление, магнетронное напыление

Аңдатпа. Қазіргі уақытта халықтың денсаулығын қорғауға байланысты мәселелерді шешудің басым бағыты халықаралық сапа стандарттарына сәйкес келетін қолжетімді медициналық импланттарды өндірудің жоғары технологиялық бәсекеге қабілетті технологияларын дамыту болып табылады. Бұл қысқаша шолудың мақсаты емделушінің сүйегімен біріктірілген эндопротездерді, яғни бүкіл әлемде және Қазақстан Республикасында сұранысқа ие импланттарды және технологияларды өндіруге арналған материалдар мен технологияларға

назар аударып отырып, медициналық имплантаттар үшін жаңа технологиялар мен материалдарды әзірлеудегі соңғы тенденциялар мен жетістіктерді талдау болып табылады. Мақалада қоғамның медициналық имплантаттарға деген заманауи қажеттіліктері, оларды өндірудегі және медициналық тәжірибеге енгізудегі жаңа тенденциялар талданады. Имплантаттардың емделуші спецификасы, биойлесімділігі және бактерияға қарсы тұрақтылығы ұғымдарына, сондай-ақ пациентке бағытталған имплантаттарды жақсартылған беттік биойлесімділік қасиеттерімен қамтамасыз ететін материалдар мен технологияларға ерекше назар аударылады. Шолу қоғамның ортопедиялық және стоматологиялық имплантаттарға өсіп келе жатқан қажеттіліктерін көрсетті және адам ағзасында жақсы тамыр алатын имплантаттарды өндірудегі негізгі тәсілдер мен шешілмеген мәселелерді, сондай-ақ оларды өндірудегі негізгі тенденцияларды, соның ішінде аддитивті өндіріс және эндопротездердің бетін плазмалық өңдеу, соның ішінде көп қабатты жабындарды плазмалық бүрку.

Түйін сөздер: медициналық имплантаттар, биойлесімділік, бактерияға қарсы қасиеттер, аддитивті өндіріс (AM); плазмалық бүрку, магнетронды шашырату

Abstract. Currently, one of the priority problems associated with public health issues is the development of high-tech competitive technologies to produce affordable medical implants that meet international quality standards. The goal of this brief review article is to analyze the latest trends and achievements in the field of new technologies and materials for medical implants, with a focus on materials and technologies for the endoprostheses fused with the patient's bone, that is, implants and technologies that are in demand all over the world and can be implemented in the Republic Kazakhstan. The article analyzes the current needs of society in medical implants, new trends in their production and application in clinical practice. Particular attention is paid to the concepts of patient specificity, biocompatibility, and antibacterial resistance of implants, as well as materials and technologies that provide patient-oriented implants with improved surface biocompatibility properties. The review showed the growing needs of society in orthopedic and dental implants and made it possible to identify the main approaches and unsolved problems in the production of well-engrafted implants, as well as the main trends in their production, including additive manufacturing and plasma treatment of the surface of endoprostheses, including plasma spraying of multilayer coatings.

Keywords: medical implants, biocompatibility, antibacterial properties, additive manufacturing (AM); plasma spraying, magnetron sputtering

Введение. В настоящее время во всем мире остро стоят проблемы разработки и совершенствования технологий производства медицинских имплантатов, так как здоровье населения – это основной приоритет развития общества. Приоритетным направлением решения проблем, связанных с охраной здоровья населения, является разработка высокотехнологичных конкурентоспособных технологий производства доступных по цене медицинских имплантатов, соответствующих международным стандартам качества. Такие имплантаты нужны, чтобы ускорить процесс выздоровления пациента, снизить риск послеоперационных осложнений, связанных с отторжением имплантата, и обеспечить длительный срок службы имплантата. В то же время требуется научное обоснование таких разработок, анализ основных современных подходов и выявление нерешенных проблем.

Целью данного краткого обзора является анализ последних достижений в области разработок новых технологий и материалов для медицинских имплантатов. С помощью критического анализа информации из современных литературных открытых источников, в которых представлены основные научные тренды производства медицинских имплантатов, выявляются основные проблемы, связанные с выбором технологии и материалов, а также пути их решения для создания хорошо приживляющихся имплантатов, установка которых поможет сократить время выздоровления и сохранить привычный уровень жизни пациента. Обзор предваряется обоснованием выбора собственно направления имплантологии, чтобы сфокусироваться на материалах и технологиях производства имплантатов в определенной области медицины, чтобы данные имплантаты были востребованными в мире, а их производство было реализуемым и выгодным в Республике Казахстан.

Для анализа использованы достоверные открытые источники информации,

включающие в основном исследовательские статьи в рецензируемых научных журналах, а также отчеты и заявления европейских ассоциаций ортопедии и травматологии.

Обзор литературы. В последнее десятилетие образовались новые тренды производства медицинских инструментов и имплантатов, а также внедрения новых технологий в медицинскую практику, включая тренд на повышение экологической устойчивости медицинской практики [1]. Рассмотрение всех трендов, технологических направлений и соответствующих материалов для медицинской имплантологии – слишком обширная задача для обзорной статьи, поэтому авторы сузили круг рассмотрения до самых актуальных проблем производства ортопедических и дентальных имплантатов, базируясь на анализе данных и прогнозов ряда национальных и международных медицинских ассоциаций.

Патология костно-суставного аппарата человека является одной из наиболее значимых проблем общества, влияющих на качество жизни, работоспособность и состояние здоровья людей. Например, остеоартрит тазобедренного сустава является одной из основных причин инвалидности во всем мире, и, согласно последнему отчету Национального объединенного реестра Великобритании, за последние 3 года только в Англии и Уэльсе было выполнено более 280 000 первичных операций на тазобедренном суставе [2].

Согласно прогнозам Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедии и травматологии EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) [3], в странах Евросоюза (ЕС) к 2050 году абсолютное количество устанавливаемых пациентам тазобедренных имплантатов вырастет в среднем на 50 % по сравнению с 2015 годом, соответственно возрастет и количество ревизий, то есть повторных операций, связанных с необходимостью установить новый имплантат из-за различных послеоперационных осложнений первичной установки имплантата.

Стремительный рост количества имплантатов и их использования в странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в следующие десятилетия в основном будет вызван потребностями США, на долю которых в 2015 году приходилось 46 % имплантатов бедра и прогнозируется 56 % в 2050 году. Пять стран (США, Франция, Германия, Италия, Великобритания) составляют 75 % всех потребителей имплантатов-эндопротезов (бедренных и коленных) сейчас и в будущем. Удивительно, но согласно прогнозам EFORT [3, 4] скорость роста операций эндопротезирования у более молодых пациентов будет выше, чем у пациентов старшего возраста, так прогнозируется 35 %-ное увеличение установок имплантатов бедра у пациентов в возрасте 64 лет и младше. Это контрастирует с данными прогноза для пациентов в возрасте 65 лет и старше, у которых к 2050 году прогнозируется увеличение числа случаев эндопротезирования тазобедренного сустава только на 16 %. Таким образом, спрос на надежные протезы суставов будет относительно высоким именно для молодых и активных пациентов, чтобы они могли комфортно работать и поддерживать активный образ жизни.

В связи с более частым использованием эндопротезирования тазобедренного сустава у более молодых пациентов вероятность ревизии у этих пациентов в стареющем и растущем населении возрастет. Например, данные по артропластике в Швеции [5] за последние 4 десятилетия показывают, что в долгосрочной перспективе (20-30 лет) частота ревизий составит от 20 % до 40 % при артропластике тазобедренного сустава, в зависимости от возраста на момент первой имплантации. Ожидается, что в 2050 году это значение в среднем составит от 23 % до 26 %, что кажется довольно консервативным и, возможно, недооценивает будущую потребность в ревизионных эндопротезах.

В ряде отчетов национальных регистров приведены данные по отказам тазобедренных и коленных эндопротезов (совокупный коэффициент ревизий с течением времени). Так, в

отчете SIRIS (Swiss National Hip & Knee Joint Registry) [5] было показано, что за период наблюдения в течение шести лет совокупный уровень ревизий для этой группы приблизился к четырем процентам для тазобедренного сустава и шести процентам для коленного сустава. Для обоих типов суставов наблюдался неуклонный рост количества ревизий с течением времени.

Необходимо отметить, что в данную статистику не вошли потребности в эндопротезах стран Азии, Южной Америки и Ближнего Востока, однако потребности в протезировании там огромны и тенденции роста потребностей в ревизионных имплантатах, а также тенденция «омолаживания» операций эндопротезирования аналогичны отражаемым в европейских отчетах [2-5]. Внимание анализу потребностей стран ОЭСР в данной статье уделяется, чтобы подчеркнуть актуальность поиска новых подходов к производству ортопедических имплантатов во всем мире. Данные, приводимые EFORT [3, 4], показывают, что многим странам предстоит решать сложные задачи в будущем. Из-за глобального старения населения в большинстве стран и высоких темпов роста первичной замены суставов у более молодого населения вполне вероятно, что количество ревизий вырастет выше среднего. вполне вероятно, что такой неуправляемый процесс приведет к ряду проблем в системах здравоохранения этих стран, таких как увеличение времени ожидания и ценового давления и, в конечном итоге, к ограниченному доступу к операциям с увеличением финансовых затрат для пациентов. Следовательно, необходимо своевременно предпринять соответствующие шаги, чтобы, с одной стороны, уменьшить количество несоответствующих операций пациентам, которых можно лечить с помощью консервативных (нехирургических) процедур, а с другой стороны, повысить качество как самого эндопротеза, так и процедур эндопротезирования с целью продления срока службы имплантатов и уменьшения количества послеоперационных осложнений, причем выбор имплантата также должен быть принят во внимание для достижения наилучших результатов для пациентов [6].

В связи с этим существующие передовые технологии производства ортопедических имплантатов постоянно совершенствуются. В то время как функциональность и биосовместимость протезов все еще улучшаются с помощью более традиционных подходов, таких как модификации поверхности, в настоящее время разрабатываются новые подходы. К ним, в первую очередь, относятся: применение аддитивных производств для создания в одном цикле пациент-специфических имплантатов, разработки новых инновационных биосовместимых покрытий и автоматизация (роботизация) как самих операций [2], так и сопутствующих технологических процессов [7].

Аддитивное производство – это тип производственной технологии, в которой такие материалы, как порошок, пластик или металл, наносятся слой за слоем для изготовления 3D-модели по модели автоматизированного проектирования (САПР) [8]. Этот метод отличается от традиционной технологии производства тем, что вместо удаления материала, например, как при вытачивании имплантата на станке с числовым программным управлением (ЧПУ), материалы наносят слой за слоем. Можно сказать, что аддитивное производство (АМ) – это процесс выборочного соединения материалов для изготовления объектов послойным способом с использованием цифровой информации о деталях, то есть 3D-моделей CAD (computer-aided technologies, использование компьютерных технологий в инженерной деятельности). Это определение подчеркивает фундаментальное различие между процессом АМ и традиционными методами производства, такими как упомянутые выше технологии вычитания или процессы механической обработки (например, вытачивания на станке с ЧПУ), процессы формования (например,ковка) и процессы объемного затвердевания (например, литье) [9]. АМ часто также

называют 3D-печатью, аддитивными процессами или стереолитографией.

Аддитивное производство позволяет легко разрабатывать персонализированные протезы и имплантаты, что более ценно в области ортопедии и дентальной имплантологии. Эта технология позволяет достаточно быстро изготавливать имплантаты любой желаемой формы, а также используется для производства микропористых структур с контролируемым размером пор. По сравнению с традиционными процессами, АМ предлагает уникальные преимущества для экономичного производства небольших партий (от одной до нескольких) очень сложных продуктов, обладает высокой производительностью и дает минимальное количество отходов как для массового, так и для индивидуального медицинского производства [10]. Однако стоимость технологии аддитивного производства очень высока, так как включает в себя программное обеспечение, оборудование, квалифицированные человеческие ресурсы для эксплуатации, обслуживания, а также стоимость материалов для печати. АМ создает имплантаты с высокой стоимостью, а также требует больших затрат на проектирование. Еще одним ограничением этой технологии является создание физической модели в масштабе времени. Это переменная величина, которая зависит от сложности и размера модели [8, 9, 11].

Тем не менее, поскольку АМ не требует инструментов, зависящих от конструкции и/или материала, АМ является идеальным кандидатом для разработки и производства ортопедических имплантатов нового поколения [8-11]. АМ предлагает гибкое решение в области ортопедии и дентальной хирургии, где индивидуальные имплантаты могут быть сформированы в соответствии с требуемой формой и размером. Трехмерная модель, созданная с помощью этой технологии, дает точное представление об анатомии пациента. Наконец, свобода дизайна, которая может быть легко достигнута с помощью технологии АМ, позволяет использовать пористые структуры для врастания кости и биологической фиксации имплантата. Чтобы фиксация была надежной и не происходило отторжения имплантата, требуются новые подходы как к выбору технологий производства, так и к выбору материалов для создания имплантата.

Одной из причин отторжения организмом пациента эндопротеза является некроз костной ткани, который возникает, когда поверхность имплантата разрушается, деформируется и металлические частицы проникают в окружающие ткани тела или из-за развития перипротезных бактериальных инфекций, что ограничивает использование современных имплантатов [12-14]. Поэтому в центре внимания ученых и специалистов производства находится разработка новых технологий обработки поверхности медицинских имплантатов для повышения их биосовместимости, т.е. свойства материала имплантата, обеспечивающего благоприятный ответ конкретной функции имплантата в данной биологической среде, а также для повышения бактерицидных свойств поверхности. Поверхность имплантата первой соприкасается с живой тканью, когда имплантат помещается в человеческое тело, поэтому первоначальная реакция живой ткани на материал имплантата зависит от свойств его поверхности.

Обработка поверхности имплантата должна обеспечивать его нетоксичные и антибактериальные свойства, и в то же время имплантат должен обеспечивать остео-кондуктивность и остеоинтеграцию, чтобы сократить время восстановления пациента и продлить срок службы имплантата [15-17]. Основная задача здесь – разработка покрытия с контролируемым составом, микроструктурой и морфологией поверхности, которое обеспечит желаемые свойства биосовместимости поверхности. В то же время концепция биосовместимости неоднозначна [16-18]. Как и другие важные научные концепции, которые со временем меняются, определение биосовместимости эволюционировало в связи с продолжающимся развитием материалов, используемых для создания

медицинских имплантатов и хирургических инструментов. Самым общим определением считается, что биосовместимый материал – это материал, не причиняющий вреда при помещении внутрь живого организма (при взаимодействии с жидкостями организма). До недавнего времени основным признаком биосовместимого материала была инертность, что отражено, например, в определении биосовместимости как «качества отсутствия токсического или вредного воздействия на биологические системы» [17]. Однако с появлением технологий, использующих материалы более чувствительные к местным биологическим условиям, основным принципом стал принцип интерактивности, при этом биосовместимость рассматривается как «способность материала работать с соответствующей реакцией хозяина в конкретном приложении» [18]. В целом, при выборе материала и технологии изготовления ортопедического имплантата следует учитывать, что имплантант должен обладать не только совместимостью с человеческим организмом, то есть не вызывать негативной реакции организма и не разрушаться под воздействием жидкостей организма, быть нетоксичным, неканцерогенным, неаллергенным, нетромбогенным и т.п. (эти требования исключают многие доступные инженерные материалы), но и адекватными физико-механическими свойствами для замещения физиологической функции костной ткани. Для практического использования в практическом здравоохранении материал должен быть обрабатываемым, иметь относительно низкую стоимость и быть легко доступным. На рис. 1 приведены обобщенные актуальные требования к технологиям производства и к материалам для ортопедических имплантатов, которые должны быть выполнены для успешной полной замены сустава.



Рисунок 1. Актуальные требования к материалам и производству ортопедических имплантатов (с изменениями из [16,17])

Как видно из рис. 1, идеальный материал или комбинация материалов должны обладать следующими свойствами: иметь биосовместимый химический состав для предотвращения неблагоприятных тканевых реакций и отличную стойкость к разложению (например, высокую коррозионную стойкость металлов или стойкость к биологическому разложению

полимеров), иметь приемлемую прочность для выдерживания циклических нагрузок, низкий модуль упругости для минимизации резорбции кости, высокую износостойкость для минимизации образования частиц износа. При этом на биосовместимость влияют и сами материалы, из которых изготовлен имплантат, и функциональные особенности организма реципиента, его клеток и тканей, то есть условия, в которых имплантат оказывается в организме и которые также могут повлиять на успешность и полноту выполнения имплантатом желаемой функции. В связи с этим большое значение имеет предварительное тестирование цитотоксичности используемых материалов, а также оценка их влияния на функциональную активность различных типов клеток.

Превосходным способом повышения биосовместимости имплантата является модификация его поверхности, в частности нанесение покрытий. Уникальное преимущество такой модификации состоит в том, что поверхностные свойства и биосовместимость могут быть избирательно улучшены, в то время как объемные механические свойства материала имплантата остаются неизменными. Данный способ позволяет использовать для производства имплантатов с повышенными свойствами биосовместимости поверхности существующие материалы, что устраняет потребность в новых классах материалов и сокращает время на разработку новых и лучших биомедицинских имплантатов.

Важно отметить, что в настоящее время не существует признанных стандартов качества для новых типов покрытий, например для многослойных или градиентных покрытий, а для подтверждения успешности новых разработок требуются испытания. Например, до сих пор не включены в стандарты ISO для медицинских имплантатов и покрытий такие важные для них требования, как пористость и шероховатость поверхности, потому что это вопрос интенсивных новых исследований и дискуссий.

Одним из важных свойств поверхности ортопедических и дентальных имплантатов, которые можно модифицировать, является пористость поверхностных слоев имплантата. Ряд исследований влияния среднего размера пор, объемной пористости, толщины и других параметров биосовместимых покрытий из различных материалов на остеоинтеграцию имплантатов показали, что использование толстых (от 50 мкм до 700 мкм) пористых покрытий позволяет обеспечить надежную фиксацию имплантата в тканях за счет увеличения площади контакта с костной тканью [19, 20]. Такие покрытия имеют структуру, подобную костной, что позволяет проникать клеткам костной ткани в поры имплантата.

В настоящее время исследователи расходятся во мнениях относительно оптимального размера пор для имплантата и собственно величины пористости (%). Тумилович М.В. и др. [21] предоставили некоторые данные исследований на лабораторных животных для определения силы адгезии цилиндрических имплантатов с пористым покрытием из титанового порошка к прилегающим костным тканям. Было показано, что через 2-3 месяца прочность на сдвиг достигает максимума 26-27 МПа в диапазоне размеров пор от 100 мкм до 300 мкм, в то время как при больших размерах пор прочность адгезии кости к имплантату снижается. Калита В.И. и др. [22] предоставили экспериментальные данные по остеоинтеграции у животных (собак) внутрикостных имплантатов с покрытиями из титана и гидроксиапатита. Согласно проведенным исследованиям размер открытых пор от 300 мкм до 500 мкм является оптимальным для эффективной интеграции костной ткани. Лю В. и др. [23] рекомендуют обеспечивать наличие пор разного размера (в диапазоне от менее 20 мкм до более 100 мкм) в материалах имплантатов эндопротезов, при этом поры должны быть соединены между собой. Матасси Ф. и др. [24] указали, что размер пор 100-200 мкм в образцах титана является лучшим для стимуляции клеточной адгезии и повышения антибактериальных свойств по сравнению с более крупными порами 355-500 мкм или с

полностью плотными образцами. Диапазоны желаемой пористости поверхностных слоев имплантата (покрытия) указываются авторами статей [22-24] в диапазоне от 15 % до 35 %.

Шероховатость поверхности имплантата также влияет на реакцию клеток и тканей. Повышенная шероховатость увеличивает площадь поверхности имплантата, прилегающую к кости, и количество остеобластов на ней, тем самым улучшая фиксацию имплантата в кости [19, 21-24]. Это то, что требуется для эндопротезов суставов и дентальных имплантатов, срастающихся с костью. Однако для уменьшения осложнений, связанных с удалением штифтов, винтов или пластин после успешного заживления перелома, прикрепление остеобластов, наоборот, необходимо подавлять, чтобы уменьшить дальнейший рост кости на имплантате.

Во время остеоинтеграции на эндопротезе образуется белковый слой, который делает его поверхность восприимчивой к бактериальной колонизации и росту бактериальных биопленок [13, 20]. Бактериальные инфекции, вызванные грамположительными золотистыми стафилококками и эпидермальными стафилококками, имеют тенденцию к образованию устойчивых биопленок на имплантатах, которые трудно устранить с помощью антибиотиков [13]. Получается, что, повышая биосовместимость поверхности имплантата, надо параллельно решить вопрос, как предотвратить образование бактериальных биопленок, вызывающих перипротезные бактериальные инфекции, которые являются одним из наиболее частых осложнений после замены сустава.

В настоящее время продолжаются дискуссии относительно выбора материала для биосовместимого имплантата с хорошими объемными свойствами и характеристиками, подходящими для клинических применений [12, 15, 18]. Достаточно вспомнить недавнее заявление EFORT [4] о кобальте в ортопедических имплантатах, где сказано, что комиссия ЕС после получения указаний от Европейского агентства по химикатам ЕСНА с 1 октября 2021 года повысит уровень озабоченности по поводу кобальта, содержащегося в медицинских устройствах. Выбор материалов является также ключевым параметром для успешного биосовместимого покрытия. Для формирования слоев биосовместимых покрытий можно использовать множество различных материалов, включая металлы, керамику и полимеры. Однако разнообразие процессов нанесения покрытий и свойств материалов может вызвать трудности в выборе наилучшего состава наносимого слоя. Хотя каждый из исходных материалов обладает свойствами биосовместимости, они обладают различными температурами плавления, механическими и химическими свойствами.

По сегодняшний день основным материалом для изготовления имплантатов по-прежнему остаются сплавы титана, частота отказов имплантатов из них чрезвычайно низка (более 89 % имплантатов действуют более 10 лет), и такая ситуация, вероятно, будет продолжаться в обозримом будущем [12, 14, 18]. Клинический опыт показал, что металлические имплантаты подвержены локальной коррозии в организме человека, высвобождая ионы металлов в окружающие ткани. Считается, что свойства оксидных пленок, покрывающих поверхности титановых имплантатов, имеют решающее значение для противостояния коррозии и успешной остеоинтеграции, в частности, в участках скомпрометированной кости [14, 16, 17], что иллюстрируется рис. 2, на котором представлена зависимость между коррозионными свойствами и свойствами биосовместимости для ряда чистых металлов и сплавов, применяемых в медицине для создания имплантатов и хирургических инструментов.

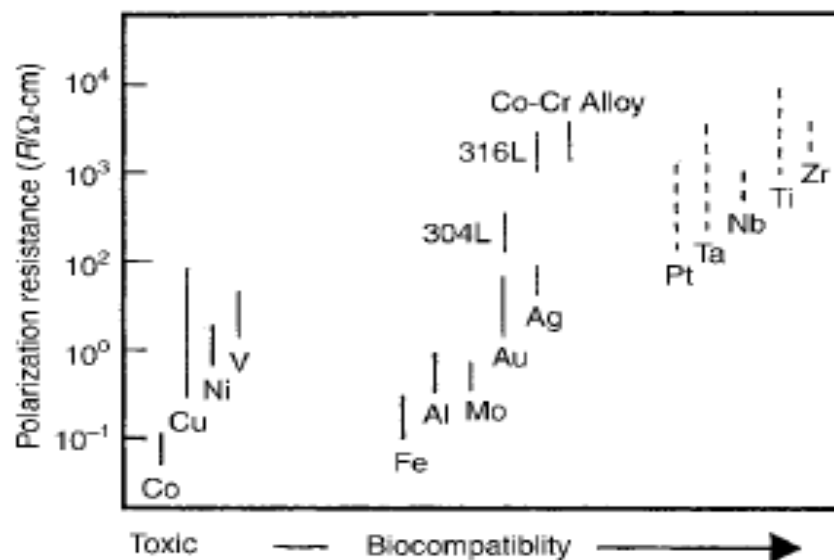


Рисунок 2. Зависимость между поляризационным сопротивлением и биосовместимостью чистых металлов, кобальт-хромового сплава и нержавеющей сталей [17]

В последнее время возрос интерес к использованию металлов циркония (Zr), тантала (Ta) и сплавов на их основе в качестве материалов для медицинских имплантатов [18, 25, 26]. Как показано на рис. 2, цирконий проявляет самую высокую биосовместимость среди всех металлов, затем идут чистый титан, ниобий и тантал. По сравнению со сплавами титана циркониевые сплавы менее подвержены биокоррозии и реже вызывают реакции отторжения у пациентов [16]. Из-за высокой прочности и химической стабильности Zr и Ta очень перспективны как ортопедические биоматериалы. Повышенная коррозионная устойчивость этих материалов достигается за счет относительно толстого (приблизительно 5 мкм) поверхностного оксидного слоя, однако они являются дорогостоящими в производстве и в настоящее время востребованы в основном в особых обстоятельствах, при которых возникают такие проблемы, как аллергия на металл (или, точнее, гиперчувствительность к металлу). Основные вызовы и затраты на производство имплантатов связаны с формовкой и обработкой этих металлов.

По-прежнему устойчивый интерес проявляется к достижениям в области повышения биосовместимых свойств поверхности металлических имплантатов за счет формирования разными методами на них покрытий из материалов на основе фосфата кальция [27-29]. Гидроксиапатит (ГА) является основным неорганическим компонентом костей млекопитающих, что обеспечивает ему такие свойства, как биосовместимость и остеоинтеграцию с костной тканью. Имплантаты с покрытиями из ГА показывают многообещающее сочетание механических свойств металлов и различных биофункций, присущих биокерамике на основе фосфата кальция.

Ответом на вызовы использования тугоплавких материалов при изготовлении специфической формы имплантатов и тканевой инженерии может стать адаптация и усовершенствование технологий селективной лазерной плавки и термического плазменного напыления. Селективная лазерная плавка (SLM) – это один из самых точных методов производства металлических деталей среди технологий аддитивного производства (AM) металлов: имплантат строится слой за слоем с использованием мощного лазера для селективного расплавления порошка титанового сплава в соответствии с данными

компьютерного проектирования. Сложные геометрические формы, такие как пористые структуры, «соты», и т.п., могут быть изготовлены за один производственный этап. Это дает возможность повысить ценность имплантатов без увеличения затрат или времени на производство, благодаря возможности проектирования и производства уникальных и продуманных геометрических форм с множеством конструктивных особенностей. SLM обеспечивает хорошее качество поверхности и высокое разрешение для печатных деталей. Материалы, которые можно обрабатывать с помощью SLM, включают Ti6Al4V (класс 5), тип Ti6Al4V ELI (класс 23), сплавы Ti-Nb-Ta и др. Эта технология может использоваться для получения имплантатов индивидуального дизайна (адаптивных имплантатов) с пористой решетчатой поверхностью [28]. Трабекулярные (решетчатые) конструкции и индивидуальные имплантаты для пациентов – это сложные геометрические формы, которые сложно производить с помощью традиционных (субтрактивных, формирующих) производственных технологий. Адаптивный имплантат – это термин, относящийся к использованию алгоритма проектирования с оболочкой, такого как масштабирование до базовой конструкции медицинского устройства, чтобы адаптировать его к уникальной анатомии пациента.

Биосовместимость эндопротезов можно улучшить также путем нанесения на их поверхность покрытий из упомянутых выше чистых металлов: титана, циркония или тантала методом газотермического плазменного напыления. Формирование газотермического плазменного покрытия характеризуется попаданием на поверхность имплантата большого количества более или менее расплавленных в плазменной струе частиц, образующих так называемые «сплаты», между которыми образуются поры. При этом пористость и шероховатость поверхности покрытия зависят от размера, скорости и степени плавления образующих его частиц. На размер пор влияет как реальный размер частиц покрытия, так и их форма [21]. Понимание механизмов образования покрытий позволяет подобрать конкретные параметры газотермического плазменного напыления для получения требуемой микроструктуры покрытия. В настоящее время методы газотермического плазменного напыления широко используются в приложениях, связанных с металлообрабатывающей промышленностью [26], но для биомедицинской области это инновационная технология с потенциалом, который в настоящее время изучается [25]. Таким образом, термическое плазменное напыление является подходящим способом получения покрытий из тугоплавких металлов или сплавов на их основе, обеспечивая расплавление частиц материала в плазменной струе. Однако обработка поверхности имплантата плазменной струей может привести к его объемному нагреву, вызвав деформацию имплантата при остывании. Поэтому выбор режимов термического плазменного напыления покрытий из биосовместимых материалов на медицинские имплантаты требует научного обоснования, чтобы придать поверхности имплантата требуемые свойства (повысить биосовместимость), избежать перегрева и в то же время эффективно расходовать дорогие материалы покрытия.

На сегодняшний день одним из перспективных методов газотермического плазменного напыления биосовместимых покрытий на имплантаты эндопротезов малых размеров, таких, например, как детали локтевых суставов, зубные имплантаты, является микроплазменное напыление (МПН). МПН позволяет наносить покрытия как из порошковых, так и проволоочных материалов на подложки из разнообразных материалов. Благодаря малому диаметру пятна напыления, составляющему от 3 мм до 5 мм, потери напыляемого материала при МПН существенно меньше, чем при традиционном термическом плазменном напылении. Из-за малой мощности микроплазмотрона термическое влияние процесса МПН на подложку является минимальным, что позволяет получать покрытия на тонкостенных и

малоразмерных деталях без их деформации и перегрева. В то же время МПН позволяет получать на металлических эндопротезах пористые покрытия из тугоплавких и биосовместимых металлов (Ta, Zr, Ta) и сплавов на их основе, а также керамик (ГА) [7, 25, 27-29], что также позволяет повысить биосовместимость и вторичную фиксацию имплантата за счет прорастания костной ткани в поры его покрытия, как было подтверждено испытаниями на животных [25]. Использование для МПН манипуляционного робота в совокупности с новыми алгоритмами управления им дает весьма многообещающие результаты и позволяет с прецизионной точностью поддерживать ряд важнейших параметров напыления (скорость перемещения плазматрона и дистанцию напыления), давая возможность получить многослойные покрытия не только с контролируемой толщиной, но и с контролируемой пористостью слоев [7].

Трендом на создание антибактериальных покрытий в настоящее время является магнетронное напыление тонких пленок Cu-Ti с варьирующимся в пределах от 20 вес. % до 80 вес. % содержанием Cu, демонстрирующих явно выраженную антимикробную активность по отношению к бактериям *S.aureus* и *E.coli* [30], при этом отмечается, что необходимы дальнейшие исследования по подбору как оптимального состава тонких пленок, так и параметров их напыления. Исследования в целом подтверждают концепцию, согласно которой тонкопленочные Ti-Cu покрытия на имплантатах из титанового сплава могут обеспечить локальную антибактериальную среду, оставаясь при этом относительно нетоксичными для линии клеток остеобластов человека. Это открывает широкие перспективы для создания многослойных покрытий для медицинских имплантатов-эндопротезов с повышенными свойствами биосовместимости, обеспечиваемыми нижними слоями покрытий из титана, циркония, тантала, и устойчивых к образованию бактериальных пленок за счет верхнего слоя тонкой пленки Cu-Ti.

Таким образом, вопрос выбора материалов имплантатов и технологии их получения, в совокупности с выбором материалов и композиции покрытий на поверхности имплантатов, пористости и шероховатости поверхности, обуславливающих биосовместимость и антибактериальные свойства, находится в центре внимания мировых научных исследований, представляя значительный научный и практический интерес применительно к конкретным технологическим процессам. Наиболее перспективными металлами для производства ортопедических имплантатов и их покрытий являются титан, тантал, цирконий (и сплавы на их основе), а также керамики на основе гидроксиапатита, а наиболее перспективными технологиями – технологии аддитивного производства пациент-ориентированных имплантатов с покрытиями, включая технологии селективного лазерного плавления и роботизированного микроплазменного напыления многослойных покрытий с контролируемой пористостью слоев.

Заключение. Обзор современной литературы показал растущие потребности общества в ортопедических и дентальных имплантатах и позволил выделить основные подходы и нерешенные проблемы производства хорошо приживляющихся в теле человека имплантатов. Мировым трендом является аддитивное производство (АМ). АМ позволяет разрабатывать имплантаты индивидуального дизайна с пористой поверхностью, то есть создавать более качественные продукты, которые обеспечивают лучший вариант для пациента. Другим направлением является термическое плазменное напыление на поверхность имплантата многослойных биосовместимых покрытий с контролируемой структурой и свойствами, с научным обоснованием композиции, толщины и пористости слоев, шероховатости поверхности и выбора технологических параметров напыления, а также роботизация процесса напыления. Третий тренд – это магнетронное напыление тонких пленок Cu-Ti для обеспечения антибактериальной активности поверхности

имплантата. В совокупности эти подходы позволяют решить проблему получения пациент-специфических металлических имплантатов с улучшенными свойствами биосовместимости поверхности, удобных, которые не будут отторгаться организмом, будут препятствовать возникновению бактериальных пленок на поверхности имплантата и помогут сократить время выздоровления пациента. Немаловажно, что эти современные технологии позволяют производить имплантаты с покрытиями из металлов и керамик с высокими температурами плавления, позволяя использовать такие известные отличными свойствами биосовместимости материалы, как титан, тантал, цирконий, гидроксиапатит. Научная новизна и практическая ценность разработок композиций и архитектуры покрытий из этих материалов подкрепляется необходимостью получения новых стандартов качества для многослойных медицинских покрытий имплантатов, для чего еще потребуются многочисленные испытания на биосовместимость и антибактериальную активность, но уже сейчас в литературе приводятся некоторые обнадеживающие результаты испытаний *in vitro* и *in vivo* для ряда полученных по этим технологиям имплантатов.

Благодарность. Данное исследование финансируется в рамках гранта Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «№ AP14869862. Инновационные технологии изготовления покрытий для совершенствования медицинских имплантатов».

References

1. Baid H., Holland J., Pirro F. Environmentally sustainable orthopaedics and trauma: systems and behaviour change// Orthopaedics and Trauma. – 2022. – Vol.36 (5). – Pages 256-264. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2022.07.002>
2. Fontalis A., Kayani B., Thompson J.W., Plastow R., F. S. Haddad Robotic total hip arthroplasty: past, present and future// Orthopaedics and Trauma. – 2022. – Vol.36 (1). – Pages 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2021.11.002>.
3. Pabinger C., Lothaller H., Portner N., Geissler A. Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050 HIP International. – 2018. – Vol. 28(5). – Pages 498–506. – DOI: 10.1177/1120700018757940.
4. EFORT Statement on Cobalt in Orthopaedic implants. Update from the earlier Joint Statement of EFORT and MedTech Europe's Orthopaedic Sector Group 14 August 2018. – https://www.efort.org/wp-content/uploads/2021/08/Update_joint_statement_EFORT_MedTech_Cobalt_24082021.pdf
5. Swiss National Hip & Knee Joint Registry Report 2021, Annual Report of the SIRIS Registry Hip & Knee, 2012 - 2020. – https://www.swiss-medtech.ch/sites/default/files/2021-12/211130_SIRIS-Report%202021_online.pdf.
6. Sharkey S., Pickles E., Palan J. The role of hip arthroplasty in management of the hip fracture patient// Orthopaedics and Trauma. – 2022. – Vol.36 (1). – Pages 30-36. – <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2021.11.005>.
7. Alontseva D, Ghassemieh E, Voinarovych S, et al. Manufacturing and characterisation of robot assisted microplasma multilayer coating of titanium implants: Biocompatible coatings for medical implants with improved density and crystallinity // Johnson Matthey Technol Rev. – 2020. – Vol.64 (2). – Pages 180-191. – <https://doi.org/10.1595/205651320X15737283268284>.
8. Tilton M., Lewis G. S., Manogharan G. P. Additive Manufacturing of Orthopedic Implants: Progress in Biology, Manufacturing, and Industry Perspectives In book: Orthopedic Biomaterials: Springer International Publishing AG. – 2018. – Pages 21-53. – DOI: 10.1007/978-3-319-89542-0_2.
9. Javaid, M., & Haleem, A. Additive manufacturing applications in orthopaedics: A review // Journal of clinical orthopaedics and trauma. – 2018. – Vol.9 (3). – Pages 202-206. – <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.04.008>.
10. Zeidler S. Additive Manufacturing in Orthopedics (2020) <https://www.sme.org/technologies/articles/2020/may/additive-manufacturing-in-orthopedics/>
11. Gharde S, Surendren A, Korde JM, Saini S. Recent Advances in Additive Manufacturing of Bio-Inspired Materials// Biomanufacturing. – 2019. – Pages 35–68. – https://doi.org/10.1007/978-3-030-13951-3_2 [Accessed on 21 March 2019].

12. Pandey A, Awasthi A, Saxena K.K. Metallic implants with properties and latest production techniques: a review// *Adv Mater Process Technol.* – 2020. – Vol. 6. – Pages 167-202.
 13. Ribeiro M, Monteiro F.J., Ferraz M.P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions// *Biomater.* – 2012. – Vol. 2. – Pages 176-194.
 14. Nicholson J.W. Titanium Alloys for Dental Implants: A Review// *Prosthesis.* – 2020. – Vol.2 (2). – Pages 100-116.
 15. John, A.A.; Jaganathan, S.K.; Supriyanto, E.; Manikandan, A. Surface modification of titanium and its alloys for the enhancement of osseointegration in orthopaedics// *Curr. Sci.* – 2016. – Vol. 111. – Pages 1003-1015.
 16. Chu P.K., Chen J.Y., Wang L.P., Huang N. Plasma-surface modification of biomaterials // *Materials Science and Engineering R.* – 2002. – Vol.36. – Pages 143-206.
 17. *Handbook of Materials for Medical Devices.* J.R. Davis, editor, ASM International. – 2003. – Pages 310.
 18. Wilson J. Metallic biomaterials: State of the art and new challenges. In *Fundamental Biomaterials: Metals*; Woodhead Publishing Series in Biomaterials; Woodhead Publishing: Shaston, UK. – 2018. – Pages 1-33.
 19. Tobin E.J.: Recent coating developments for combination devices in orthopedic and dental applications. A literature review// *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2017. – Vol.112. – Pages 88-100. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.007>
 20. Civantos, A.; Beltrán, A.M.; Domínguez-Trujillo, C.; Garvi, M.D.; Lebrato, J.; Rodríguez-Ortiz, J.A.; García-Moreno, F.; Cauch-Rodríguez, J.V.; Guzman, J.J.; Torres, Y. Balancing Porosity and Mechanical Properties of Titanium Samples to Favor Cellular Growth against Bacteria // *Metals.* – 2019. – Vol.9. – Pages 1039. – doi:10.3390/met9101039
 21. Tumilovich M.V., Savich V.V., Shelukhina A.I. The effect of particle shape and size on the osseointegration of porous titanium powder implants // *Doklady BGUIR.* – 2016. – Vol.7 (101). – Pages 115-119. In Russian.
 22. Kalita V.I., Malanin D.A., Mamaev A.I., Mamaeva V.A., Novochadov V.V., Komlev D.I., Komlev V.S., Radyuk A.A.: 3D bioactive coatings with a new type of porous ridge/cavity structure // *Materialia.* – 2021. – Vol.15. DOI:10.1016/j.mtla.2021.101018.
 23. Liu W., Liu S., Wang L. Surface Modification of Biomedical Titanium Alloy: Micromorphology, Microstructure Evolution and Biomedical Applications// *Coatings.* – 2019. – Vol.9. – Pages 249.
 24. Murr L.E. Strategies for creating living, additively manufactured, open-cellular metal and alloy implants by promoting osseointegration, osteoinduction and vascularization: An overview // *J. Mater. Sci. Technol.* – 2019. – Vol.35. – Pages 231-241.
 25. Cizek J., Matejicek J.: Medicine Meets Thermal Spray Technology: A Review of Patents // *J. Therm Spray Tech.* – 2018. – Vol.27(8). Pages 1251-1279.
 26. Fotovvati B., Namdari N., Dehghanghadikolaei A.: On Coating Techniques for Surface Protection: A Review// *J Manuf Mater Process.* – 2019. – Vol.3 (1). – Pages 1-22. – doi:10.3390/jmmp3010028.
 27. Alontseva D.L., Abilev M.B., Zhilkashinova A.M., Voinarovych S.G., Kyslytsia O.N., Ghassemieh E., Russakova A., Łatka L. Optimization of hydroxyapatite synthesis and microplasma spraying of porous coatings onto titanium implants// *Adv. in Mater. Science.* – 2018. – Vol.18 (3). – Pages 79-94.
 28. Kadyroldina A., Alontseva D., Voinarovych S., Łatka L., Kyslytsia O., Azamatov B., Khozhanov A., Prokhorenkova N., Zhilkashinova A., Burburska S. Microplasma spraying of hydroxyapatite coatings on additive manufacturing titanium implants with trabecular structures // *Materials Science-Poland.* – 2022. – Vol.40 (4). – Pages 28-42. – <https://doi.org/10.2478/msp-2022-0043>.
 29. Alontseva D, Ghassemieh E, Voinarovych S, Kyslytsia O, Polovetskyi Y, Prokhorenkova N, Kadyroldina A. Manufacturing and characterisation of robot assisted microplasma multilayer coating of titanium implants: Biocompatible coatings for medical implants with improved density and crystallinity // *Johnson Matthey Technol Rev.* – 2020. – Vol.64 (2). – Pages 180–191. – <https://doi.org/10.1595/205651320X15737283268284>.
 30. Osekowska M., Wojcieszak D., Kaczmarek D., Mazur M., Obstarczyk A, Szponar B. Multifunctional Nanocrystalline Cu–Ti Thin Films Enhance Survival and Induce Proliferation of Mouse Fibroblasts In Vitro // *Coatings.* – 2021. – Vol.11. – Pages 300. – <https://doi.org/10.3390/coatings11030300>.
-
-