

М.Є. Сербін¹, Д.С. Тімченко¹,
А.М. Коробов¹, Т.І. Лагута^{2,3}, О.А. Шидловська³

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

³Медична компанія «ilaya», м. Київ, Україна

БІОСУМІСНІ ІМПЛАНТАТИ ТА ЗАСОБИ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ (ОГЛЯД)

Анотація. При хірургічному лікуванні багатьох захворювань досить часто виникає необхідність компенсації тканинних дефектів за рахунок привнесення ззовні матеріалу, здатного компенсувати такі порушення цілісності організму. На сьогоднішній день найбільш вивченими і часто вживаними є кісткові імплантати у вигляді різних остеопластичних матеріалів. Але результат імплантації залежить не тільки від властивостей імплантаційних матеріалів, але й від підготовки організму реципієнта (реципієнтне ложе та імунна система).

Метою даної роботи було проведення аналізу публікацій, присвячених пошуку технологій виготовлення біосумісних імплантатів та засобів підвищення ефективності їх використання.

В роботі надано визначення терміну «біосумісний імплантат», перелічені види імплантатів (аутогенні, алогенні, ксеногенні, синтетичні та біокомпозити), сформульовані біологічні та медичні вимоги щодо їх властивостей; наведено порівняння властивостей імплантатів в залежності від методів переробки кісткового матеріалу в імплантат (девіталізація, депротейнізація, демінералізація).

Автори роботи вважають перспективним поєднання використання біосумісних імплантатів та низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра для суттєвого покращення процесів регенерації кісткової тканини або шкіри при використанні імплантатів, а також для вирішення комплексу проблем, обумовлених післяімплантаційним синдромом.

Ключові слова: біосумісні імплантати, кісткові імплантати, технології виготовлення, післяімплантаційний синдром, низькоінтенсивне електромагнітне випромінювання оптичного діапазону спектра, огляд літератури.

Вступ

При хірургічному лікуванні багатьох захворювань досить часто виникає необхідність компенсації тканинних дефектів. Відсутність частин органів може виникати в результаті різних травм чи деяких захворювань, а також внаслідок хірургічного втручання з видаленням пошкоджених тканин, наприклад, при онкологічних захворюваннях. Конкретних причин виникнення значних тканинних дефектів багато, але результат завжди один — це нездатність впоратися з пошкодженням природними механізмами регенерації та гостра необхідність у компенсації отриманого дефекту за рахунок привнесення ззовні матеріалу, здатного компенсувати такі порушення цілісності організму.

Природно і логічне, що такий матеріал повинен бути не просто протезом, але і дозволяти в кінцевому результаті повноцінно відновити обсяг та функцію пошкодженої ділянки організму, тобто він має бути регенеруючим біосумісним імплантатом.

На сьогоднішній день найбільш вивченими і часто вживаними є кісткові імплантати у вигляді різних остеопластичних матеріалів [1]. Це обумов-

лено як високою затребуваністю кісткової пластики при хірургічних операціях на скелеті, особливо в стоматології, так і високими модельними властивостями кістки.

Як відомо, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я оголосила першу декаду XXI століття десятиліттям кісток і суглобів. Захворювання кістково-суглобового апарату та їх травматичні ушкодження вийшли на четверте місце за значимістю серед неінфекційних захворювань, поступаючись лише серцево-судинним, онкологічним захворюванням та діабету.

У зв'язку зі збільшенням значимості даної проблеми, збільшилася і потреба в пластичному матеріалі для заміщення різних дефектів. Для задоволення цієї потреби необхідні нові ефективні технології виготовлення високоякісних імплантатів. Але результат імплантації залежить не тільки від властивостей імплантаційних матеріалів, але й від підготовки організму реципієнта (реципієнтне ложе та імунна система).

Тому, **метою** даної роботи було проведення аналізу публікацій, присвячених пошуку технологій

виготовлення біосумісних імплантатів та засобів підвищення ефективності їх використання.

Поняття імплантатів. Біологічні та медичні вимоги щодо їх властивостей

Оскільки досі в літературі у багатьох фахівців існують розходження в розумінні термінів «трансплантат» та «імплантат», є необхідність пояснити ці поняття.

В англійській мові терміни «graft» або «allograft» дають більш широке визначення матеріалів, які використовуються в пластичній хірургії і можуть бути як біологічного походження, так і складатися з неорганічних компонентів.

В українській мові термін «трансплантат» означає будь-який орган, тканину або частину тіла, що використовується для пересадки з метою заміни пошкодженої частини тіла. Терміном «трансплантат» може називатися тільки жива тканина із збереженими органами або клітинними структурами.

З іншого боку, «імплантат» — це ендопротез, який вводиться в організм і не містить живих біологічних компонентів. Для виготовлення імплантатів можуть використовуватися матеріали як небіологічного (метали, кераміка), так і біологічного (тканини тварин, хітин, корали) походження. При цьому, біологічні матеріали повинні бути девіталізовані, тобто оброблені таким чином, щоб видалити біологічні (живі) компоненти, а саме, клітини, їх залишки та антигенні (імуногенні) агенти.

Біосумісним називається імплантат, який є нетоксичним при тривалому знаходженні у організмі реципієнта.

Біосумісні імплантати діляться на аутогенні, алогенні, ксеногенні та синтетичні, а також різні їх комбінації і композиції.

Дамо короткі визначення цим основним видам імплантатів:

- аутогенні (власні) імплантати — це біологічні матеріали, взяті, модифіковані (оброблені або девіталізовані) і пересаджені в межах організму одного і того ж пацієнта;

- алогенні імплантати — це біологічні матеріали, взяті від донора того ж біологічного виду, та які пройшли технологічний цикл обробки або переробки в імплантаційний матеріал;

- ксеногенні імплантати — це біологічні матеріали, в якості донора яких була використана особина іншого, ніж реципієнт, біологічного виду з обов'язковим проходженням технологічного циклу обробки або переробки, видалення антигенних (імуногенних) комплексів;

- синтетичні (алопластичні) імплантати — це матеріали, які були синтезовані хімічним шляхом, тим чи іншим способом;

- біологічні композити (біокомпозити) — біосумісні імплантаційні конструкції, що складаються

з біологічних і синтетичних матеріалів, об'єднаних адекватно до формування необхідної функції (особливо перспективні на даний момент).

Більшість авторів виділяють такі основні вимоги до «якісного імплантату»:

- біосумісність (біосумісністю називається комплексна властивість імплантату інтегруватися в живі тканини, при цьому, не викликаючи патологічні процеси в них; ця властивість включає в себе такі аспекти, як нетоксичність, стерильність, апірогенність, неіммуногенність);

- здатність до біорезорбції (біорезорбція вказує на здатність матеріалу спочатку виконувати функцію каркасу — скаффолду, а потім поступово перебудовуватися у власну органотипову тканину пацієнта);

- подібність хімічного складу і архітектоники (мікроструктури) до властивостей зони передбачуваної імплантації;

- здатність заміщатися органотиповою тканиною на місці дефекту;

- пластичність і здатність до моделювання, зручність у виготовленні та використанні;

- кондуктивність за рахунок пористості або сітчастості — здатність забезпечувати міграцію всередину імплантату власних клітин реципієнта (Denner K. et al. експериментально визначили розмір пор кістковопластичних матеріалів, які володіють остеокондуктивними властивостями — розмір пор повинен становити не менше 100 мкм [2]);

- індуктивність — здатність індукувати диференціювання власних (що мігрували за рахунок хемотаксису) або додатково внесених стовбурових клітин в скаффолди, що заміщують тканини; це може досягатися як за рахунок насичення хімічними індукторами (дексаметазон, ретиноєва кислота), так і біологічними індуючими агентами (наприклад, клітини окістя як біологічний індуктор диференціації клітин в остеогенному напрямку [3]);

- здатність виконувати функцію скаффолда для стовбурових клітин та інших біологічних агентів, тобто забезпечувати форму, бути каркасом і носієм для клітин, які згодом побудують органотипові тканини в місці пошкодження.

Кісткові імплантати як приклад біосумісних імплантаційних матеріалів

На сьогоднішній день найбільш вивченими є кісткові імплантати, які здатні до ремоделювання — тобто до перебудови, формуючи *de novo* на місці імплантації власну кісткову тканину реципієнта.

Взагалі, кісткова тканина відіграє важливу роль не тільки в забезпеченні руху, захисту і підтримки інших органів, але також відіграє ключову роль в боротьбі з критичними фізіологічними функціями людини, включаючи зберігання

мінеральних речовин, утворення кров'яних клітин, підтримання гомеостазу та регуляції рН крові [4]. Кісткова тканина складається з декількох різних елементів, з яких можна виділити остеобласти, остецити та остеокласти. Перші два відповідають за формування кісток, в той час як останній відповідає за реабсорбцію існуючої кісткової тканини з метою її ремоделювання, та гарантує баланс іонів, залучених в неоформацію кістки в організмі. Тобто остеокласти фагоцитують кістку, а остеобласти будують нову. Коли ці ефекти об'єднуються в один цілісний процес, можна сказати, що кістка складається з динамічної тканини, яка може підтримувати постійний цикл ремоделювання-регенерації. Ці два процеси повинні бути синхронізовані, щоб забезпечити рівномірну заміну імплантату власною кісткою, тобто повноцінну регенерацію.

Власна ж здатність кістки до регенерації в значній мірі є досить обмеженою і тривалою в часі. Саме для підтримки багаторічного процесу ремоделювання і використовуються кісткові імплантаційні матеріали тварин.

Сировиною для ксенімпантатів служать переважно тканини молодих тварин великої рогатої худоби чи свиней, іноді коней. Доступність тваринних тканин стимулювала використання ксенокістки як альтернативи ауто- та алокістки, оскільки потреба в кістково-пластичному матеріалі стрімко збільшується. Забір і подальша робота з матеріалом здійснюється під ветеринарним контролем з дотриманням всіх правил роботи з біологічним матеріалом [5; 6].

Основною проблемою при використанні ксенімпантатів є складність, а часто і неможливість створення анатомічної відповідності. Ця проблема знаходить своє рішення за допомогою розробки 3D-біопрінтингу — це термін, що відноситься до методу, який використовується для створення 3D-об'єкта за допомогою комп'ютерної моделі рендерингу [7]. Це технологія швидкого прототипування, яка вважається революційною і відрізняється від існуючих технологій тим, що вона є додатковим методом виготовлення. На відміну від субтрактивних технологій виробництва, заснованих на видаленні зайвого матеріалу задля отримання необхідного об'єкта, тривимірний друк є технологією додаткового виробництва [8; 9; 10; 11].

Отже, в залежності від методу переробки кісткового матеріалу в імплантат, можна виділити три процедури, що дають три різних по властивості і застосуванню результати:

- девіталізація — процес видалення живої складової, тобто клітин та їх залишків, а також антигенних і пірогенних комплексів; проте відбувається збереження матеріалу максимально наближено до нативної мікроструктури (архітектоніки) матриксу тканини і, бажано, незначної зміни співвідношення органічних та мінеральних компонентів.

- депротейнізація — процес повного видалення білкової частини (а також ліпідів та нуклеїнових кислот, які руйнуються в тому ж діапазоні впливу) в результаті часто дуже жорсткого фізичного або хімічного впливу; найчастіше використовується висока температура від 500 °C до 1500 °C [12].

- демінералізація — процес видалення мінеральної складової (як частково, так і до 98%) після процесу девіталізації.

Девіталізовані тканини теоретично можна вважати ідеальними імплантатами: відсутність (або значне зниження) ймовірності відторгнення і при цьому повне (або майже повне) збереження нативної архітектоніки. На практиці ж ми стикаємося з безліччю проблем, на які цілком обґрунтовано вказують критики такого підходу створення імплантатів (найчастіше акцентується увага на підвищеній ймовірності збереження інфекцій, особливо вірусних і пріонних [13; 14; 15; 16; 17; 18; 19]). Все це вимагає підвищеного контролю якості на всіх етапах виготовлення імплантаційних матеріалів.

Депротейнізований тканинний матрикс має значно менші антигенні (імуногенні) властивості [20], а також менший інфекційний ризик. Однак, вкрай складно в ході фазових переходів зберегти стереохімічні молекулярні властивості [12], які були б подібні нативному матриксу. Природно, все це буде впливати на біосумісність і на подальшу (після імплантації) репаративну регенерацію.

Демінералізований кістковий матрикс (ДКМ) вперше використовував ще Senn [21] в 1889 р. в якості етапу підготовки кісток скелету до трансплантації.

Але найбільш переконливо в експериментальній роботі було показано остеоіндуктивний ефект демінералізованої кісткової тканини Urist [22]. У 70-х роках минулого століття, було продемонстровано, що недемінералізована кістка надає лише незначний остеоіндуктивний ефект, в той час як використанні демінералізованої кістки підвищує формування нової тканини до 90 %.

В експериментальному дослідженні на мишах Boyan B.D. et al. [23] було показано, що ДКМ індукує, так звані, ендхондральні кісткові утворення, що і забезпечує ефект остеоіндуктивності та прискореного процесу кісткової регенерації. Показано, що в демінералізованому кістковому матриксі зберігаються кісткові морфогенетичні білки (КМБ, BMP — bone morphogenetic protein), які, власне, і роблять остеоіндуктивним вплив на цитокінові механізми.

Доказом остеоіндуктивності BMP служить поява після ектопічної імплантації ДКМ ендхондральної остеоіндукції, чого не спостерігається при імплантації інших матеріалів [24; 25].

Відповідно до сучасних уявлень, комплекс BMP впливає на диференціювання поліпотентних стовбурових клітин в хондроцити або остеобласти, прискорює дозрівання і кальцифікацію

кісткового матриксу [26]. Деякі морфогенетичні протеїни – BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6, BMP-7 визначають шлях диференціювання поліпотентних мезинхімальних клітинних ліній в остеобластичну лінію [27, 28].

Поряд з BMP кісткова тканина містить трансформуючий β -фактор росту (TGF- β), епідермальний фактор росту (PDGF), інсуліноподібний фактор росту I і II (IGF I, IGF II), основний і кислотний фактори росту фібробластів (bFGF, aFGF) [25; 29].

Також демінералізований кістковий матрикс має значну пористість, що сприяє проростанню первинних судин.

Ще в 70-х роках були отримані дані про вплив колагенового імплантату на відновлення кісткової тканини. При цьому було встановлено, що колагеновий імплантат сприяє проліферації фібробластів, васкуляризації, індукує формування нової кісткової тканини та її перебудову (ремоделювання) [30]. Досліджуючи остеоіндуктивні потенції демінералізованих кісток і тканин з різних частин тіла тварин та людини [31; 32], також була виявлена їх істотна різниця. Результати експериментів показали, що діафізи кісток (стегна, плеча, гомілки), дентин і плацента демонструють високу остеоіндукцію. Всі інші м'які тканини, кістки черепа, таза чи лопатки, хрящі (за винятком реберного хряща) мають низькі остеоіндуктивні властивості або взагалі їх не мають.

Перспективи застосування низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра в імплантології

Незважаючи на тривалу історію використання та високу якість імплантатів, їх безпосереднє клінічне застосування має цілий ряд проблем, обумовлених реакцією організму реципієнта на імплантат – виникає післяімплантаційний синдром. Післяімплантаційний синдром включає в себе весь спектр запальних реакцій, можливих інфекційних ускладнень, але перш за все – порушення в системі мікроциркуляції біологічних рідин і проблеми відновлення васкуляризації.

Для вирішення даних проблем сьогодні при підготовці реципієнта до імплантації використовують виключно хімічні агенти. Не дивлячись на те, що хімічні агенти мають багато негативних для організму побічних ефектів, наголошують, що альтернативи хімічним чинникам просто немає. Можливо, це вірно у випадках трансплантації клітин, тканин або органів, коли потрібне постійне застосування як мінімум імуносупресорів. Але при установці біосумісних імплантатів немає необхідності в обов'язковому постійному постопераційному застосуванні імуносупресорів та інших медикаментів.

На наш погляд, комплекс проблем, обумовлених післяімплантаційним синдромом, може бути розв'язаний за допомогою використання фізичного фактора – низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра (ЕМВОДС). Хорошо відомо, що світло видимого та інфрачервоного діапазонів спектра широко використовується для ефективного лікування та профілактики найбільш розповсюджених захворювань людини (інфаркт міокарда, інсульт, гіпертонія, гіпотонія, туберкульоз, пневмонія, бронхіт, астма, ГРВІ, виразка шлунку та 12-палої кишки, остеохондроз, артрит, артроз, невралгія, гайморит, отит, алергія, геморої, простатит, аднексит, травми, рани, в тому числі вогнепальні) [33].

Високий терапевтичний ефект обумовлений здатністю світла:

- нормалізувати роботу регуляторних систем організму людини (імунної, ендокринної та центральної нервової);
- підсилювати мікроциркуляцію крові та лімфи, підвищувати еластичність стінок судин, нормалізувати реологічні показники крові;
- здійснювати протизапальну, протинабрякову, загоючу, анальгезуючу, радіопротекторну і фотоактивуючу дії;
- прискорювати процес регенерації тканин;
- стимулювати утворення АТФ в мітохондріях, що підвищує біоенергетичний потенціал клітин;
- прискорювати обмінні процеси.

Кінцевим результатом дії світла видимого та інфрачервоного діапазонів спектра є підвищення резистентності організму і розширення меж його адаптації, тобто резистентності до різних захворювань і негативних зовнішніх факторів. Застосування світла в якості лікувального засобу не має протипоказань і негативних побічних ефектів [34; 35; 36; 37; 38; 39; 40].

Ще півсторіччя тому, в роботі [41] була показана, а згодом підтверджена в роботах [42; 43], можливість прискорення регенерації м'язів і загоєння ран під дією випромінювання рубінового лазера з густиною енергії 1 Дж/см².

Однією із суттєвих стадій в патогенезі запального процесу після встановлення імплантатів кісткової тканини і шкіри, є розлад мікроциркуляції, включаючи порушення реології крові.

Запальний процес в своєму розвитку проходить через зміну фаз в циклах ішемії-реперфузії [44] з порушенням мікроциркуляції. Будь-який вплив, здатний скоротити тривалість ішемічної стадії, забезпечує позитивний ефект на подальший розвиток захворювання.

Васкуляризація опромінених тканин змінюється в результаті відновлення обмінної поверхні мікросудин і утворення нових капілярів [45; 46]. Поліпшення кровотоку в тканинах, активація транспорту через судинну стінку зменшує

інтерстиціальний та внутрішньоклітинний набряк пошкодженої тканини [47].

Відомо, що низькоінтенсивне ЕМВОДС прискорює загоєння ран, має протизапальну та беззаспокійливу дію, має захисну дію на клітини, перешкоджає їх загибелі від цитотоксичних факторів [48; 49; 50; 51; 52].

Інтенсифікація системи мікроциркуляції під дією оптичного випромінювання може бути ключовим механізмом загоєння ран [53] та зменшення болю [54].

Аналіз сучасної літератури [55] вказує на зростаючий інтерес як дослідників, так і лікарів до використання низькоінтенсивного ЕМВОДС в імплантології. В якості джерел низькоінтенсивного випромінювання використовуються лазери, світлодіоди, а також широкопasmові випромінювачі.

Використання лазерних технологій в імплантології має широке коло додатків, починаючи з їх точного виготовлення і закінчуючи застосуванням для зменшення болю і запалення, а також для стимуляції остеоінтеграції і регенерації тканин.

Гуззарделла (Guzzardella) зі співавторами [56] досліджував вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на остеоінтеграцію на кроликах. Імплантати гідроксиапатиту були поміщені в обидва стегна кроликів; ліва стегнова кістка була оброблена лазерним випромінюванням, а права стегнова кістка служила внутрішнім контролем для кожного кролика. Обробку проводили з використанням напівпровідникового лазера (GaAlAs) з довжиною хвилі випромінювання 780 нм протягом 10 хвилин при щільності енергії 300 Дж/см². Опромінення проводили відразу ж після операції і далі щодня протягом п'яти днів. Гістоморфометричний і гістологічний аналіз проводили на 4-му і 8-му тижні для оцінки остеоінтеграції імплантату в кістку. Результати аналізів показали, що найкраща остеоінтеграція на 4-му і 8-му тижні ($P < 0,005$ і $P < 0,001$ відповідно) була досягнута в групі тварин, оброблених лазерним випромінюванням, ніж у контрольній. На додаток до поліпшеної остеоінтеграції автори роботи відзначили, що у тварин, оброблених лазерним випромінюванням, покращилося загоєння зони хірургічного втручання і знизився набряк в порівнянні з контрольною групою.

В іншій роботі, проведеної Кампанха (Campanha) зі співавторами [57], досліджували здатність фотобіомодуляції (світлотерапії, низькоінтенсивної лазерної терапії) покращувати стабільність імплантату. У цьому дослідженні імплантати були вставлені в кістку 30 кроликів, і низькоінтенсивна лазерна терапія була застосована у 15 з них. Випромінювання напівпровідникового лазера (GaAlAs) з довжиною хвилі 830 нм використовувалося для обробки чотирьох точок навколо імплантату. Щільність енергії становила 21,5 Дж/см² на точку, час впливу — 51 секунда. Опромінення про-

водили семикратно через кожні 48 годин. Тварин виводили з експерименту на 15, 30 і 45 день. Кістку витягували і вставляли в блок акрилової смоли, а значення крутного моменту (RTVs) імплантату визначали за допомогою цифрового вимірювача крутного моменту. RTV — це сила, необхідна для руйнування з'єднання кісткового імплантату. Автори спостерігали статистично значуще збільшення RTV оброблених лазерним випромінюванням ділянок на 15-й день ($P < 0,013$) і 30-й день ($P < 0,030$), але не на 45-й день ($P < 0,215$), у порівнянні з контрольними.

Наведені дослідження, що були проведені на кроликах, продемонстрували покращення показників імплантування після лазерного опромінення. Існувало зниження набряку і поліпшення остеоінтеграції імплантату в кістки. Ці дослідження надають підтвердуючі докази ефективного застосування лазерного випромінювання малої потужності для поліпшення якості імплантування, стабільності і довгострокового успіху. Проте, довжина хвилі, доза, кількість процедур і тривалість лазерного лікування істотно розрізняються між цими дослідженнями, що вказує на безумовну необхідність стандартизації найбільш ефективних параметрів лікування для отримання оптимального терапевтичного результату.

Малуф (Maluf) зі співавторами [58] оцінили механічну стабільність кісткового імплантату після обробки низькоінтенсивним лазерним випромінюванням експериментальних тварин (мишей). Імплантат встановлювали в одну з великогомілкових кісток у кожній з 24 мишей. Випромінювання напівпровідникового лазера (GaAlAs) з довжиною хвилі 795 нм використовувалося для обробки чотирьох областей навколо імплантату з щільністю енергії 8 Дж/см² на кожну зону. В цілому проведено шість сеансів опромінення через кожні 48 годин. І контрольну, і опромінену групи виводили з експерименту на 14-й день, а кістки з імплантатами витягували, фіксували і обробляли для відділення твердих тканин. Крутий момент, необхідний для ослаблення імплантату, визначали за допомогою цифрового вимірювача крутного моменту. Результати цього дослідження показали, що у тварин, оброблених лазерним випромінюванням, були більш високі значення зняття моменту, ніж у контрольних ($P < 0,01$). Виходячи з цього, автори дійшли висновку, що після терапії низькоінтенсивним лазерним випромінюванням спостерігається значне збільшення інтеграції імплантатів в кістки, що вказує на те, що фотобіомодуляція покращує відновлення кістки і остеоінтеграцію.

Фотобіомодуляція не тільки покращує стабільність імплантату, але також покращує загоєння навколо хірургічної ділянки за рахунок збільшення синтезу АТФ і ангіогенезу, зменшення запалення і збільшення проліферації остеобластів [59; 56; 57].

В роботах [60] було показано, що у хворих з одним з найбільш важких ускладнень цукрового діабету — синдромом діабетичної стопи, при адекватній стартовій антибактеріальній терапії у поєднанні з фізичними методами лікування: VAS-терапія, фототерапія і фотодинамічна терапія; загоєння ран відбувається більш якісно і в короткі терміни. У більш ранні терміни спостерігалось поліпшення характеристик загоєння ран, що створювало сприятливі умови для закриття дефектів. При цьому, стимуляція апоптозу фібробластів призводила до формування «м'якого» рубця, що особливо важливо при локалізації ушкоджень у зоні суглобів.

Дану технологію ефективного комплексного лікування дефектів тканин і порушення процесу регенерації тепер цілком можна перенести і на операційні втручання, коли дефекти, наприклад, шкірних покривів відновлюють, покривають імплантатами шкіри.

Також було показано [61], що застосування фототерапії та фотодинамічної терапії для лікування постраждалого з мінно-вибуховими та осколковими пораненнями кінцівок та ушкодженнями магістральних судин дозволили домогтися скорочення термінів очищення ран за рахунок вираженої антибактеріальної дії, протинабрякового і протизапального ефектів опромінення. Відновлення кровотоку за допомогою фототерапії дозволяє прискорити темпи загоєння ран завдяки поліпшенню мікроциркуляції в пошкодженій кінцівці, що особливо важливо при пошкодженні магістральних артерій і розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому.

Використання в комплексному лікуванні фототерапії дозволяє формувати більш м'який рубець за рахунок стимуляції вироблення білків-інгібіторів металопротеїназ, які запобігають надмірній деструкції, а також проліферації сполучнотканинних клітин.

Використання світла різних ділянок спектра дозволяє відновити іннервацію в зоні пошкодження, суттєво підвищити мікроциркуляцію крові та лімфи, забезпечує прискорення васкуляризації та стимулює проникнення аутогенних стовбурових клітин до імплантату, нормалізує роботу імунної, ендокринної та центральної нервової систем.

З вище сказаного можна зробити висновок про значну перспективність використання низькоінтенсивного ЕМВОДС для покращення процесів регенерації, підготовки імплантаційного ложа та при купіруванні постімплантаційних синдромів.

Позитивна дія світла може бути посилена за рахунок використання режиму біоуправління при опроміненні зони пошкодження тканин, а також за рахунок доповнення лікування ускладнень у формі виразок методом антибактеріальної фотодинамічної терапії.

Це дозволяє вважати перспективним запропоноване авторами поєднання використання бі-

осумісних імплантатів та низькоінтенсивного ЕМВОДС для суттєвого покращення процесів регенерації кісткової тканини та шкіри при використанні імплантатів, а також прискорення процесу реабілітації пацієнтів після імплантації.

Продовження досліджень дозволить розробити інноваційні технології виготовлення біосумісних імплантатів на основі природних матеріалів (хітозан, біоміметичний гідроксиапатит) та методичні рекомендації їх клінічного застосування з використанням низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону спектра.

Література

1. Ардашев, И. Л., Подорожная, В. Т., Кирилова, И. А., Черницов, С. В., Афонин, Е. А., & Герасимов, С. О. (2008). Передний спондилодез в эксперименте. *Хирургия позвоночника*, (1), 66–73.
2. Denner, K., von Versen, R. (1991). *Habilitationschrift Med. Fakultat der Humboldt-Universität. Berlin.*
3. Гринь, В.К., Оксимец, В.М., Климовицкий, В.Г., Попандопуло, А.Г., Зубов, Д.А., Гребенюк, А.М., Оксимец, В.В. (2003). Клинические возможности клеточно-тканевых технологий при нарушениях репаративного остеогенеза. *“Журнал НАМН України”*, Т. 19, № 3. — С. 331-338.
4. Porter, J. R., Ruckh, T. T., & Popat, K. C. (2009). Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnology progress*, 25(6), 1539-1560. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.246>
5. Имамалиев, А.С., Хабижанов, Б., Жуковский, И.Я. (1974). Костная ксенопластика. *Медицина*, 1974-2216.
6. Oklund, S. A., Prolo, D. J., Gutierrez, R. V., & King, S. E. (1986). Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts, and allografts in canine skull defects. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 269–291. <https://doi.org/10.1097/00003086-198604000-00034>
7. Serra, T., Planell, J. A., & Navarro, M. (2013). High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomaterialia*, 9(3), 5521–5530. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.041>
8. Billiet, T., Vandenhaute, M., Schelfhout, J., Van Vlierberghe, S., & Dubruel, P. (2012). A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomaterials*, 33(26), 6020-6041. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.050>
9. Butscher, A., Bohner, M., Roth, C., Ernstberger, A., Heuberger, R., Doebelin, N., ... & Müller, R. (2012). Printability of calcium phosphate powders for three-dimensional printing of tissue engineering

- scaffolds. *Acta biomaterialia*, 8(1), 373-385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2011.08.027>
10. Chumnanklang, R., Panyathanmaporn, T., Sitthiseripratip, K., & Suwanprateeb, J. (2007). 3D printing of hydroxyapatite: effect of binder concentration in pre-coated particle on part strength. *Materials Science and Engineering: C*, 27(4), 914-921. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2006.11.004>
 11. Kumar, S., & Kruth, J. P. (2010). Composites by rapid prototyping technology. *Materials & Design*, 31(2), 850-856. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2009.07.045>
 12. Орловский, В.П., Ежова, М.А. Структурные превращения гидроксиапатита в температурном интервале 10-1500°C. (1990). *Журнал неорганической химии*, 35, 1337-1339.
 13. Tomford, W. W., Thongphasuk, J., Mankin, H. J., & Ferraro, M. J. (1990). Frozen musculoskeletal allografts. A study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 72(8), 1137-43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2398083>
 14. Tomford, W. W. (1995). Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 77(11), 1742-1754.
 15. Simonian, P. T., Gilbert, M., & Trumble, T. E. (1995). Incidence of hepatitis C in patients requiring orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 77(6), 971-974.
 16. Sutherland, A. G., Raafat, A., Yates, P., & Hutchison, J. D. (1997). Infection associated with the use of allograft bone from the North East Scotland Bone Bank. *Journal of Hospital Infection*, 35(3), 215-222. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(97\)90209-7](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(97)90209-7)
 17. Bettin, D., Harms, C., Polster, J., & Niemeyer, T. (1998). High incidence of pathogenic microorganisms in bone allografts explanted in the morgue. *Acta Orthopaedica*, 69(3), 311-314. <https://doi.org/10.3109/17453679809000937>
 18. Joyce, M.J. Regulation of tissue banking in the United States. (1999). *Mat. 2 World Congress on Tissue Banking «Allograft against disability»*, 7-8.
 19. Ehrler, D. M., & Vaccaro, A. R. (2000). The Use of Allograft Bone in Lumbar Spine Surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 371, 38-45. <https://doi.org/10.1097/00003086-200002000-00005>
 20. Fomichev, N. G., Sizikov, M. Y., Korochkin, S. B., Kirilova, I. A., & Podorozhnaya, V. T. (2003). First experience in application of deproteinized bone grafts in traumatology and orthopaedics 12th International Congress of the European Association of Tissue Banking. Brugge, Belgium, 50.
 21. Senn, N. (1889). On the healing of septic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. 22.
 22. Urist, M. R., & Iwata, H. (1973). Preservation and biodegradation of the morphogenetic property of bone matrix. *Journal of Theoretical Biology*, 38(1), 155-167. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90231-2](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90231-2)
 23. Boyan, B. D., Lohmann, C. H., Somers, A., Niederauer, G. G., Wozney, J. M., Dean, D. D., ... Schwartz, Z. (1999). Potential of porous poly-D,L-lactide-co-glycolide particles as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 during osteoinduction in vivo. *Journal of Biomedical Materials Research*, 46(1), 51-59. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199907\)46:1<51::AID-JBM6>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199907)46:1<51::AID-JBM6>3.0.CO;2-I)
 24. Савельев, В. И. (1996). Получение и сохранение деминерализованной костной ткани для клинического применения. Деминерализованные костные трансплантаты и их использование в восстановительной хирургии. СПб, 3-12.
 25. Urist, M. R., & Peltier, L. F. (2002). Bone: Formation by Autoinduction. *Clinical orthopaedics and related research*, 395, 4-10.
 26. Bostrom, M. P. G., Lane, J. M., Berberian, W. S., Missri, A. A. E., Tomin, E., Weiland, A., ... Rose, V. M. (1995). Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 13(3), 357-367. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1002/jor.1100130309>
 27. Ahrens, M., Ankenbauer, T., Schröder, D., Hollnagel, A., Mayer, H., & Gross, G. (1993). Expression of human bone morphogenetic proteins-2 or -4 in murine mesenchymal progenitor C3H10T1/2 cells induces differentiation into distinct mesenchymal cell lineages. *DNA and Cell Biology*, 12(10), 871-880. <https://doi.org/10.1089/dna.1993.12.871>
 28. Amédée, J., Bareille, R., Rouais, F., Cunningham, N., Reddi, H., & Harmand, M. F. (1995). Osteogenin (bone morphogenetic protein 3) inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoprogenitors in human bone marrow. *Differentiation*, 58(2), 157-164. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.1995.5820157.x>
 29. Solheim, E. (1998). Osteoinduction by demineralised bone. *International Orthopaedics*, 22(5), 335-342. <https://doi.org/10.1007/s002640050273>
 30. Reddi, A. H. (1985). Implant-stimulated interface reactions during collagenous bone matrix induced bone formation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 19(3), 233-239. <https://doi.org/10.1002/jbm.820190306>
 31. Reddi, A.H., Slavkin, H., Greulich, R.C. (1975). Collagenous bone matrix and gene expression in fibroblasts. Extracellular matrix influence on gene expression. Academic Press, 619-627.

32. Ramachandran, G. (Ed.). (2013). *Biochemistry of collagen*. Springer Science & Business Media.
33. Коробов А.М. Фототерапевтичні апарати Коробова А. – Коробова В. серії «Барва»: науково-популярне видання / А.М.Коробов, В.А.Коробов, Т.О.Лісна. – Х. : ХНУ імені В.Н.Каразіна, 2015 – 176 с.
34. Алексеева, Н. Т., Никитюк, Д. Б., & Глухов, А. А. (2012). Морфологическая оценка отдаленных результатов регенерации кожи в экспериментальных ранах после светотерапии. *Международный журнал экспериментального образования*, (5), 82–85.
35. Алексеева, Н. Т. (2014). Гистопланметрическая характеристика асептического раневого процесса при различных методах регионального воздействия. *Фундаментальные исследования*, 10(5), 817–821.
36. Глухов, А. А., Алексеева, Н. Т., & Остроушко, А. П. (2012). Морфологическая оценка эффективности применения светотерапии в лечении ран мягких тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, (2), 72–73.
37. Магомедов, А. Р., Стадников, А. А., Нузова, О. Б., & Прудников, А. В. (2012). Новый способ лечения гнойных ран. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 4(86), 205–209.
38. Набиуллин, Е. Р. (2010). Дифференцированная светотерапия в комплексном лечении больных с ранами мягких тканей. In «Научные технологии и материалы» (НТМ-2010): сб. тр. регион. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. Воронеж: ГОУВПО «Воронежский государственный технический университет», 112–114.
39. (2014) Применение лазеров в медицине и биологии. *Материалы XXXXI Международной научно-практической конференции*. Харьков, 165.
40. Гуляр, С. А. (2009). Современное состояние ПАЙЛЕР-светотерапии аппаратами Биоптрон. *Фотобиология и фотомедицина*, (4), 23–346. <http://zepter-ul.ru/info/veterinarybioptron.html>
41. Mester, E., Spiry, T., Szende, B., & Tota, J. G. (1971). Effect of laser rays on wound healing. *The American Journal of Surgery*, 122(4), 532–535. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90482-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(71)90482-X)
42. Mester, E., Korényi-Both, A., Spiry, T., & Tisza, S. (1975). The effect of laser irradiation on the regeneration of muscle fibers (preliminary report). *Zeitschrift Für Experimentelle Chirurgie*, 8(4), 258–62. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/1053185>
43. Mester, E., Mester, A. F., & Mester, A. (1985). The biomedical effects of laser application. *Lasers in Surgery in Medicine*, 5(1), 31–39.
44. Iadecola, C., Cho, S., Feuerstein, G. Z., & Hallenbeck, J. (2004). Cerebral Ischemia and Inflammation. In *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (pp. 883–893). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B0-44-306600-0/50052-3>
45. Клебанов, Г. И. (1999). Молекулярно-клеточные механизмы лазеротерапии. In *Межд. конгр. «Лазер и здоровье-99»*. М. (р. 451).
46. Клебанов, Г. И., Тесюлкин, Ю. О., & Бабенкова, И. В. (1997). Свободно-радикальные механизмы действия лазеротерапии. *Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий: сб. науч. тр. Казань*, 308–309.
47. Fankhauser, F. (1977). Die physikalischen und biologischen Wirkungen der Laserstrahlung. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 170, 219–227.
48. Agha-Hosseini, F., Moslemi, E., & Mirzaei-Dizgah, I. (2012). Comparative evaluation of low-level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(10), 1265–1269. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.001>
49. Freddo, A. L., Rodrigo, S. M., Massotti, F. P., Etges, A., & De Oliveira, M. G. (2009). Effect of low-level laser therapy after implantation of poly-L-lactic/polyglycolic acid in the femurs of rats. *Lasers in Medical Science*, 24(5), 721–728. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0627-2>
50. Karu, T. I. (1989). Photobiology of low-power laser effects. *Health Physics*, 56, 691–704. <https://doi.org/10.1097/00004032-198905000-00015>
51. Pinheiro, A. L. B., Marques, A. M. C., De Sousa, A. P. C., Acirole, J. M. S., & Soares, L. G. P. (2011). Advances and perspectives on tissue repair and healing. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1364, pp. 97–102). <https://doi.org/10.1063/1.3626917>
52. Tsai, S. R., Yin, R., Huang, Y. Y., Sheu, B. C., Lee, S. C., & Hamblin, M. R. (2015). Low-level light therapy potentiates NPe6-mediated photodynamic therapy in a human osteosarcoma cell line via increased ATP. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(1), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.10.009>
53. Scardina, G. A., Carini, F., Noto, F., & Messina, P. (2013). Microcirculation in the healing of surgical wounds in the oral cavity. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.008>
54. Schaffer, M., Bonel, H., Sroka, R., Schaffer, P. M., Busch, M., Reiser, M., & Dühmke, E. (2000). Effects of 780 nm diode laser irradiation on blood microcirculation: Preliminary findings on time-dependent T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*,

- 54(1), 55–60. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(99\)00155-4](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(99)00155-4)
55. Elieza Tang, Praveen Arany Photobiomodulation and implants: implications for dentistry *J Periodontal Implant Sci* 2013;43:262-268.
56. Guzzardella GA, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giardino R. Laser technology in orthopedics: preliminary study on low power laser therapy to improve the bone-biomaterial interface. *Int J Artif Organs* 2001;24:898-902.
57. Campanha BP, Gallina C, Geremia T, Loro RC, Valiati R, Hubler R, et al. Low-level laser therapy for implants with-out initial stability. *Photomed Laser Surg* 2010;28:365-9.
58. Maluf AP, Maluf RP, Brito Cda R, Franca FM, de Brito RB Jr. Mechanical evaluation of the influence of low-level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. *Lasers Med Sci* 2010;25:693-8.
59. Lopes CB, Pinheiro AL, Sathaiah S, Da Silva NS, Salgado MA. Infrared laser photobiomodulation (λ 830 nm) on bone tissue around dental implants: a Raman spectroscopy and scanning electronic microscopy study in rabbits. *Photomed Laser Surg* 2007;25:96-101.
60. Бойко, В. В., Иванова, Ю. В., Мушенко, Е. В., & Коробов, А. М. (2017). Комплексне лікування ускладнень хірургічної інфекції, що спричинено мультирезистентною мікробною флорою у хворих на синдром діабетичної стопи. *Фотобіологія та фотомедицина*, 13(1, 2), 51-59.
61. Иванова, Ю. В., Прасол, В. А., Мушенко, Е. В., & Климова, Е. М. (2017). Досвід використання фотодинамічної терапії у комплексі лікування постраждалих з мінно-вибуховими та осколковими пораненнями при інфекційних ускладненнях пошкоджень магістральних судин. *Фотобіологія та фотомедицина*, 13(1, 2), 60-71.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сербін Максим Євгенович — наук. співр. Науково-дослідної лабораторії квантової біології та квантової медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; тел./факс: +38 (057) 707-51-91, mob.: +38 (095) 202-53-73; e-mail: makserbin@gmail.com; kbkm@karazin.ua.

Тімченко Дмитро Сергійович — наук. співр. Науково-дослідної лабораторії квантової біології та квантової медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; тел./факс: +38 (057) 707-51-91, mob.: +38 (050) 011-11-30; e-mail: dimatimchenko2020@gmail.com; kbkm@karazin.ua.

Коробов Анатолій Михайлович — канд. фіз.-мат. наук, завідувач Науково-дослідної лабораторії квантової біології та квантової медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; тел./факс: +38 (057) 707-51-91, mob.: +38 (067) 731-14-31; e-mail: amkorobov@i.ua.

Лагута Тетяна Іванівна — студентка 6-го курсу Київського національного університету імені Тараса Шевченка, лаборант медичної компанії «ілау». Адреса: вул. Івана Крамського, 9, м. Київ, 03115, Україна; тел.: +38 (097) 379-20 28; e-mail: ceretern@gmail.com.

Шидловська Ольга Андріївна — біолог медичної компанії «ілау». Адреса: вул. Івана Крамського, 9, м. Київ, 03115, Україна; тел.: +38 (050) 416-18-46; e-mail: olgashydlovskaya@gmail.com.

М.Е. Сербин¹, Д.С. Тимченко¹, А.М. Коробов¹, Т.И. Лагута^{2,3}, О.А. Шидловская³

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

³Медицинская компания «ілау», г. Киев, Украина

БИОСОВМЕСТИМЫЕ ИМПЛАНТАТЫ И СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР)

Аннотация. При хирургическом лечении многих заболеваний достаточно часто возникает необходимость компенсации тканевых дефектов за счет привнесения извне материала, способного компенсировать такие нарушения целостности организма. На сегодняшний день наиболее изученными и часто применяемыми являются костные биоимплантаты в виде различных остеопластических материалов. Результат имплантации зависит не только от свойств имплантационных материалов, но и от подготовки организма реципиента (реципиентное ложе и иммунная система).

Целью данной работы было проведение анализа публикаций, посвященных разработке технологий изготовления биосовместимых имплантатов и средств повышения эффективности их использования.

В работе дано определение термина «биосовместимый имплантат», перечислены виды имплантатов (аутогенные, алогенные, ксеногенные, синтетические и биокомпозиты), сформулированы биологические и медицинские требования к их свойствам; приведено сравнение свойств имплантатов в зависимости от методов переработки костного материала в имплантат (девитализация, депротеинизация, деминерализация).

Авторы работы считают перспективным сочетание использования биосовместимых имплантатов и низкоинтенсивного электромагнитного излучения оптического диапазона спектра для существенного улучшения процессов регенерации костной ткани или кожи при использовании имплантатов, а также для решения комплекса проблем, обусловленных постимплантационным синдромом.

Ключевые слова: биосовместимые имплантаты, костные биоимплантаты, технологии изготовления, постимплантационный синдром, низкоинтенсивное электромагнитное излучение оптического диапазона спектра, обзор литературы.

M.E. Serbin¹, D.S. Timchenko¹, A.M. Korobov¹, T.I. Laguta^{2,3}, O.A. Shidlovska³

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Kharkiv, Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

³Medicine company «ilaya», Kyiv, Ukraine

BIOSTIMULATIVE IMPLANTS AND ENHANCEMENT DEVICES QUALITY OF THEIR USE (REVIEW)

Abstract. *In the surgical treatment of many diseases, it often happens that there is a need for compensating tissue defects by introducing from the outside a material that can compensate for such violations of the integrity of the body. To date, the most studied and commonly used are bone bioimplants in the form of various osteoplastic materials. The result of implantation depends not only on the properties of implantation materials, but also on the preparation of the recipient organism (recipient bed and immune system).*

The aim of this work was to conduct an analysis of publications devoted to the development of technologies for the manufacture of biocompatible implants and ways to increase the effectiveness of their use.

The definition of the term «biocompatible implant» is given in the work, the types of implants (autogenous, allogenic, xenogenic, synthetic and biocomposites) are listed; biological and medical requirements for their properties are formulated; Comparison of implant properties depending on methods of bone material processing into an implant (devitalization, deproteinization, demineralization) is given.

The authors consider the prospective combination of the use of biocompatible implants and low-intensity electromagnetic radiation of the optical spectrum range to significantly improve the processes of bone tissue or skin regeneration using implants, as well as to solve a complex of problems caused by the writing-implantation syndrome.

Key words: biocompatible implants, bone bioimplants, manufacturing techniques, post implantation syndrome, low-intensity electromagnetic radiation of the optical spectrum range, literature review.