



УДК 616.34-007.43-74:615.46:669.294:661.888.3'022(048.8)

CURRENT IDEAS ABOUT THE POSSIBILITY OF USING TANTALUM AND ITS DERIVATIVES IN MEDICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТАНТАЛА ТА ЙОГО ПОХІДНИХ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Kyslov O.V. / Кислов О.В.***PhD student / аспірант*

ORCID: 0009-0000-9503-7524

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Nauky avenue, 4, 61022**Харківський національний медичний університет, Харків, пр. Науки, 4, 61022*

Анотація. У даній статті висвітлено сучасні дані, останні розробки і досягнення щодо застосування тантала та його похідних у медичній практиці. Розглянуто основні фізико-хімічні властивості тантала, його біосумісність та антибактеріальні властивості. Окрема увага була прикута до методів посилення антебактеріальних властивостей тантала та його можливого впливу на попередження виникнення гнійно-септичних процесів у післяопераційному періоді.

Мета - детальний аналіз наявної у відкритих джерелах наукової інформації (рекомендації, клінічні настанови, результати клінічних досліджень тощо), та особливості використання імплантів на основі тантала та його похідних, їх переваги та недоліки застосування, для визначення можливості та доцільності використання тантала та його похідних в якості покриття для хірургічних сіток задля попередження виникнення спайкового та гнійно-септичного процесів.

Проведено аналітичне порівняння впливу тантала та його похідних *in vivo* та *in vitro*, особливості застосування похідних тантала у медичній практиці. Автором опрацьовано найновітніші клінічні рекомендації, результати клінічних досліджень щодо доцільності та перспектив застосування тантала у якості покриття для хірургічних сіток для попередження виникнення спайкового процесу у післяопераційному періоді. Виявлено, що не зважаючи на доволі широкий спектр використання імплантів на основі тантала у стоматології та травматології, наразі досвід використання тантала у якості покриття для хірургічних сіток не є вивченим, та потребує поглибленого аналізу та вивчення. У перспективі відмінні біосумісні властивості тантала можуть значно полегшити перебіг післяопераційного періоду у пацієнтів, яким була проведена герніопластика.

Зроблено висновки про перспективи подальших досліджень цього напрямку.

Ключові слова: Тантал, Оксид тантала, Герніопластика, Хірургічні сітки

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хірургічне лікування гриж є одним із найбільш поширених операційних втручань у плановій хірургії. Герніопластика складає близько 10-12% від загального планового обсягу загальних хірургічних втручань, незважаючи на стрімкий розвиток малоінвазивних технологій. За даними статистики 60% з цих пацієнтів є працездатного віку, що визначає соціальну складову проблеми [1-3].

Впродовж останніх 10 років розвитку хірургії, герніологія увійшла у прогресивний етап становлення свого розвитку. Однак, слід зазначити, що результати лікування гриж й досі залишаються невтішними. У післяопераційному періоді виникають ускладнення (4,3 – 46%), зокрема інтраабдомінальні спайкоутворення та гнійно-септичні процеси, формування



яких впливає на клінічний прогноз, якість життя пацієнтів. На теперішній час відомо, що розвиток післяопераційних ускладнень (спайки, гнійно – септичні процеси), поява рецидивів і потреба в повторних хірургічних втручаннях, пов'язаних із залученням у процес ендопротезованої сітки, виготовленої з різноманітних матеріалів із нанесенням різного виду покриттів, коливається від 10% до 40% [4-6].

На сьогодні гостро стоїть проблема створення та застосування найсучасніших матеріалів для герніопластики, які будуть влаштовувати лікарів не тільки зі сторони дизайну, конструкції, товщини ниток та ширини пор, а також з точки зору біологічної сумісності, хімічної природи покриттів, що сприятиме запобіганню виникнення патологічних процесів у післяопераційному періоді, зокрема утворенні спайок в місці контактування хірургічної сітки з кишківником. За таких обставин тантал та його похідні, які мають успішно використовуватися в хірургії, ортопедії та стоматології, звернули на себе значну увагу.

Спочатку тантал був відкритий шведський хіміком Андреасом Екебергом як алотроп ніобію в 1802 році. Відносно чистий зразок танталу був вже отриманий Йенсом Берцеліусом у 1820 році [7,8]. Тантал та його похідні мають кращі механічні властивості, стійкість до корозії та біосумісність, ніж титан та його сплави. Тантал володіє також відмінними антибактеріальними властивостями [9].

В даний час, тантал та його похідні успішно використовуються в якості заміни штучного суглоба, стоматологічних матеріалів та лікування некрозу головки стегнової кістки [10]. Остеоінтеграція та антибактеріальні властивості тантала та його похідних можна додатково покращити шляхом обробки поверхні, що робить їх ідеальними матеріалами в якості імплантатів, що використовуються у хірургії, ортопедії та стоматології.

У цьому огляді ми всебічно розглянемо останні розробки і досягнення щодо застосування тантала та його похідних у медичній практиці. У той же час ми оцінимо їх механічні та біологічні властивості. В наведеному огляді літератури проаналізуємо їх біосумісні та антибактеріальні властивості, та узагальнимо різні методи обробки поверхні для покращення цих двох властивостей.

Основний текст

Тантал є рідкісним перехідним металом (атомний номер 73, молекулярний маса 180,05), що має замало заповідників у природі. При кімнатній температурі тантал є ковким і блискучим синьо-сірим металом з твердістю 6–6,5. Як тугоплавкий метал, тантал має високу температуру плавлення - 3017 °С, вище тільки у вуглецю, вольфраму, ренію та осмію. Крім того, тантал має ідеальні теплові та електричні характеристики провідності [11].

Хімічні властивості чистого металу танталу відносно активні; тому він в основному існує у вигляді двох типів оксидів: Ta_2O_5 і TaO_5 . Коли тантал піддається впливу повітря або обробляється, поверхня чистого танталу спонтанно утворює стабільний шар оксиду Ta_2O_5 , який не є електропровідним і може протистояти більшості дії сильних кислот і лугів. Таким чином, тантал має дуже низьку розчинність при всіх значеннях рН [12].



Відомо, що після імплантації, реакція стороннього тіла активує взаємодію між макрофагами та гігантськими клітинами чужорідного тіла, що згодом призводить до безперервної корозії та утворення продуктів корозії, однак тантал демонструє чудову корозійну стійкість, що зменшує виникнення локального запалення, спричиненого корозією продуктів [13]. З даних наукової літератури відомо, що відмінна корозійна стійкість танталу вказує на чудовий потенціал застосування в якості матеріалу для кісткового імплантату або біосумісного асептичного покриття для імплантату. Шар оксиду Ta_2O_5 на поверхні танталового матеріалу надає чудову корозійну стійкість, а також покращує адгезію клітин, впливаючи на гідрофобність та електростатичний ефект поверхні. Численні дослідження показали, що гідрофільні поверхні більш сприяють адгезії та проліферації клітин. Тантал є гідрофобним, але його гідрофільність зростає з утворенням Ta_2O_5 , оскільки він тісно пов'язаний з формою кристала Ta_2O_5 . Статика контакту з водою поверхні чистого танталу становить $97,3^\circ \pm 4,2^\circ$, що зменшується до $86^\circ \pm 1,2^\circ$ для аморфної поверхні α - Ta_2O_5 , а значно зменшується до $6,3^\circ \pm 1,1^\circ$ для кристалічної поверхні β - Ta_2O_5 [14].

Хоча тантал має задовільну корозійну стійкість і гідрофільну поверхню, деякі його властивості обмежують його широке застосування. Наприклад, модуль пружності твердого танталу (186 ГПа) нижче ніж деяких клінічних матеріалів імплантатів, таких як кобальт-хромовий сплав (210 ГПа) і нержавіючої сталі (230 ГПа), але все одно значно вище ніж у природної кортикальної кістки людини (12–18 ГПа) та губчастої кістки (0,1–0,5 ГПа). Це в кінцевому підсумку призводить до розпушування імплантату [15]. Крім високого модуля пружності, комплекс процесів виготовлення та висока вартість тантала створюють складну проблему застосування танталових імплантатів. Щоб вирішити згадані проблеми, багато дослідницьких груп доклали значних зусиль для поліпшення властивостей танталових матеріалів [16]. Одним з варіантів вирішення цього питання є додавання інших матеріалів. Наприклад, китайські науковці використовували селективне лазерне плавлення (Selective Laser Sintering, SLS) для приготування Ti-Ta сплавів. Після експерименту сплав з 30 % тантала мав найнижчий модуль пружності і найвищий модуль Юнга, що значно покращують механічні властивості титану [17].

Китайський вчений Куо наносив порошок Ta на підкладку Ti_6Al_4V . Середня пористість поверхні покриття становила приблизно 13 %, а його твердість і модуль пружності були значно знижені порівняно з чистим танталом. Цікаво, що середня пористість покриття збільшилася з 0,6 % у внутрішньому шарі до 7,6 % у зовнішньому шарі [18]. Прекрасні властивості тантала викликали інтерес до виготовлення композитних покриттів. Двонаправлений фосфат кальцію Ta_2O_5 - композитне покриття, підготовлене китайським вченим Янгом Ма на поверхні титану показав задовільні результати. Дослідники також покращили властивості танталових матеріалів шляхом оптимізації структури тантала і процесу його підготовки [19].

Вчений Чжао з колегами використовували дешевий оксид танталу у порошковому вигляді як сировину, отриману як попередника Ta_2O_5 методом



гелевого лиття і виготовили пористий танталовий стент шляхом подальшого електролітичного скорочення. Механічні властивості, такі як міцність ($4.1 \pm 0,4$ МПа) і модуль пружності ($0,14 \pm 0,07$ ГПа) підготовлених стентів з пористого танталу були близькі до губчастої кістки людини (міцність на стиск: 4–12 МПа, модуль пружності: 0,1–0,5 ГПа) [20].

За даними наукової літератури, шляхом додавання інших матеріалів або оптимізації структури у процесі приготування танталу можна подолати обмеження, пов'язані із механічними, фізичними та хімічними властивостями танталу, що дозволить розширити його застосовувати в медичній практиці.

Біологічна активність танталу.

Матеріал імплантату повинен мати чудові механічні властивості, стійкість до корозії та ідеальну біосумісність. З 40-х років двадцятого століття, тантал широко використовується в пристроях медичної призначеності, таких як кардіостимулятори, штучний хребет, зубні імплантати, штучні суглоби, радіоактивні маркери, сітки для відновлення нервових пучків, стенти для коронарних судин, матеріали для гемостазу та герметики для пульпи зубів [21]. Експерименти як *in vivo*, так і *in vitro* показали задовільні результати без розвитку будь-яких явних запальних процесів або алергічних реакцій після використання танталу в якості імплантів. Попередні дослідження підтвердили, що всі види клітин можуть виживати на поверхні танталу, при нормальному розвитку і відповідній морфології. Тому для покриття імплантату часто використовують порошок танталу із допомогою легування іншими матеріалами. Багато досліджень показують, що додавання танталу посилює біологічну активність матеріалу і сприяє відновленню клітин та тканин організму. Оксид танталу, який також широко використовується для приготування покриттів, має задовільну біосумісність. Завдяки відмінній біологічній інертності, тантал здавна вважався цитофільним матеріалом. Однак, у клінічних застосуваннях через механічне зношування частина нанорозмірного сміття неминуче видаляється з поверхні імплантату, що може впливати на виживання оточуючих клітин [22]. Згідно з недавніми дослідженнями, нанофрагменти танталу (Ta-NP) у низькій концентрації (12,5 г/мл) можуть сприяти проліферації остеобластів, тоді як у концентраціях ≥ 25 г/мл, Ta-NP починають знижувати життєздатність клітин [23].

При підрахунку клітин із застосуванням ССК-8 було виявлено, що нанофрагменти танталу (Ta-NPs) не виявляють цитотоксичності і значно посилює адгезію остеобластів, проліферацію, дозрівання та мінералізацію. Китайський вчений Чжу також повідомляв, що після занурення титану, покритого танталом у фосфатно-сольовий буфер протягом 28 днів лише $<0,2$ мкг/л танталу було вивільнено. Таким чином, можна вважати, що концентрація наночастинок танталу не проявляють характеру збільшення. Крім того, низькі концентрації наночастинок танталу не мають цитотоксичності і можуть навіть підвищувати активність остеобластів [24].

Підводячи підсумки вищезазначеного, можемо сказати, що тантал має чудову біосумісність, не проявляє цитотоксичну дію у певних концентраціях і є безпечним матеріалом для імплантації в медичній практиці.



Як зазначалося раніше, пористий тантал має високий модуль пружності. В той же час низька пористість і висока вартість тантала обмежує його клінічне застосування. В останні роки поява саме пористих танталових матеріалів вирішила ці проблеми.

Пористий тантал, також відомий як тантал трабекулярний, є хімічно та електрично нейтральний матеріал імплантату з пористою поверхнею. Він має високу міцність, стійкість до корозії, гідрофільність і задовільну біосумісність твердого танталу, а також демонструє ідеальну здатність до імплантації завдяки своїй пухкій і пористій структурі [25].

Тому багато дослідників розглядають пористий тантал для клінічного застосування в якості хірургічних, ортопедичних та зубних імплантатів.

Механічні властивості тантала.

Тантал може бути отриманий різними методами, які включають традиційні методи приготування, за допомогою спейсхолдеру, електролітичного відновлення, хімічного осадження з пари, методу порошкової металургії, технологію адитивного виробництва, процес формування лазерної сітки та вибіркоче лазерне плавлення [26]. У даний час найбільш поширений пористий тантал (Zimmer, США) має повторюваний додекаедровий масив пір, з'єднаних між собою меншими отворами або порталами, що подібне до людської губчастої кістки. Розмір пор 400-600 мкм, пористість становить 75–80 %. Крім того, форма і механічні властивості стента можна керувати, регулюючи форму вуглецевого стента і товщину танталового покриття, яка може відповідати різним вимогам у клінічній практиці [27].

У порівнянні з іншими металевими матеріалами пористий тантал має багато переваг [28]:

1) його модуль пружності близький до модуля пружності нормальної кісткової тканини. Модуль пружності пористого тантала (2–3 ГПа) ближче до губчастої кістки (0,1–0,5 ГПа), ніж у титану (106–115 ГПа), що передбачає мінімізацію ефекту стресу, та запобіганню появи запального процесу;

2) пористість пористого танталу (75 %–85 %) вища за сплави кобальту, хрому (30 %–35 %) та титану (40 %–50 %). Пориста структура тантала, подібна до губчастої кістки, допомагає досягти максимальної інфільтрації тканин і міцного прикріплення, що забезпечує простір для клітинної адгезії та проліферації, захищаючи фенотип клітини, а також полегшує обмін поживних речовин та утворення васкуляризації, що сприяє інтеграції імплантату та підвищення його стійкості в організмі;

3) високий коефіцієнт тертя і пориста структура тантала може ще більше збільшити тертя між пористим танталом і кісткової тканини у ортопедичній практиці. Повідомлялося, що тертя пористого танталу становить на 40%–75 % вище, ніж у традиційних пористих покриттів, тобто більше сприяє стабільній фіксації імплантатів, покращуючи тим самим успішність операції;

4) сильна зносостійкість. Згідно попередніх досліджень, порівняно з титаном, швидкість зносу танталового покриття на порядок нижче, приблизно на 10–4 мм³ (Нм)-1, що доводить, що тантал має хорошу зносостійкість і міцність, тому є довговічним. Ці чудові механічні властивості роблять пористий тантал



ефективним матеріалом, завдяки чому мають значний потенціал для застосування в якості матеріалів для імплантації.

Біологічні властивості пористого тантала.

У науковій літературі наявні кілька повідомлень про відносну цитотоксичність або запальний процес у відповідь на імплантацію пористого тантала *in vivo*, результати якого узгоджуються з його задовільною продуктивністю в експериментах *in vitro*. Пористий тантал проявляє ідеальні біологічні властивості та задовільну сумісність з різними типами клітин, оскільки його гідрофільна поверхня є сприятливою для клітинної адгезії і проліферації. У нещодавно проведеному експерименті голандським вченим Ван Дер Фальк [29] виготовлений пористий танталовий каркас показав чудову біосумісність з фібробластами мишей популяції WAG (L929), що сприяло загоєнню післяопераційної рани та відновленню тканин.

Японські науковці оцінили роль пористих танталових каркасів в усуненні морфологічних дефектів хряща в зонах, що несуть навантаження. Дослідники використовували пористі танталові каркаси для навантаження стовбурових клітин кісткового мозку та хондроцитів, а потім імплантували їх у дефектні хрящі. Було виявлено, що клітини строми кісткового мозку (BMSC) і хондроцити добре розвиваються на пористому танталовому каркасі через 16 тижнів після операції, доводячи, що пористий тантал має визначальну роль у сприянні диференціації BMSC в остеобласти [30].

Антибактеріальні властивості тантала.

Останнім часом в ортопедії та пластичній хірургії використовують імплантаційні матеріали, які можуть загрожувати виникненням інфекцій, асоційованих з імплантами. Виникнення імплант-асоційованої інфекції супроводжуються більшим та запальним процесами, розхитуванням імплантату, сепсисом та інші наслідками, що призводять до неконтрольованих ускладнень у післяопераційному періоді [31].

Інфекції, асоційовані з імплантатом, викликаються мікроорганізмами, розташованими на поверхні імплантату, та призводять до уповільненої бактеріємії. Патогенна мікрофлора може змінюватись в залежності від розташування імплантату та стану імунної системи пацієнта. Бактерії колонізують поверхню імплантату у вигляді біоплівки, прикріпленої до поверхні імплантату після інфікування. Біоплівка - це бактеріальна популяція, що складається з бактерій і позаклітинної полімерної речовини (EPS), яку вони виділяють. EPS посилює бактеріальну адгезію до імплантату і підвищує стійкість бактерій до антибіотиків, дезінфікуючих засобів, знижуючи вроджений, а також адаптивний імунний захист організму [32].

За даними наукової літератури, формування біоплівок можна розділити на декілька етапів: 1) початкове прикріплення бактерій; 2) агрегація і накопичення у багатьох шарах клітин; 3) дозрівання біоплівки; 4) відшарування клітини від біоплівки.

Науковцями визнано, що формування біоплівки розвивається доволі швидко і може призводити до приєднання *Staphylococcus aureus* до поверхні імплантату протягом 3 днів у стоматологічній практиці. Тому профілактика



розвитку інфекційного процесу, утворення біоплівки на початковій стадії імплантації і є ключем до контролю виникнення інфекційного процесу, асоційованим з імплантами, проводиться профілактика за допомогою системної антибіотикотерапії, що може призвести до порушення імунітету, розвитку мультирезистентності та інших невідомих ризиків [33].

Більшість сучасних дослідників для профілактики розвитку інфекційного процесу обрали антибактеріальні засоби з прогнозованою стабільністю та меншою вартістю. Антибактеріальні агенти також можуть досягати регульованого та контрольованого вивільнення ліків за допомогою координації різних допоміжних засобів. За даними літератури ці антибактеріальні засоби поділяють на неорганічні та органічні. Неорганічні антибактеріальні засоби, в основному, складаються з металів, таких як Ag, Cu, Zn, і деяких неметалевих елементів, таких як йод і селен, тоді як до складу органічних антибактеріальних засобів в основному входять антибактеріальні пептиди та хітозан [34].

У наш час тантал та його похідні можна використовувати як хірургічні та зубні імплантати з потенційною клінічною придатністю через їх задовільні механічні та біологічні властивості. Виникнення афільованих інфекцій можна ефективно зменшити завдяки антибактеріальним властивостям використовуваних металів для імплантів, таким чином підвищується рівень успішності імплантації. Проте досі немає консенсусу щодо того, чи має тантал притаманну антибактеріальну дію.

Щодо антибактеріальних властивостей тантала в стані іонів металів, більшість сучасних досліджень зосереджено на експериментах *in vitro*. Найпоширенішою формою танталу є Ta₂O₅. Крім того, можуть існувати іони танталу у вигляді нітридів. У оксиду та карбонітриду тантала виявлено певні антибактеріальні властивості. Високочиста наноплівка пентоксиду тантала, отримана на поверхні танталової мішені, показала антибактеріальну дію на *E. coli*. TaN - покриття, про яке повідомляють вчені Чанг та Лі, також показав чудову антибактеріальну активність проти змішаних бактерій [35]. Крім того, повідомлялося, що тантал має чудову антибактеріальну активність щодо *Enterococcus faecalis*. У роботі тантал в іонному стані проявляє задовільну антибактеріальну здатність, механізм якого може бути пов'язаний із спільним або роздільним зусиллям руйнування ферментів, денатурації білків, деградації за типом клітинна стінка/клітинна мембрана та руйнування сигнального шляху.

Враховуючи всі описані наукові факти, наукові кола досі суттєво розходяться щодо того, чи має тантал притаманні антибактеріальні властивості. Різні наукові дослідники зробили різні висновки через відмінності методів, показників спостереження та умов. Однак, згідно з представленим оглядом, можна зробити висновок, що тантал може мати певні притаманні антибактеріальні властивості, які не досягли ідеального клінічного стандарту. Пошук інших методів покращення антибактеріальної здатності тантала все ще необхідна для задоволення потреб клінічного використання.

За даними наукової літератури на поверхню імплантів додають неорганічні антибактеріальні елементи, такі як Ag, Cu, Zn та ряд неметалічних елементів, таких як йод і селен. Неорганічні метали широко використовуються при



виготовленні антибактеріальних матеріалів, оскільки вони мають чудові властивості. Вони можуть пригнічувати розвиток або навіть вбивати бактерії, виробляючи активні форми кисню, втручатися у метаболізм бактерій, руйнувати мембрану бактеріальної клітини, впливаючи на всмоктування поживних речовин, що спричиняє функціональні розлади та денатурацію ферменту. Крім того, для них є характерним незначна цитотоксичність і задовільна біосумісність, що дозволяє їм бути ідеальними неорганічними антибактеріальними елементами [36].

Поява клінічних інфекцій, асоційованих з імплантатом, значно обмежило застосування біоматеріалів; таким чином, антибактеріальні стратегії стали дуже активним полем досліджень для запобігання інфекцій, пов'язаних з використанням імплантату. Спосіб формування сплавів з антимікробними властивостями успішно використовуються в багатьох матеріалах, в яких неорганічні антимікробні речовини наносяться на металеві матеріали з чудовою біосумісністю. Це ефективний метод додавання антибактеріальних металевих елементів до тантала і його похідних. Мароканський вчений Халіл-Аллафі поєднав Ti-23Nb-0,7 Ta-2Zr і чистий Cu на скляній підкладці з допомогою магнетронного напилення і отримав тонку плівку TNTZ-Cu (Ti-Nb-TA-ZR-Cu) з вмістом Cu 8,3%. Дана плівка має переваги у супереластичності, високу біосумісність і низький модуль пружності. Попередні дослідження показали, що цей сплав може одержати антибактеріальну здатність через анодування, але його антибактеріальна дія все ще не буде ідеальною. Додавання 8,3 мас.% Cu сприяло значному антибактеріальному ефекту проти кишкової палички. Крім того, вважається, що Cu сприяє біоінтеграції матеріалів імплантатів у попередніх дослідженнях [37]. Інактивація бактерій пов'язана з посиленням фотодинамічним ефектом. Однак при цьому у дослідженні цитотоксичність плівок не оцінювалася.

У той же період японський вчений Міязакі отримав сплав Ta-5Cu зі значно покращеною антибактеріальною дією завдяки зпиканню іскровою плазмою. Експеримент показав, що антибактеріальна активність отриманого сплаву щодо кишкової палички досягла 71,5 %. Місцева кумулятивна концентрація іонів Cu була приблизно 300 мг/л, що підвищувало антибактеріальну активність сплаву, а також викликало незначну цитотоксичність, однак додавання Cu знижувало корозійну та зносостійкість тантала [38].

Все більше дослідників починає зосереджувати свою увагу на антимікробних властивостях тантала шляхом додавання різних речовин, що наділяє імплантати здатністю до пригнічення адгезії бактерій або безпосередньо вбивають бактерії.

Таким чином, на даний час методи підвищення антибактеріальних властивостей тантала шляхом додавання неорганічних антибактеріальних агентів поділяються на:

- 1) поверхневе збагачення неорганічними антибактеріальними засобами без внесення шарів;
- 2) шляхом зростання поверхневого оксидного шару та його легування антибактеріальними речовинами;



3) шляхом зростання поверхневого шару нітриду та його легування антибактеріальними засобами.

У сучасній науковій літературі є відомості про те, що антибактеріальну здатність тантала можна значно покращити шляхом безпосереднього завантаження неорганічних антибактеріальних засобів на танталові субстрати шляхом магнетронного розпилення, анодного окислення та інших методик. Аргентум володіє широким спектром дії та має високоефективну антимикробну здатність, яка може пригнічувати культивування бактерій, грибків і вірусів. Крім того, завдяки множинним антибактеріальним механізмам Ag рідко викликає резистентність до ліків. Однак Ag має також потенційну цитотоксичність в залежності від часу експозиції [39]. Дослідники також наносили іони Ag на поверхню Ti-Ta сплаву шляхом анодного окислення, що показало антибактеріальну дію у 98,5 % проти *Staphylococcus aureus*. Дослідження також показали, що Cu-вмісні покриття на поверхні тантала, одержані магнетронним напиленням мають стійкий і сильний антибактеріальний ефект проти *E. coli* і *Staphylococcus aureus*. Коли час напилення перевищував 5 хвилин, швидкість стерилізації досягав 90 %. Експеримент із вивільненням іонів Cu показав швидке вивільнення в перші 24 години, а потім швидкість вивільнення сповільнилася [40].

Щодо зростання поверхневого оксидного шару та його легування антибактеріальними речовинами, оксиди металів використовуються в різних галузях, таких як харчові технології, косметика та медичне обладнання. Попередні дослідження мають показники, що природна плівка оксиду тантала на поверхні тантала є ключем до біосумісності та корозійної стійкості матеріалу. З цією метою багато дослідників проводили поглиблені дослідження фізико-хімічних властивостей оксиду тантала, виявивши, що покриття з оксиду тантала мають низьку токсичність, високу корозійну стійкість, біосумісність, зносостійкість та володіє антибактеріальними властивостями [41].

У даний час покриття оксиду тантала можна отримувати різними методами, зокрема за допомогою магнетронного напилення, рідинного осадження, електрохімічного осадження та імпульсного лазерного напилення [42]. Китайський науковець Гао провів антибактеріальне тестування та цитотоксичний аналіз підготовленого ним покриття з оксиду тантала. Результати показали, що покриття проявляє антибактеріальну здатність проти (грампозитивних та грамнегативних) бактерії без цитотоксичності. Серед них, клітини, що виростили на поверхні покриття з оксиду тантала попередньо оброблені, показали більш високу активність [43]. Згодом його дослідницька група замість використання ZnO взяла за основу Cu, і приготували багатошарове композитне покриття Ta₂O₅, леговане Cu, який мав здатність вбивати понад 97 % золотистого стафілокока протягом 24 год, при цьому швидкість антибактеріальної дії збільшується разом із збільшенням вмісту Cu.

Що стосується зростання поверхневого нітридного шару та його легування антибактеріальними засобами, то отримавши нітрид на поверхні танталової мішені, властивості тантала, такі як стійкість до корозії та окислення, також можна покращити, зробивши його захисним покриттям з чудовою



продуктивністю та значним потенціалом для медичних застосувань. Покриття TaN в даний час є одним з найбільш досліджених покриттів. Було доведено, що воно має задовільну біосумісність і чудову корозійну стійкість [44].

Китайський вчений Хуанг наніс покриття TaN-Ag на матеріали для зубних імплантатів з чистого титану. Тестом було оцінено чутливість поверхні імплантату до бактеріальної адгезії та біосумісність фібробластів ясен людини (HGF) на покритті. Результати показали, що покриття TaN-Ag з найбільшим вмістом Ag (21%) мали найнижчу виживаність золотистого стафілокока. Крім того, HGF добре зростав на TaN і TaN-Ag, що вказує на те, що покриття TaN-Ag має здатність покращувати антибактеріальні властивості танталових матеріалів разом із сумісними біологічними реакціями. Загалом, покриття з тантал нітриду мають виняткову біосумісність і стабільні хімічні властивості, які можуть ефективно покращити антибіотичну дію у використаних матеріалах для імплантації [45].

Тантал з органічними антибактеріальними речовинами.

Аналізуючи наукову літературу було визначено, що крім додавання неорганічних антибактеріальних засобів, дослідники також застосовували органічні антибактеріальні агенти до матеріалу імплантату, що забезпечують антибактеріальну дію. Органічні антибактеріальні засоби включають антибіотики, хітозан та антибактеріальні пептиди, які знайшли широке застосування при підготовці антибактеріальних поверхонь великої кількості матеріалів. Антибіотики широко використовуються в клініці, оскільки вони дають відмінні результати і врятували тисячі життів пацієнтів; однак проблема стійкості бактерій, стала широко поширеною і викликає занепокоєння.

Через спеціально розроблену місцеву систему вивільнення ліків, препарат може залишатися в ефективному антибактеріальному діапазоні протягом тривалого часу і запобігати утворенню біоплівки на ранній стадії і виникненню імплантат-асоційованих інфекцій, спричинених бактеріємією [46]. Певною мірою такий підхід може знизити ризик резистентності до антибіотиків та системної токсичності. Крім того, тантал також досліджується як хіміотерапевтичний препарат [47]. Вчений зі США Родрігез-Контерас приготував полігидроксиалканоатні (РНА) антибактеріальні покриття шляхом занурення пористого танталу в емульсії РНА [48].

РНА – це тип біополіестеру, який природним чином виробляється мікроорганізмами. Оскільки він демонструє задовільну біосумісність і нетоксичний, його можна використовувати як систему контрольованого вивільнення ліків. В експерименті його використовували як субстрат для завантаження гентаміцину. Поверхня пористого танталу після термічної обробки лугом показала високу шорсткість і гідрофільність. Антибактеріальні тести також були проведені на внутрішній та зовнішній поверхні покриття. Результати показали антибіотичний ефект, який пригнічує ріст мікроорганізмів [49].

Висновки Серед металевих елементів, які можна використовувати задля нанесення на ортопедичні та хірургічні імплантати, тантал та його похідні привернули увагу як біоматеріали нового типу, за рахунок їх потенційного застосування в бактеріальному пригніченні та індукції стовбурових клітин.



Перед застосуванням в клінічній медицині його біосумісність і цитотоксичність необхідно оцінити. Ми узагальнили та проаналізували велику кількість статей і зробили висновок, що цитотоксичність танталу та його похідних пов'язана з його концентрацією. У низьких концентраціях тантал та його похідні були цитосумісними і майже не мали негативного впливу на тканинну морфологію, життєздатність і проліферацію клітин. Відповідно до наведеної вище передумови, антибактеріальні властивості танталу та його похідних можуть зробити його конкурентним кандидатом для біомедичних застосувань.

У цьому огляді ми також обговорюємо потенційні антибактеріальні та протизапальні властивості тантала та його похідних. Багато вчених проаналізували різноманітні стратегії та конструкції обробки поверхні для покращення тантала та його похідних, які використовуються для антибактеріальної дії та передбачення запального процесу. Ці стратегії включають піскоструминну обробку, термічну обробку лугом, анодування, функціоналізацію поверхні для покращення протимікробної дії тантала та його похідних, а також введення неорганічних і органічних антибактеріальних засобів для посилення антибактеріальної здатності. Основна проблема, з якою стикаються дослідники, пов'язана зі складним процесом підготовки та притаманні дефекти поверхні обробки, наприклад, низька міцність зчеплення покриття з імплантатом та проблема вивільнення препарату. Щоб вирішити ці проблеми, дослідження повинні бути присвячені стратегії обробки поверхні імплантату танталом та його похідних за для мінімізації можливості виникнення запальних процесів.

Незважаючи на деякі обмеження, тантал і його похідні мають чудову біосумісність та антибактеріальні властивості, і потребують подальшого вивчення щодо широкого використання у клінічній практиці. Оскільки виникнення вторинного запального процесу після імплантації хірургічних сіток залишається актуальною проблемою, в подальшому планується вивчення в умовах експерименту доцільності застосування покриттів на основі тантала та його похідних для попередження даної патології.

Література:

1. Beddy P, Ridgway PF, Geoghegan T, et al. Inguinal hernia repair protects testicular function: A prospective study of open and laparoscopic herniorrhaphy. *J Am Coll Surg.* (2006);203:17–23.
2. Yang J, et al. Laparoscopic or Lichtenstein repair for recurrent inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical ANZ J.* (2013);312–318.
3. Cavazzola L.T., Rosen M.J., Laparoscopic versus open inguinal hernia repair. *Surgical Clinic North America.* (2013); 93:1269–1279
4. Asarias J.R., et al. Influence of mesh materials on the expression of mediators involved in wound healing. *J Invest Surg.* (2011);24:87–98.
5. Schreinemacher M, van Barneveld K, Dikmans R et al. Coated meshes for hernia repair provide comparable intraperitoneal adhesion prevention. *Surg Endosc,* 27, 4202-4209 (2013).



6. Ecker BL, Kuo LE, Simmons KD et al. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: longitudinal outcomes and cost analysis using statewide claims data. *Surgical Endoscopy*, 30, 906-915 (2016).
7. N. George, A.B. Nair. Porous tantalum: a new biomaterial in orthopedic surgery. *Fundamental Biomaterials: Metals*, Woodhead Publishing (2018), pp. 243–268.
8. M. Sopata, M. Sadej, J. Jakubowicz, High temperature resistance of novel tantalum-based nanocrystalline refractory compounds, *J. Alloys Compd.* 788 (2019) 476–484.
9. Wigfield C, Robertson J, Gill S, Nelson R (2003) Clinical experience with porous tantalum cervical interbody implants in a prospective randomized controlled trial. *Br J Neurosurg* 17(5):418–425
10. A.L. Overmann, C. Aparicio, et al. Orthopaedic osseointegration: implantology and future directions, *J. Orthop. Res.* 38 (2020) 1445–1454.
11. Giulio Maccauro, Francesco Muratori, Luca Raffaelli, Paolo Francesco Manicone, Carlo Fabbriani, An overview about biomedical applications of micron and nano size tantalum, *Recent Pat. Biotechnol.* 3 (2009) 157–165
12. L. Zhang, E.-M. Haddouti, et al., Investigation of cytotoxicity, oxidative stress, and inflammatory responses of tantalum nanoparticles in THP-1-derived macrophages, *Mediators Inflammation* (2020)
13. Mardones RM, Talac R, Hanssen AD, Lewallen DG. Use of a porous tantalum revision shell in revision total hip arthroplasty. In: 72nd AAOS Annual Meeting, Washington, DC, (2005)
14. Boby JD, Stackpool GJ, et al., (1999) Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Joint Surg* 81B:907–914
15. B.R. Levine, S. Sporer, R.A. Poggie, C.J. Della Valle, J.J. Jacobs, *Biomaterials* 27 (2006) 4671–4681.
16. B. Dabrowski, W. Swieszkowski, D. Godlinski, K.J. Kurzydowski, J. *Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 95 (2010) 53–61.
17. Xian Li, Li Wang, Xiu Yu, Yang. Feng, et al., Tantalum coating on porous Ti6Al4V scaffold using chemical vapor deposition and preliminary biological evaluation, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 33 (2013) 2987–2994
18. Tai Kuo, Wing Chin, Cai Chien, Yoke Hsieh, Mechanical and biological properties of graded porous tantalum coatings deposited on titanium alloy implants by vacuum plasma spraying, *Surf. Coat. Technol.* 372 (2019) 399–409
19. Jang Ma, Yui Sun, et al., Cellular different responses to different nanotube inner diameter on surface of pure tantalum, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 109 (2020).
20. Giao Zhao, Shyu Li, et al., Porous tantalum scaffold fabricated by gel casting based on 3D printing and electrolysis, *Mater. Lett.* 239 (2019) pp 5–8.
21. H. Ohgushi, A.I. Caplan, *J. Biomed. Mater.* 48 (1999) 913–927.
22. Schulz H, Schimmoeller B, Pratsinis SE, Salz U, Bock T. Radiopaque dental adhesives: dispersion of flame-made Ta₂O₅/SiO₂ nanoparticles in methacrylic matrices. *J Dent* (2008); 36: 579-587.



23. ISO, Biological Evaluation of Medical Devices – Part 5: Tests for in Vitro Cytotoxicity, (2009).

24. Yung Zhu, Si Qiao, Liu Zhou, Jiu Shi, Hung Lai, Bacterial and mammalian cells adhesion to tantalum-decorated micro-/nano-structured titanium, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 105 (2017) 871–878.

25. Bencharit S, Byrd WC, Altarawneh S, Hosseini B, Leong A, Reside G, Morelli T, Offenbacher S. Development and applications of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* (2014); 16: 817-826.

26. Zardiackas LD, Parsell DE, Dillon LD, Mitchell DW, Nunnery LA, Poggie R. Structure, metallurgy, and mechanical properties of a porous tantalum foam. *J Biomed Mater Res* (2001);58(2):180–187

27. Miyazaki T, Kim HM, et al., Bioactive tantalum metal prepared by naoh treatment. *J Biomed Mater Res* (2000);50:35–42.

28. Shimko DA, Shimko VF, Sander EA, Dickson KF, Nauman EA. Effect of porosity on the fluid flow characteristics and mechanical properties of tantalum scaffolds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* (2005);73(2):315–324.

29. Barrere F, van der Valk CM, Dalmeijer RA, Meijer G, van Blitterswijk CA, de Groot K, et al. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants. *J Biomed Mater Res* (2003);66A(4):779–88

30. T. Kokubo, H. Kim, M. Kawashita. Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials* (2003);24(13):2161–2175.

31. Matsuno H, Yokoyama A, Watari F, Motohiro U, Kawasaki T. Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium. *Biomaterials* (2001); pp.1253–1262.

32. C. Nich, Y. Takakubo, et al., Macrophages-key cells in the response to wear debris from joint replacements, *J. Biomed. Mater. Res. A* 101 (2013) 3033–3045.

33. A. Ortega-Gomez, M. Perretti, O. Soehnlein, Resolution of inflammation: an integrated view, *EMBO Mol. Med.* 5 (2013) 661–674.

34. Mountziaris P.M., Spicer P.P., Kasper F.K., Mikos A.G., Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration, *Tissue Eng. B Rev.* 17 (2011) 393–402

35. Y. Zhang, Y. Zheng, Y. Li, L. Wang, et al., Tantalum Nitride-Decorated Titanium With Enhanced Resistance to Microbiologically Induced Corrosion and Mechanical Property for Dental Application, 10, (2015)

36. G.J. ter Boo, D.W. Grijpma, T.F. Moriarty, R.G. Richards, D. Eglin., Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery, *Biomaterials* 52 (2015) pp.113–125.

37. N. Horandghadim, J. Khalil-Allafi, M. Urgan, Effect of Ta₂O₅ content on the osseointegration and cytotoxicity behaviors in hydroxyapatite-Ta₂O₅ coatings applied by EPD on superelastic NiTi alloys, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 102 (2019) 683–695.

38. T. Miyazaki, H.-M. Kim, T. Kokubo, C. Ohtsuki, H. Kato, and T. Nakamura, Mechanism of bonelike apatite formation on bioactive tantalum metal in a simulated body fluid., *Biomaterials*, vol. 23, no. 3, pp. 827–832, (2002)

39. R.A. Bapat, C.P. Joshi, et al., The use of nanoparticles as biomaterials in



dentistry, Drug Discov. Today 24 (2019) 85–98.

40. K. Joanna, G. Ewa, K.R. Dagmara, Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties, Biomed Res. Int. (2014).

41. H.Huang, M.Tsai, Y. Lin, Y. Chang, Antibacterial and biological characteristics of tantalum oxide coated titanium pretreated by plasma electrolytic oxidation, Thin Solid Films 688 (2019)

42. Chen W., et al (2017). Study on morphology evolution of anodic tantalum oxide films in different using stages of H₂SO₄/HF electrolyte. Electrochimica Acta, 236, 140–153.

43. Gao A., Hang R., et al., (2018). «Electrochemical surface engineering of titanium-based alloys for biomedical application» Electrochimica Acta, 699–718.

44. T. Lertvanithphol, R.Rakreungdet, et al., (2019). Spectroscopic study on amorphous tantalum oxynitride thin films prepared by reactive gas-timing RF magnetron sputtering. Applied Surface Science, pp. 99–107.

45. Li Huang, et al., Antibacterial TaN-Ag Coatings on Titanium Dental Implants, Technology 205, 2010, pp. 1636–1641

46. Chang Wu, Liu Sun, Kiro Xu, Wu Zhong, PLGA nanoparticle-reinforced supramolecular peptide hydrogels for local delivery of multiple drugs with enhanced synergism, Soft Matter (2020)

47. K. Bogusz, M. Zuchora, V. Sencadas, M. Tehei, M. Lerch, N. Thorpe, A. Rosenfeld, S.X. Dou, H.K. Liu, K. Konstantinov, Synthesis of methotrexate-loaded tantalum pentoxide-poly(acrylic acid) nanoparticles for controlled drug release applications, J. Colloid Interface Sci. 538 (2019) 286–296.

48. A. Rodríguez-Contreras et al., Antimicrobial PHAs Coatings for Solid and Porous Tantalum Implants, 182, (2019)

49. A. Rodríguez-Contreras, M. Koller, et al., High Production of Poly (3-Hydroxybutyrate) from a Wild B Acillus Megaterium B Olivian Strain, 114 (2013), pp. 1378–1387

Abstract. *The review of the literature presents modern ideas and achievements regarding the use of tantalum and its derivatives in medical practice. The main physical and chemical properties of tantalum, its biocompatibility and antibacterial properties are highlighted. The results of strengthening the antibacterial properties of tantalum and its possible effect on preventing the occurrence of purulent-septic processes in the postoperative period were studied.*

The features of the use of implants based on tantalum and its derivatives, their advantages and disadvantages, determination of the possibility and expediency of using tantalum and its derivatives as a coating for surgical meshes to prevent the occurrence of adhesions and purulent-septic processes were analyzed.

An analytical comparison of the effect of tantalum and its derivatives on the body and the peculiarities of the use of tantalum derivatives in medical practice has been carried out. Among the metallic elements that can be used for application to orthopedic and surgical implants, tantalum and its derivatives have attracted attention as a new type of biomaterials due to their potential applications in bacterial inhibition and stem cell induction. At low concentrations, tantalum and its derivatives were cytocompatible and had almost no negative effect on tissue morphology, viability, and cell proliferation. The main problem faced by the researchers is related to the complex preparation process and the inherent defects of the surface treatment, for example, the low adhesion strength of the coating to the implant and the problem of drug release. To solve these problems, research should be devoted to the strategy of treating the surface of the implant with tantalum and



its derivatives in order to minimize the possibility of inflammatory processes.

According to the above premise, the anti-inflammatory and antibacterial properties of tantalum and its derivatives may make it a competitive candidate for biomedical applications in surgical practice. This dictates the urgent need for its further study and research.

Thus, in the future, the excellent biocompatible properties of tantalum can significantly facilitate the course of the postoperative period in patients who have undergone hernioplasty.

Key words: *Tantalum, Tantalum oxide, Hernioplasty, Surgical meshes*

Стаття відправлена: 09.11.2023р.