

Дедух Н.В.¹, Макаров В.Б.², Павлов А.Д.³

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДЗ «Спеціалізована багатoproфільна лікарня № 1 МОЗ України», м. Дніпро, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Біоматеріал на основі полілактиду та його використання як кісткових імплантатів (аналітичний огляд літератури)

For cite: Bol', sustavy, pozvonočnik. 2019;9(1):28-35. doi: 10.22141/2224-1507.9.1.2019.163056

Резюме. У багатьох галузях медицини широке застосування отримали імплантати з різних синтетичних та природних біоматеріалів. Серед матеріалів, що частіше використовують для створення імплантатів, полілактид (PLA), особливістю якого є біодеградація в ділянках імплантації, остеоінтеграція, здатність індукувати процеси утворення кісткової тканини та висока біосумісність з організмом. **Мета огляду:** проаналізувати та узагальнити дані щодо перебудови в кістці біорезорбуючих біоматеріалів на основі полілактиду та визначити тенденції розвитку проблеми. В огляді літератури подано загальну характеристику та визначено історичні віхи розвитку проблеми та використання деградуючих полімерів у кістковій хірургії. Надані дані щодо факторів, що впливають на біодеградацію в кістках цього біоматеріалу, та визначено особливості його остеоінтеграції залежно від складу. Наведено дані щодо використання PLA та співполімерів у кістковій хірургії та регенераторній медицині. Важливим напрямком майбутніх досліджень буде розробка композитних біоматеріалів на основі PLA з бажаними якостями остеоінтеграції та керованою біодеградацією. Подано нові тенденції розвитку напрямку використання в кістковій хірургії імплантатів на основі композитних матеріалів, виготовлених на основі PLA, та новітні способи створення імплантатів та композитів із використанням 3D-принтера.

Ключові слова: полілактид; PLA; композитні матеріали; імплантати; біодеградація; кісткова хірургія

Вступ

У багатьох галузях медицини широке застосування отримали імплантати з різних синтетичних та природних біоматеріалів. Із кожним роком їх перелік розширюється у зв'язку зі створенням нових матеріалів та оптимізацією їх властивостей для конкретного застосування [17, 21, 25, 43, 46].

Відповідно до якостей матеріали розділяють на дві групи: біоінертні та ті, що біодеградують у ділянках імплантації. Біоінертні матеріали знайшли широке застосування в ортопедії та травматології [27]. Однак подальший розвиток досліджень спрямовано на матеріали, що біодеградують. Перевагою таких імплантатів є їх повна деградація, що позбавляє від додаткової операції щодо їх видалення, а в разі імплантації в кісткову тканину забезпечує стабільність фіксації на певний термін [33, 69, 70].

Розробка біоматеріалів з якостями біодеградації для фіксуєчих пристроїв або заповнення кісткових порожнин є складним завданням і потребує взаємодії між фахівцями, що створюють матеріали, та між

дослідниками в галузі медицини та біології. Вивчення реакцій організму на різні штучні матеріали має велике значення у зв'язку з розширенням спектра імплантатів, які розробляють для використання в кістковій хірургії та регенераторній медицині.

Відомо, що тканини людського організму мають властивості реагувати на введення в організм чужорідних матеріалів [16, 38]. У зв'язку з цим кожний новий біоматеріал або композити на основі відомих біоматеріалів проходять детальні експериментальні дослідження для визначення їх біосумісності й особливостей перебудови в ділянках імплантації.

Матеріалами з якостями біодеградації, котрі зазвичай використовують у кістковій хірургії, є полігліколід (PGA), полілактид (PLA, полімолочна кислота), полілактид та полігліколід (PLGA, співполімери різного співвідношення), полідіоксанон, пропілен, полісульфон та полікарбонат. Серед матеріалів, що частіше використовують для створення імплантатів, є PLA та PGA, особливістю яких є біодеградація в ділянках імплантації, остеоінтеграція,

здатність індукувати процеси утворення кісткової тканини та висока біосумісність із тканинами організму [36, 44, 46]. Крім того, із введенням у медичну практику 3D-принтера вони є ідеальними кандидатами для виготовлення друкованих імплантатів.

Мега огляд: проаналізувати та узагальнити дані щодо перебудови в кістці біорезорбуючих біоматеріалів на основі полілактиду та визначити тенденції розвитку проблеми.

Інформаційний пошук провели за допомогою електронних баз Google, Google Scholar, PubMed, Academic Resours Index, PИHЦ, використовуючи ключові слова: «полілактид», «полімолочна кислота», «композити», «біодеградація», «клінічне застосування», «експериментальні дослідження».

Загальна інформація щодо PLA

Полілактид є напівкристалічним полімером, синтезованим у реакції полімеризації або поліконденсації, із молекулярною масою від 180 000 до 530 000 і температурою плавлення приблизно 174 °С, температурою стекління 57 °С. У ділянках імплантації PLA деградує шляхом гідролізу. Залежно від конфігурації PLA може існувати у вигляді двох різних стереоізомерів — полі-L-лактиду (PLLA) та полі-D-лактиду (PDLA), які розрізняються властивостями: PLLA має повільну деградацію від 2 до 5 років, PDLA втрачає свою механічну міцність значно швидше [23]. Тому багато ортопедичних імплантатів виготовляють саме з PLLA [6].

Історичний аспект

Перше експериментальне дослідження на тваринах із використанням PLLA було опубліковано в 1966 році, в якому доведено біосумісність цього біоматеріалу, визначено відсутність токсичних якостей та його здатність поступово деградувати в ділянках імплантації [30]. При використанні пластин та гвинтів із PLLA для фіксації нижньої щелепи в собак було підтверджено відсутність значної побічної дії на тканини [29]. У 1971 р. було проведено клінічне дослідження при переломах нижньої щелепи в людини, в якому автори підтвердили можливість застосування цього біоматеріалу в клінічних умовах [10]. Однак широкого використання цей матеріал не отримав. За результатами аналізу перших клінічних випробувань імплантатів із PLA з 1990 до 1996 року було повідомлено, що серед побічних реакцій запалення та набряк у ділянці імплантації виявлено в 47 % пацієнтів [6]. Крім того, виникли деякі проблеми, пов'язані з використанням імплантатів із PLA, а саме швидка втрата стабільності імплантатів та їх переломи, недостатня жорсткість та міцність порівняно з металевими імплантатами [15].

Недоліком більшості біорезорбуючих композитів була їх низька остеоінтегративна активність. У деяких дослідженнях [4, 21, 47] визначено, що PLA має високий модуль пружності (3,5–3,8 ГПа) та міцність на розрив (48–110 МПа), однак йому притаманні

крихкість і низька жорсткість, що обмежує його застосування.

Прогрес у матеріалознавстві в разі створення імплантатів із стереоізомерів PLA, усунення негативних факторів матеріалу, розробка методів стерилізації змінили поведінку імплантатів, що знову привернуло увагу клініцистів [25]. Подальший інтерес до PLA був пов'язаний зі створенням співполімерів, композитів на його основі, вдосконаленням технології виготовлення, що призвело до поліпшення якостей біодеградації та механічних властивостей імплантатів.

Фактори, що впливають на біодеградацію імплантатів

Біодеградація — це процес, в якому полімер розкладається на воду та вуглекислий газ через дію біологічного середовища [21]. При повній біодеградації PLA повністю перетворюється на газоподібні продукти із заповненням кістковою тканиною ділянки розташування імплантату в кістці.

Механічні властивості, біологічна поведінка та механізми біодеградації неоднакові для різних композитів на основі PLA, що потребує їх подальшого дослідження та визначення оптимального застосування в кістковій хірургії. Матеріали, що біодеградують, повинні бути біосумісними, тобто не викликати запальної та імунної відповіді; продукти деградації не повинні бути токсичними для організму.

Швидкість біодеградації імплантатів залежить від їх розташування в ділянках скелета. Пристрої, які імплантують у місця з недостатньою васкуляризацією, можуть викликати негативну реакцію за рахунок накопичення кислих побічних продуктів, що несприятливо впливають на тканини. Крім того, імплантати в ділянках кістки з підвищеним навантаженням деградують значно швидше, ніж у ділянках без навантаження [39]. На результат деградації імплантату впливають якість кістки (компактна або губчаста), товщина шару м'яких тканин над імплантатом, стан судинного русла, тип остеогенезу (внутрішньокістковий або накістковий), а також індивідуальні особливості пацієнтів [2, 8]. Загальний час деградації імплантатів залежить від кількох факторів, а саме якості матеріалу (наприклад, гідрофільний або гідрофобний), його структури — кристалічність, вихідна молекулярна маса, співвідношення компонентів полімеру, а також від розміру та дизайну імплантату, технології його виготовлення та особливостей стерилізації [8, 9, 40, 50]. На сьогодні проводяться дослідження, спрямовані на зниження реакції імплантатів на чужорідне тіло, зменшення кристалічності полімеру та контролю рН в умовах його біодеградації.

Деградація імплантатів із PLA починається з того, що біологічні рідини проникають у щілини імплантату, що супроводжується розщепленням полімерних ланцюгів на дрібні фрагменти. Це призводить до зниження в'язкості та впливає на механічну міцність матеріалу. Крім того, в умовах тріщин та щілин його гідрофобна поверхня може сприяти запальній реак-

ції, а біодеградація викликає зниження адгезії й проліферації клітин на його поверхні [21]. Однак частота побічної реакції в ділянці імплантації PLA, створеного на основі сучасних технологій, низька, складає від 0 до 1 % [6]. Фактична втрата маси імплантату відбувається через розпад на молочну кислоту, виділення розчинених продуктів деградації шляхом фагоцитозу за допомогою макрофагів та остеокластів і, нарешті, через цикл Кребса до метаболічних кінцевих продуктів: двоокису вуглецю та води, які виділяються з організму через дихання та сечу [55, 57]. Тобто біодеградація полілактидів завершується утворенням метаболічних побічних нетоксичних для організму людини продуктів, що робить цей матеріал придатним для медичного застосування [51].

Композити на основі полілактиду

Якості PLA в кістковій хірургії обмежуються ділянками скелета, на які не очікується велике навантаження. З метою поліпшення міцнісних властивостей PLA, остеоінтеграції з кістковою тканиною, досягнення керованої деградації на його основі створюють різні композити.

Це передусім PLLA-PLDA, PLA-фосфати, PLA-гідроксилапатит, PLA-трикальційфосфат, PLA-хітозан та ін. [5, 13, 47, 52, 65]. Поліпшення механічних властивостей було досягнуто шляхом створення полімеру зі співвідношенням ізомерів PLLA:PLDA (85 : 15), а пластини, виготовлені з цього матеріалу, були використані в умовах фіксації переломів [20].

Для надання накістковим пластинам жорсткості та для підвищення механічних властивостей було створено композит на основі PLA з доданням трикальційфосфату [58]. Наприклад, введення біологічно активних добавок, таких як кальційфосфатні кераміки, може поліпшити його біологічні властивості, а також остеоінтеграцію, а в умовах біодеградації кальційфосфатні кераміки сприяють регенерації кістки. Для надання пластинам для остеогенезу міцнісних якостей використовують PLA в поєднанні з гідроксилапатитом (OSTEOTRANS MX®) [41].

Пластини та внутрішньокісткові імплантати, які були створені на основі PLLA, гідроксилапатиту та трикальційфосфату в співвідношенні 70 : 10 : 20, забезпечили високі остеоінтегративні та міцнісні якості біоматеріалу [42]. Створено композит на основі PLA з вуглецевими волокнами та гідроксилапатитом [41].

Для використання в умовах порушення якості кістки (остеопороз та остеопенія) в композит на основі PLA було включено апатит разом зі стронцієм [33].

Посилення остеоінтегративних властивостей матеріалів із PLA та їх репаративних властивостей досягають шляхом надання матеріалам пористої структурної будови з оптимальним розміром пор (приблизно 100–200 мкм), що створює умови для вrostання та функціональної перебудови в них кісткової тканини [35].

Імплантати з якість біодеградації у вигляді перфорованих пластин (виробництво Synthes (Швейцарія), PolyMax) були створені з використанням L- і DL-лактиду, синтезованих у співвідношенні 70 : 30 % із періодом резорбції протягом 12–24 місяців [35]. Це співвідношення, на думку виробників, є оптимальним для застосування.

Дотепер PLA та PLA-композити розглядають як найбільш перспективні біополімери, що використовують у кістковій хірургії [13]. PLA добре вивчено й доведено, що цей біоматеріал є безпечним у клінічній практиці, відповідає вимогам і, отже, привертає до себе велику увагу фахівців [59]. Пошук композитів із корисними властивостями на підставі PLA продовжується.

Інновації у виготовленні імплантатів із PLA і композитів

Великі сегментарні дефекти кісток, спричинені травмою, інфекцією, пухлинами кісток, становлять велику проблему для травматологів. Через те, що пацієнти мають індивідуальні та складні дефекти, матеріал та імплантати повинні відповідати цим потребам. Тому бажано, щоб навіть складні форми імплантатів могли бути легко виготовлені.

У 1986 році Charles Hull вперше запропонував тривимірний (3D) процес друку, сьогодні ця технологія розвивається досить швидко [54]. Використання 3D-принтера — це новий підхід для створення імплантатів різної форми та якості для тканин й органів. Введення в медичну практику 3D-принтерів дає можливість створення індивідуального імплантату для пацієнта, що точно за формою та об'ємом може замінити кістковий дефект у травмованій ділянці скелета. Однак разом із визначенням цього методу є ціла низка питань: вибір матеріалу для друку, дослідження можливостей використання в медицині нових розроблених композитів на підставі оцінки їх біосумісності, підбір матеріалу до певної ділянки імплантації залежно від навантаження та кровопостачання.

Надруковані на 3D-принтері кісткові імплантати з матеріалів, що біодеградує, мають декілька переваг, а саме необхідність відносно малоінвазивного втручання, відсутність повторного оперативного лікування для видалення імплантату, виготовлення індивідуальних конструкцій для конкретного пацієнта. Для 3D-друку використовують сучасні біоматеріали — керамічні, з різних полімерів, однак найчастіше — із PLA та PGA та композитів на їх основі [19], що відкриває нові перспективи в кістковій хірургії [37] та дає змогу виконувати операції, проведення яких раніше було неможливим. Друковані імплантати з PLA забезпечують механічну стабільність, мають високу біосумісність та остеокондуктивність [9].

Дослідження з перевіркою рівня забруднення ендотоксинами PLA, друкованого на 3D-принтері, продемонструвало низькі межові рівні, визначені FDA (Food and Drug Administration) [49].

Наведені дані розширюють можливості використання матеріалу з PLA, імплантати з якого можуть бути надруковані на 3D-принтері в разі проведення операцій на кістках. Ці імплантати використовують у кістковій хірургії та як підкладку у регенераторній медицині, зокрема, й для заміщення кісткових дефектів.

Однак необхідно враховувати, що PLA, виготовлені різними виробниками, можуть впливати на умови та якість друку, а також різним чином перебудовуються в кістковій тканині, що потребує додаткових експериментальних та клінічних досліджень [44].

Експериментальні дослідження PLA та PLA-композитів

Експериментальні дослідження в культурі клітин та на тваринах розширяють можливості у визначенні особливостей біоматеріалу відносно його біосумісності, остеоінтеграції, міцності та термінів деградації [18].

Використання PLA в регенераторній медицині. Цей біоматеріал продемонстрував великі можливості в тканинній інженерії, а саме як підкладка різної форми та об'єму для культивування клітин із подальшою імплантацією їх в органи та тканини [1, 64]. У культурі клітин підтверджено, що PLA має біосумісність, не викликає імунну відповідь, інтегрується з клітинами.

Було проведено дослідження щодо порівняння в умовах *in vitro* (культура клітин) адгезії та проліферації клітин залежно від використання різних підкладок, на яких культивували клітини [64]. Були взяті титанові диски, бо цей матеріал найчастіше використовують у кістковій хірургії, та полістерол. Найвищу життєздатність клітин було зафіксовано на PLA ($95,3 \pm 2,1$ %) порівняно з полістеролом ($91,7 \pm 2,7$ %). Проліферація клітин була найбільшою в групі з використанням дисків із полістеролу, однак порівняно з проліферацією клітин на титанових дисках була вища на зразках PLA. З використанням сканувального електронного мікроскопа показано однорідне покриття клітинами поверхні всіх досліджених зразків, однак щільність клітин була вища на PLA та титанових дисках.

У культурі клітин було проведено порівняльний аналіз використаних твердих та пористих дисків, виготовлених із PLA, вкритих або заповнених колагеном [49]. Зразки біоматеріалу були надруковані на 3D-принтері. Мікроскопічний аналіз показав, що клітини різних типів (остеобластоподібні клітини, остеобласти, фібробласти й ендотеліальні) ростуть, поширюються на території друкованих дисків із PLA та проліферують, тобто матеріал біосумісний та має високі адгезивні якості.

Одним із напрямків сучасних досліджень є модифікація поверхні імплантатів, а саме створення пористої структури. Пористий PLA, вкритий колагеном, сприяє адгезії та росту ендотеліальних клітин, індукує утворення судин у ділянках імплантації.

Комбінація надрукованої на 3D-принтері підкладки і PLA спільно з желатиновими гідрогелями показала, що стовбурові клітини людини, отримані з жирової тканини, можуть у разі культивування диференціюватися в остеогенному напрямку. На основі досліджень автори запропонували ці підкладки для використання в регенераторній медицині, а також для створення каркасів для заповнення кісткових порожнин й у регенерації кісток [62].

Експериментальні дослідження на тваринах. Досліджено в експерименті на щурах полілактид (Ingeo™ Biopolymer 4032D), що є продуктом полімеризації L- і D-форм лактиду (співвідношення від 24 : 1 до 32 : 1). Імплантати у вигляді гвинтів були створені за допомогою персонального 3D-принтера Ultimaker-3 (технологія друку методом наплавлення, товщина шару — 0,1–0,2 мм). Виготовлені гвинти з біополімеру імплантували в метафізарний та діафізарний дефекти стегнової кістки [14, 34]. Доведено, що цей матеріал є біосумісним, має високі остеоінтегративні якості, не викликає запалення в оточуючих м'яких тканинах та кістковому мозку, деструктивних змін кістки в ділянках імплантації. На кінцевий термін дослідження (270-та доба) імплантати з полілактиду зберігали форму, деградації біоматеріалу не встановлено, що дає змогу використовувати його довготривало.

В експерименті на тваринах в умовах фіксації перелому доведено, що пластинка з композиту L-лактиду, D-, L-лактиду, полігліколіду й триметиленкарбонату має високі якості: біосумісність, відсутність ділянок лізису кістки під пластинкою й відсутність негативного впливу на регенерацію [3]. В інших дослідженнях виявлено ангіогенну й остеогенну активність композитів на основі PLA [24, 67]. Таким чином, проведені експериментальні дослідження розширюють уявлення щодо взаємодії PLA та PLA-композитів із кістковою тканиною.

Використання імплантатів із полілактиду в клінічній практиці

Як гвинти та фіксаційні штифти, пластини та анкери, кейджи важливе місце посідають PLA та PLA-композити, які розчиняються в біологічній рідині, деградуєть [21, 25, 43, 46], а потім виводяться з організму без токсичної дії на органи та системи [21, 25, 53, 55, 63]. Імплантати, виготовлені з PLA, імплантують у разі переломів у кістки колінного, гомілковостопного та ліктьового суглобів, плечову кістку, в міжтеловий проміжок хребта, кістки ступні, зап'ястка, таза, кістки вилиць та нижньої щелепи, тобто полілактиди знайшли своє місце в ортопедії, травматології та щелепно-лицьовій хірургії [21, 25, 40, 63, 66].

Визначено, що фіксація переломів матеріалами, які біодеградують, є ефективною, як і використання традиційних засобів (металів), однак вони мають і переваги — не потребують видалення, можуть мати керовану біодеградацію. Якщо раніше PLA розглядали

як ідеальний біоматеріал для застосування в ділянках скелета, що не несуть навантаження [40], на сьогодні створення композитів на її основі дає можливість широко використовувати їх в кістковій хірургії.

Незважаючи на те, що в ортопедичній хірургії більше 30 років використовували полімери, які деградує, імпланти з них лише нещодавно почали застосовувати в разі операцій на хребті. Однак існує обмежений клінічний досвід із застосуванням PLA або PLA-композитів у хірургії хребта. Подані огляди літератури щодо використання в тварин та людини імплантів з якостями біодеградації в хірургії хребта [59, 60]. Дослідження на тваринах продемонстрували успішну резорбцію імплантів із часом, що супроводжувалася формуванням кісткового спондилодезу та деградацією кейджів у межтіловому проміжку хребта. Щодо досліджень у людини також доведено ефективність спондилодезу з використанням кейджів з якостями біодеградації. Відмічено безпечність та ефективність їх застосування. Позитивні результати були отримані з використанням кейджів із PLLA: PLDA у співвідношенні 70 : 30 (Hydrosorb, виробництва Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN). У 2002 році були наведені перші клінічні результати (60 пацієнтів) після проведення трансфорамінального міжтілового спондилодезу (TLIF) із використанням вертикальних циліндричних кейджів Hydrosorb із якостями біодеградації [30, 32]. Авторами не було відмічено ускладнень за терміном спостереження 4,7 міс. За оцінкою результатів через 12–18 міс., у хворих після проведення TLIF із використанням кейджів із рекомбінантним кістковим морфогенетичним білком (rhBMP2) висота міжтілового проміжку залишалася стабільною, спондилодез був досягнутий у 87 % пацієнтів за даними рентгенологічного дослідження та у 97 % — за даними комп'ютерної томографії [28]. Авторами не визначили інфікування або ускладнень, пов'язаних із кейджами.

В іншому дослідженні у разі використання аналогічних кейджів у проведенні TLIF спондилодез був досягнутий у 96,8 % (30 з 31) пацієнтів після спостереження в середньому 18,4 міс. [10]. Однак у поданих роботах інформації щодо особливостей деградації кейджів не наведено.

Разом із позитивними результатами спондилодезу з використанням кейджів, що біодеградує, є дослідження, в якому проведено порівняльний аналіз кейджів на основі PLLA : PLDA у співвідношенні 70 : 30 із кейджами, виготовленими із вуглецевого волокна [56]. У цьому дослідженні авторами показано збільшення частоти незрощень (18,2 %) та післяопераційної міграції кейджів (18,2 %) у пацієнтів після TLIF.

Загалом дослідження технологій із використанням кейджів потребує тривалих періодів спостереження з відповідними групами контрольних пацієнтів.

Таким чином, на підставі аналізу наукових літературних джерел визначено, що результати експериментальних досліджень та клінічного використання

PLA вказують на перспективність подальшого вивчення особливостей та різних модифікацій цього біоматеріалу. Властивості полімерних матеріалів, навіть якщо вони зроблені з однорідних компонентів сировини, залежать від виробничих процесів (наприклад, температури обробки, методу виготовлення та стерилізації тощо). Це забезпечує можливість розробки матеріалів та імплантів із бажаними властивостями, тобто продукти, виготовлені з однієї сировини з використанням різних технологій, можуть мати неоднакові властивості, такі як різну міцність та терміни біодеградації. Тому порівняння даних або висновки щодо властивостей біоматеріалу не можуть просто базуватись на результатах випробувань, отриманих у разі дослідження інших продуктів, виготовлених з однієї сировини, якщо детальні методи обробки та інші параметри невідомі. Важливим напрямком досліджень є розробка та дослідження композитних біоматеріалів, що дає змогу створити імпланти з бажаними якостями — остеоінтеграції та керованої біодеградації. Безумовно, значний прогрес у виготовленні імплантів досягнуто з використанням 3D-принтера. Цей новий напрямок в імплантології дає змогу вдосконалити підходи в створенні сучасних імплантів та їх використання в клінічних умовах.

Конфлікт інтересів. Авторами заявляється про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Alsaheb R A., Aladdin A, Othman N Z, et al. Recent applications of polylactic acid in pharmaceutical and medical industries. *J Chem Pharm Res.* 2015;7(12):51-63. doi: 10.1023/B:ABME.0000007802.59936.fc.
2. Ambrose CG, Clanton TO. Bioabsorbable implants: review of clinical experience in orthopedic surgery. *Ann Biomed Eng.* 2004 Jan;32(1):171-7.
3. Atali O, Gocmen G, AktopS, Ak E, Basa S, Cetinel S. Bone healing after biodegradable mini-plate fixation. *Acta Cir Bras.* 2016 Jun;31(6):364-70. doi: 10.1590/S0102-865020160060000001.
4. Balakrishnana H, Hassana A, Wahita MU, Yussufa AA, Razakb SBA. Novel toughened polylactic acid nanocomposite: Mechanical, thermal and morphological properties. *Mater Des.* 2010;31(7):3289-3298. doi: 10.1016/j.matdes.2010.02.008.
5. Bleach NC, Nazhat SN, Tanner KE, Kellomäki M, Törmälä P. Effect of filler content on mechanical and dynamic mechanical properties of particulate biphasic calcium phosphate-poly lactide composites. *Biomaterials.* 2002 Apr;23(7):1579-85. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00283-6.
6. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Materials Today.* 2010;13(1-2):24-30. doi: 10.1016/S1369-7021(10)70014-6.
7. Böstman OM, Pihlajamäki HK. Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Feb;(371):216-27.

8. Böstman OM, Pihlajamäki HK. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials*. 2000 Dec;21(24):2615-21. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00129-0.
9. Chou YC, Lee D, Chang TM, et al. Development of a three-dimensional (3D) printed biodegradable cage to convert morselized corticocancellous bone chips into a structured cortical bone graft. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 20;17(4). pii: E595. doi: 10.3390/ijms17040595.
10. Coe JD. Instrumented transforaminal lumbar interbody fusion with bioabsorbable polymer implants and iliac crest autograft. *Neurosurg Focus*. 2004 Mar 15;16(3):E11. doi: 10.3171/foc.2004.16.3.12.
11. Cutright DE, Hunsuck EE, Beasley JD. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid. *J Oral Surg*. 1971 Jun;29(6):393-7.
12. Danoux CB, Barbieri D, Yuan H, de Bruijn JD, van Blitterswijk CA, Habibovic P. In vitro and in vivo bioactivity assessment of a polylactic acid/hydroxyapatite composite for bone regeneration. *Biomater*. 2014;4:e27664. doi: 10.4161/biom.27664.
13. Davachi SM, Kaffashi B. Polylactic Acid in Medicine. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2015;54(9):944-967. doi: 10.1080/03602559.2014.979507.
14. Dedukh NV, Nikolchenko OA, Makarov VB. Restructuring of bone around polylactide acid implanted into defect of diaphysis. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2018;(142):275-279. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-142-275-279. (in Ukrainian).
15. Dhillon M S, Lokesh A V. Bioabsorbable implants in orthopaedics. *Indian J Orthop*. 2006;40(4):205-209.
16. Dolzhikov AA, Kolpakov AY, Yarosh AL, Molchanova AS, Dolzhikova IN. Giant foreign body cells and tissue reactions on the surface of implants. *Kursk scientific and practical bulletin Man and his health*. 2017;(3):86-94. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/15. (in Russian).
17. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. One substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng*. 2018 Jun 4;9:2041731418776819. doi: 10.1177/2041731418776819.
18. Freire AR, Rossi AC, Queiroz TP, et al. Histometric analysis of bone repair in bone-implant interface using a polylactic/polyglycolic acid copolymer associated with implants in rabbit tibia. *J Oral Implantol*. 2012 Sep;38 Spec No:449-57. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00102.
19. Habibovic P1, Gbureck U, Doillon CJ, Bassett DC, van Blitterswijk CA, Barralet JE. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials*. 2008 Mar;29(7):944-53. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.10.023.
20. Haers PE, Suuronen R, Lindqvist C, Sailer H. Biodegradable polylactide plates and screws in orthognathic surgery: Technical note. *J Craniomaxillofac Surg*. 1998 Apr;26(2):87-91. doi: 10.1016/S1010-5182(98)80045-0.
21. Hamad K, Kaseem M, Yang HW, Deri F, Ko YG. Properties and medical applications of polylactic acid: A review. *eXPRESS Polymer Letters*. 2015;9(5):435-455. doi: 10.3144/expresspolymlett.2015.42.
22. Jones N. Science in three dimensions: the print revolution. *Nature*. 2012 Jul 4;487(7405):22-3. doi: 10.1038/487022a.
23. Joukainen A, Pihlajamaki H, Makela EA, et al. Strength retention of self-reinforced drawn poly-L/DL-lactide 70/30 (SR-PLA70) rods and fixation properties of distal femoral osteotomies with these rods: An experimental study on rats. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2000;11(12):1411-28. doi: 10.1163/156856200744318.
24. Kao CT, Lin CC, Chen YW, Yeh CH, Fang HY, Shie MY. Poly(dopamine) coating of 3D printed poly(lactic acid) scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C*. 2015;56:165-173. doi: 10.1016/j.msec.2015.06.028.
25. Hamad K, Kaseem M, Yang HW, Deri F, Ko YG. Properties and medical applications of polylactic acid: A review. *eXPRESS Polymer Letters*. 2015;9(5):435-455. doi: 10.3144/expresspolymlett.2015.42.
26. Kontakis GM, Pagkalos JE, Tosounidis TI, Melissas J, Katonis P. Bioabsorbable materials in orthopaedics. *Acta Orthop Belg*. 2007 Apr;73(2):159-69.
27. Korzh NA, Malyshkina SV, Dedukh NV, Timchenko IB. Biomaterials in Orthopedics and Traumatology - the role of AA Korzh in the development of problem. In: Goridova LD, editor. *Nasledie [The Heritage]*. Ukraine: Kharkov; 2014. 35-49 pp. (in Russian).
28. Kuklo TR, Rosner MK, Polly DW Jr. Computerized tomography evaluation of a resorbable implant after transforaminal lumbar interbody fusion. *Neurosurg Focus*. 2004;16(3):E10. doi: 10.3171/foc.2004.16.3.11.
29. Kulkarni RK, Moore EG, Hegyeli AF, Leonard F. Biodegradable poly(lactic acid) polymers. *J Biomed Mater Res*. 1971 May;5(3):169-81. doi: 10.1002/jbm.820050305.
30. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg*. 1966 Nov;93(5):839-43.
31. Lowe TG, Coe JD. Bioresorbable polymer implants in the unilateral transforaminal lumbar interbody fusion procedure. *Orthopedics*. 2002 Oct;25(10 Suppl):s1179-83; discussion s1183.
32. Lowe TG, Tahernia AD. Unilateral transforaminal posterior lumbar interbody fusion. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Jan;(394):64-72. doi: 10.1097/00003086-200201000-00008.
33. Luo X, Barbieri D, Duan R, Yuan H, Bruijn JD. Strontium-containing apatite/polylactide composites enhance bone formation in osteopenic rabbits. *Acta Biomater*. 2015 Oct;26:331-7. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.044.
34. Makarov VB, Dedukh NV, Nikolchenko OA. Osteoreparation around the polylactide, implanted into the metadiaphys defect of the femur (experimental study). *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2018;(611):102-107. doi: 10/15674/0030-598720182102-107. (in Ukrainian).
35. Makeev VF, Cherpak MO. Application of polymer osteoplastic materials in dentistry. *Ukrainian Dental Almanac* 2013;(1):116-119. (In Russian).

36. Malyshkina SV, Dedukh NV. Medical-biological studies of artificial biomaterials for orthopaedics and traumatology. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2010;(2):93-100. doi: 10.15674/0030-59872010293-100. (in Ukrainian).
37. Mamuladze TZ, Bazlov VA, Pavlov VV, Sadovoy MA. Use of modern synthetic materials at replacement of bone defects with method of individual planimetric plasticity. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;(11-3):451-455. (In Russian).
38. Mayborodin IV, Toder MS, Shevela AI, et al. The morphological results of metallic implant introduction with various character of the surface in rabbit bone tissue. *Fundamental research*. 2014;(7-1):114-118. (In Russian).
39. Mezentsev VO. Differentiated application of varieties of calcium-phosphate ceramics for plastic cavity bone defects. *Diss cand sci*. 2007. 20 p. (In Ukraine).
40. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 2000;21(23):2335-2346. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00101-0.
41. Morawska-Chochól A, Jaworska J, et al. Degradation of poly(lactide-co-glycolide) and its composites with carbon fibres and hydroxyapatite in rabbit femoral bone. *Polym Deg Stab*. 2011;96(4):719-726. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2011.01.005.
42. Pavlov OD, Pastuk VV, Dedukh NV. Reaction of connective tissue on composite poly (l-lactic) acid, hydroxyapatite and tricalcium phosphate. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2017;3(4):185-189. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-185-189. (In Ukraine).
43. Pawara RP, Tekalea SU, Shisodia SU, Totrea JT, Dombb AJ. *Biomedical Applications of Poly(Lactic Acid)*. *Recent Patents on Regenerative Medicine*. 2014;4(1):40-51. doi: 10.2174/2210296504666140402235024
44. Pérez M, Medina-Sánchez G, García-Collado A, Gupta M, Carou D. Surface Quality Enhancement of Fused Deposition Modeling (FDM) Printed Samples Based on the Selection of Critical Printing Parameters. *Materials (Basel)*. 2018 Aug 8;11(8). pii: E1382. doi: 10.3390/ma11081382.
45. Pina S, Ferreira JMF. *Bioresorbable Plates and Screws for Clinical Applications: A Review*. *Journal of Healthcare Engineering*. 2012;3(2):243-260. doi: 10.1260/2040-2295.3.2.243.
46. Radchenko VA, Dedukh NV, Malyshkina S, Bengus LM. *Bioresorbable polymers in orthopedics and traumatology*. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2006;(3):116-124. (In Russian).
47. Rasal RM, Janorkar AV, Hirt DE. Poly(lactic acid) modifications. *Prog Polym Sci*. 2010;35(3):338-356 doi: 10.1016/j.progpolymsci.2009.12.003.
48. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. *Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering*. *Biomaterials*. 2006 Jun;27(18):3413-31. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.039.
49. Ritz U, Gerke R, Götz H, Stein S, Rommens PM. *A New Bone Substitute Developed from 3D-Prints of Polylactide (PLA) Loaded with Collagen I: An In Vitro Study*. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 29;18(12). pii: E2569. doi: 10.3390/ijms18122569.
50. Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, et al. *Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology*. *Biomaterials*. 2000 Dec;21(24):2607-13.
51. Santoro M, Shah SR, Walker JL, Mikos AG. *Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Dec 15;107:206-212. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.019.
52. Scaffaro R, Lopresti F, Botta L, Maio A. *Mechanical behavior of polylactic acid/polycaprolactone porous layered functional composites*. *Composites Part B: Eng*. 2016;98(1):70-77. doi: 10.1016/j.compositesb.2016.05.023.
53. Schaschke C, Audic, JL. *Editorial: biodegradable materials*. *Int J Mol Sci*. 2014 Nov 21;15(11):21468-75. doi: 10.3390/ijms151121468.
54. *Science and society. Experts warn against bans on 3D printing*. *Science*. 2013 Oct 25;342(6157):439.
55. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. *Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications*. *Materials (Basel)*. 2015 Aug 31;8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273.
56. Smith AJ, Arginteanu M, Moore F, Steinberger A, Camins M. *Increased incidence of cage migration and non-union in instrumented transforaminal lumbar interbody fusion with bioabsorbable cages*. *J Neurosurg Spine*. 2010 Sep;13(3):388-93. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09587.
57. Steffi C, Shi Z, Kong CH, Wang W. *Modulation of Osteoclast Interactions with Orthopaedic Biomaterials*. *J Funct Biomater*. 2018 Feb 26;9(1). pii: E18. doi: 10.3390/jfb9010018.
58. Szaraniec B. *Durability of Biodegradable Internal Fixation Plates*. *Materials Science*. 2013;730-732:15-19. doi: 10.4028/www.scientific.net/MSF.730-732.15.
59. Torres-Hernández YG, Ortega-Díaz GM, Téllez-Jurado L, et al. *Biological Compatibility of a Polylactic Acid Composite Reinforced with Natural Chitosan Obtained from Shrimp Waste*. *Materials (Basel)*. 2018 Aug 18;11(8). pii: E1465. doi: 10.3390/ma11081465.
60. Vaccaro A, Madigan L. *Spinal applications of bioabsorbable implants*. *J Neurosurg*. 2002 Nov;97(4 Suppl):407-12. doi: 10.3171/spi.2002.97.4.0407.
61. Vaccaro A, Singh K, Haid R, et al. *The use of bioabsorbable implants in the spine*. *Spine J*. 2003 May-Jun;3(3):227-37.
62. Vatchha SP, Kohli A, Tripathi SK, Nanda SN, Pradhan P, Shiraz SM. *Biodegradable Implants in Orthopaedics*. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2015;1(1):3-8.
63. Wuisman, PI, Smit TH. *Bioresorbable polymers: Heading for a new generation of spinal cages*. *Eur Spine J*. 2006 Feb;15(2):133-48. doi: 10.1007/s00586-005-1003-6.
64. Wurm MC, Möst T, Bergauer B, et al. *In vitro evaluation of Polylactic acid (PLA) manufactured by fused deposition modeling*. *J Biol Eng*. 2017 Sep 12;11:29. doi: 10.1186/s13036-017-0073-4.

65. Xiao L, Wang B, Yang G, Gauthier M. Poly(Lactic Acid)-Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications. In: Ghista DN, editor. Biomedical Science, Engineering and Technology. Intech Open; 2012. 247-282 pp. doi: 10.5772/23927.

66. Xu H, Han D, Dong JS, et al. Rapid prototyped PGA/PLA scaffolds in the reconstruction of mandibular condyle bone defects. *Int J Med Robot.* 2010 Mar;6(1):66-72. doi: 10.1002/rcs.290.

67. Yeh CH, Chen YW, Shie MY, Fang HY. Poly(Dopamine)-Assisted Immobilization of Xu Duan on 3D Printed Poly(Lactic Acid) Scaffolds to Up-Regulate Osteogenic and Angiogenic Markers of Bone Marrow Stem Cells. *Materials (Basel).* 2015 Jul 14;8(7):4299-4315. doi: 10.3390/ma8074299.

68. Yin X, Jiang L, Yang J, Cao L, Dong J. Application of biodegradable 3D-printed cage for cervical dis-

eases via anterior cervical discectomy and fusion (ACDF): An in vitro biomechanical study. *Biotechnol Lett.* 2017 Sep;39(9):1433-1439. doi: 10.1007/s10529-017-2367-5.

69. Zeng RC, Cui LY, Jiang K, Liu R, Zhao BD, Zheng YF. In vitro corrosion and cytocompatibility of a microarc oxidation coating and poly(L-lactic acid) composite coating on Mg-1Li-1Ca alloy for orthopedic implants. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016 Apr 20;8(15):10014-28. doi: 10.1021/acsami.6b00527.

70. Zhao MD, Björninen M, Cao L, et al. Polypyrrole coating on poly-(lactide/glycolide)- β -tricalcium phosphate screws enhances new bone formation in rabbits. *Biomed Mater.* 2015 Nov 27;10(6):065016. doi: 10.1088/1748-6041/10/6/065016.

Отримано 15.01.2019 ■

Дедух Н.В.¹, Макаров В.Б.², Павлов А.Д.³

¹ГУ «Институт геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна

²ГУ «Спеціалізована багатопрофільна лікарня № 1 МЗ України», г. Дніпро, Україна

³Харківська медична академія післядипломного освіти, г. Харків, Україна

Биоматериал на основе полилактида и его использование в качестве костных имплантатов (аналитический обзор литературы)

Резюме. Во многих областях медицины широкое применение получили имплантаты из различных синтетических и природных биоматериалов. Среди материалов, которые наиболее часто используют для создания имплантатов, полилактид (PLA), особенностью которого являются биodeградация в участках имплантации, остеоинтеграция, способность индуцировать процессы образования костной ткани и высокая биосовместимость с организмом. **Цель обзора:** проанализировать и обобщить данные о перестройке в кости биорезорбирующихся биоматериалов на основе полилактида и определить тенденции развития проблемы. В обзоре литературы представлена общая характеристика и определены исторические вехи развития проблемы и использования деградирующих полимеров в костной хирургии. Представлены данные от-

носительно факторов, влияющих на биodeградацию в костях этого биоматериала, и определены особенности его остеоинтеграции в зависимости от состава. Приведены данные по использованию PLA и сополимеров в костной хирургии и регенераторной медицине. Важным направлением будущих исследований будет разработка композитных биоматериалов на основе PLA с желаемыми качествами остеоинтеграции и управляемой биodeградацией. Представлены новые тенденции развития направления использования в костной хирургии имплантатов на основе композитных материалов, изготовленных из PLA, и новые способы создания имплантатов с использованием 3D-принтера.

Ключевые слова: полилактид; PLA; композитные материалы; имплантаты; биodeградация; костная хирургия

N.V. Dedukh¹, V.B. Makarov², A.D. Pavlov³

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²SI "Specialized Multidisciplinary Hospital 1 of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Poly(lactide)-based biomaterial and its use as bone implants (analytical literature review)

Abstract. In many areas of medicine, implants from various synthetic and natural biomaterials are widely used. One of the materials that are most often used to create implants is polylactide (PLA), a feature of which is biodegradation in implantation sites, osseointegration, the ability to induce bone formation and high biocompatibility with the body. Aim of the review is to analyze and summarize data on the rearrangement in the bone of biodegradable biomaterials based on polylactide and to identify trends in the development of the problem. The review of the literature presents a general description of PLA and identifies historical milestones in the development of the problem and the use of biodegradable polymers in bone surgery. The da-

ta on the factors affecting the biodegradation of this biomaterial in the bones are presented and the peculiarities of its osseointegration are determined depending on composition. The data on the use of PLA and copolymers in bone surgery and regenerative medicine are given. An important direction for future researches will be the development of composite biomaterials based on PLA with the desired qualities of osseointegration and controlled biodegradation. New trends in the use of implants based on composite materials made from PLA in bone surgery and creation of implants using 3D printing are presented.

Keywords: polylactide; PLA; composite materials; implants; biodegradation; bone surgery