

Обзорная статья

УДК 539.232+620.193.75+620.178.16

DOI: 10.31857/S0869769824060035

EDN: HSZMVM

Последние достижения в создании антибактериальных покрытий на титановых материалах на основе метода ПЭО

К. В. Надараиа✉, И. М. Имшинецкий, Д. В. Машталяр, Е. А. Белов,
М. А. Пяткова, А. И. Плешкова, М. С. Герасименко, С. Л. Синебрюхов,
С. В. Гнеденков, В. И. Сергиенко

Константинэ Вахтангович Надараиа

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
nadaraiaqv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7835-2231>

Игорь Михайлович Имшинецкий

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
igorimshin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5055-1834>

Дмитрий Валерьевич Машталяр

доктор химических наук, заведующий лабораторией
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
madiva@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9645-4936>

Евгений Алексеевич Белов

младший научный сотрудник
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
belov_eal@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4854-1220>

Мария Алексеевна Пяткова

младший научный сотрудник
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
piatkova.mariia.al@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1208-0947>

Арина Игоревна Плешкова
младший научный сотрудник
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
othariadna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4601-3232>

Мария Сергеевна Герасименко
инженер
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
gerasimenko.ms00@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0002-7887-6953>

Сергей Леонидович Синебрюхов
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, доцент
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
sls@ich.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0963-0557>

Сергей Васильевич Гнеденков
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
svg21@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1576-8680>

Валентин Иванович Сергиенко
академик РАН, доктор химических наук
Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
sergienko@hq.febras.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0547-5545>

Аннотация. В настоящий момент одной из существенных проблем, связанных с имплантационными материалами, в том числе с ортопедическими металлическими имплантатами, являются имплантат-ассоциированные инфекции. Данное заболевание может приводить не только к необходимости системного лечения, но также к повторным операциям и в самых негативных случаях – к летальному исходу. Одна из эффективных стратегий борьбы с такими инфекциями – создание антибактериальных поверхностных слоев. В последние годы внимание исследователей по всему миру направлено на создание таких структур. В данном обзоре представлены результаты последних достижений в области плазменного электролитического синтеза поверхностных слоев, обладающих выраженным антибактериальным действием. Описаны основные существующие подходы к решению подобных задач, их преимущества и недостатки, а также обозначены будущие направления в данной области.

Ключевые слова: титан, ортопедические имплантаты, биоактивные покрытия, антибактериальные покрытия, плазменное электролитическое окисление, наночастицы, антибиотики

Для цитирования: Надараина К.В., Имшинский И.М., Машталяр Д.В., Белов Е.А., Пяткова М.А., Плешкова А.И., Герасименко М.С., Синебрюхов С.Л., Гнеденков С.В., Сергиенко В.И. Последние достижения в создании антибактериальных покрытий на титановых материалах на основе метода ПЭО // Вестн. ДВО РАН. 2024. № 6. С. 28–40.
<http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824060035>

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ FWFN (0205)-2022-0001).

Recent advances in the creation of antibacterial coatings on titanium materials based on the PEO method

K. V. Nadaraia, I. M. Imshinetskiy, D. V. Mashtalyar, E. A. Belov,
M. A. Piatkova, A. I. Pleshkova, M. S. Gerasimenko, S. L. Sinebryukhov,
S. V. Gnedenkov, V.I. Sergienko

Konstantine V. Nadaraia

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
nadaraiakv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7835-2231>

Igor M. Imshinetskiy

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
igorimshin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5055-1834>

Dmitry V. Mashtalyar

Doctor of Sciences in Chemistry, Head of Laboratory
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
madiva@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9645-4936>

Eugene A. Belov

Junior Researcher
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
belov_eal@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4854-1220>

Mariia A. Piatkova

Junior Researcher
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia
piatkova.mariia.al@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1208-0947>

Arina I. Pleshkova

Junior Researcher
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia
othariadna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4601-3232>

Mariia S. Gerasimenko

Engineer
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia
gerasimenko.ms00@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0002-7887-6953>

Sergey L. Sinebryukhov

Corresponding Member of RAS, Doctor of Sciences in Chemistry, Associate Professor
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
sls@ich.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0963-0557>

Sergey V. Gnedenkov

Corresponding Member of RAS, Doctor of Sciences in Chemistry, Professor
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
svg21@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1576-8680>

Valentine I. Sergienko

Academician of RAS, Doctor of Sciences in Chemistry
Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
sergienko@hq.febras.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0547-5545>

Abstract. Currently, one of the significant problems associated with implant materials, including orthopedic metal implants, are implant-associated infections. This disease can lead not only to the need for systemic treatment, but also to repeated operations and, in the most negative cases, to death. One of the effective strategies to eliminate such infections is the creation of antibacterial surface layers. In recent years, the attention of researchers around the world has been focused on the creation of such structures. This review presents the results of the latest achievements in the field of plasma electrolytic synthesis of surface layers with a pronounced antibacterial effect. The main existing approaches to solving such problems are described, as well as their advantages and disadvantages, and future directions in this field are outlined.

Keywords: titanium, orthopedic implants, bioactive coatings, antibacterial coatings, plasma electrolytic oxidation, nanoparticles, antibiotics

For citation: Nadaraia K.V., Imshinetskiy I.M., Mashtalyar D.V., Belov E.A., Piatkova M.A., Pleshkova A.I., Gerasimenko M.S., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V., Sergienko V.I. Recent advances in the creation of antibacterial coatings on titanium materials based on the PEO method. *Vestnik of the FEB RAS*. 2024;(6):28–40. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824060035>

Funding. This study was supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project N FWFN (0205)-2022-0001).

Введение

На сегодняшний день имплантат-ассоциированные инфекции (ИАИ) являются тяжелым клиническим бременем, напрямую влияющим на успех операций по внедрению имплантатов [1–4]. Заражение имплантата инфекцией может приводить не только к его отторжению, но и к летальному исходу [4], а также требует дорогостоящей и не всегда эффективной медикаментозной терапии [1–4]. Более того, учитывая развитую способность некоторых бактерий к образованию биопленок в синовиальной жидкости, простые стратегии, способствующие снижению адгезии бактерий на поверхности имплантационного материала, в данном случае оказываются бесполезными [4].

До сих пор периимплантит остается одной из наиболее распространенных причин ревизионного тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, что негативно отражается на затратах системы здравоохранения [5–7]. Среди микроорганизмов, вызывающих остеомиелит, наиболее распространенными являются золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* (28,9%), стрептококки (13,1%) и энтерококки (4,2%) [6].

Лечение периимплантита осложняется образованием биопленки, которая позволяет бактериям формировать защитную среду, не поддающуюся действию большинства антибиотиков [7]. Большая часть биопленки (>80%) образована полисахаридным слоем, обеспечивающим прикрепление к имплантату и защиту от физиологически достижимых уровней большинства системных антибиотиков [7].

В связи этим перспективной выглядит идея выделения антибактериального вещества в зону непосредственного контакта имплантата и тканей живого организма. Таковую направленную (адресную, таргетную) доставку возможно осуществлять при помощи слоя, создаваемого плазменным электролитическим оксидированием. Возможность внедрения антибактериальных неорганических и органических частиц непосредственно в ходе самого процесса [8,9], а также применение пор покрытия в качестве контейнеров для лекарственных веществ [10,11] открывает широкие перспективы создания антибактериальных биоактивных поверхностей. В данном кратком обзоре представлены последние достижения в области создания подобных покрытий на наиболее распространенных титановых имплантационных материалах.

1. Создание антибактериальных слоев в процессе плазменного электролитического оксидирования

Существенное внимание в настоящее время уделяется модификации электролитов, в которых проводится плазменное электролитическое оксидирование с целью внедрения в состав покрытий антибактериальных веществ. В работе [12] в электролит добавляли 0,02 М тетрабората натрия ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). В результате были получены поверхностные слои, содержащие бор. Анализ антибактериальной активности покрытий против *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* продемонстрировал определенную эффективность полученных материалов на протяжении 24 ч [12]. Однако следует отметить: учитывая, что ИАИ могут возникать не только в первые сутки после операции, но и в дальнейшем [1, 2], данное время может оказаться недостаточным. Кроме того, бор является известным аллергеном [13, 14]. В связи с этим не до конца ясно, как поведут себя В-содержащие покрытия при непосредственном контакте с тканями живого организма, а в самой работе отсутствуют данные исследований *in vivo*, которые могли бы прояснить этот вопрос.

В работе [15] формирование покрытий осуществлялось в электролите, содержащем 0,03, 0,06 и 0,09 М ацетата иттрия ($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{Y} \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Были получены поверхностные структуры, в составе которых методами энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС) и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) был обнаружен иттрий [15]. Анализ полученных результатов позволил установить наличие у ПЭО-слоев антибактериальных свойств против кишечной палочки *Escherichia coli* и против *S. aureus*. При этом значимый антибактериальный эффект был достигнут для образцов, полученных в электролите с концентрацией $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{Y} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ равной 0,09 М. Авторы объясняют наличие данного эффекта следующими причинами. Ион Y^{3+} , попадая в бактериальную клетку, препятствует метаболическим процессам и ингибирует ее рост, взаимодействуя с внутриклеточными макромолекулами, такими как ДНК, ферменты и белки [15]. Тем не менее, как и в случае с бором, открытым остается вопрос о влиянии иттрия на живой организм, так как в статье отсутствуют данные об испытаниях *in vivo* полученных поверхностей.

В электролите, содержащем 2 мМ ацетат гидрата меди ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и 0,01 М ацетат дигидрата цинка ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), были получены покрытия, допированные Cu и Zn [16]. Установлено, что внедрение Cu и Zn в малых дозах оказывало заметное бактерицидное действие только в отношении грамотрицательных бактерий, не влияя на цитосовместимость покрытий [16]. Тем не менее токсичность меди широко известна [17]. В связи с этим важнейшим аспектом является изучение воздействия выделяющихся веществ при местном применении.

X. Zhang с соавторами с целью повышения антибактериальных свойств поверхностных слоев получили ПЭО-покрытия, содержащие марганец [18]. Для этого в электролит, в котором происходило формирование покрытий, была добавлена динатрий-марганцевая соль этилендиамина тетрауксусной кислоты (Na_2MnEDTA). В результате были синтезированы поверхностные слои, в состав которых входит Mn_3O_4 . Оценка Mn-содержащих покрытий методом чашечного подсчета (в качестве бактериальной культуры использовали *S. aureus*) выявила повышение антибактериальных свойств в сравнении с образцами, не содержащими Mn. Авторы предполагают, что это связано с образованием активных форм кислорода (АФК) [18].

2. Создание антибактериальных слоев с использованием оксида графена

В последнее время значительное внимание уделяется применению оксида графена с целью модификации поверхности материалов, в том числе и методом ПЭО [19–21]. В большинстве работ получение данного материала осуществляется синтезом Хаммерса [22]. Далее уже полученные вещества внедряются в поверхность обрабатываемого материала. Наличие у оксида графена двумерной структуры и разных функциональных групп, содержащих кислород, позволяет использовать его для придания ПЭО-покрытиям различных значимых свойств. Так, в работе [23] были получены поверхностные слои, обладающие антибактериальными свойствами. Отмечено, что образцы продемонстрировали существенную антибактериальную активность ~80% против *E. coli* и ~100% против *S. aureus*. По мнению авторов, данные свойства обусловлены механическим повреждением мембраны исследуемых бактерий через прямой контакт с острыми краями оксида графена и возможным образованием АФК.

Н. Сан с соавторами также использовали оксид графена с целью создания антибактериальных поверхностей [24]. В данной работе также применялись наночастицы (НЧ) серебра. Имплантаты с добавлением оксида графена показали повышенную антибактериальную активность против устойчивого к метициллину *S. aureus* (*MRSA*) по сравнению с имплантатами, содержащими только НЧ Ag [24]. По мнению авторов, это может быть результатом усиленного внедрения НЧ Ag в состав ПЭО-слоя в присутствии НЧ оксида графена, а также последующего высвобождения Ag^+ , образования АФК и присутствия структур «наноножей» оксида графена [24].

Внедрение оксида графена в ПЭО-покрытия, сформированные на титановом материале, также изучалось в статье [25]. Детальное исследование не только антибактериальных свойств, но и биосовместимости полученных материалов позволило установить, что покрытия характеризуются высокой клеточной адгезией, способствуют дифференцировке одонтобластов, а также обладают антибактериальной активностью против *Streptococcus mutans* [25].

Интересный подход был реализован в работе [26]. В описываемом исследовании в состав ПЭО-слоев также был введен оксид графена. Однако в данном случае антибактериальный эффект достигался за счет фотокаталитических свойств покрытий. Было показано, что покрытие, модифицированное оксидом графена, уничтожает бактерии при облучении в ближнем инфракрасном диапазоне с длиной волны 808 нм в течение 20 мин [26]. Отмечено, что оксид графена улучшает не только фототермические свойства поверхностного слоя, но и фотокаталитическую активность. Комбинированное действие АФК и гипертермии обеспечивает антибактериальную активность полученных материалов [26]. Тем не менее необходимо отметить, что облучение не всегда эффективно в случае имплантатов, уже внедренных в организм человека.

В исследовании [9] в электролит для проведения синтеза поверхностных слоев добавляли селен. В ходе изучения антибактериальной активности покрытий, содержащих Se, было установлено, что образцы сохраняют бактерицидные свойства на протяжении 28 сут. выдержки в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). При этом процент мертвых бактерий значительно снижается с 97 до 94% [9]. В другой работе [27] в качестве внедряемых в состав ПЭО-слоев веществ вместе с Se использовались частицы ZnO. Полученные таким образом покрытия продемонстрировали определенную эффективность против *S. aureus*. Авторы предполагают, что это обусловлено способностью Se снижать вероятность образования биопленок *S. aureus*, а также с возможностью ионов Zn^{2+} индуцировать бактериолиз и разрушение стенок бактериальных клеток [27].

3. Создание антибактериальных слоев с использованием наночастиц

Отдельным, в настоящее время активно развиваемым направлением является синтез антибактериальных покрытий с применением наночастиц. Большое количество работ посвящено использованию НЧ, содержащих серебро, что связано с широко известным антибактериальным эффектом данного вещества. В качестве антибактериального агента

серебро клинически применялось еще до открытия пенициллина [28]. В настоящее время существует несколько коммерчески доступных продуктов, в которых Ag используется в качестве бактерицидного вещества, включая повязки на раны, кремы и покрытия для катетеров [29]. В работе [30] нанесение содержащих серебро покрытий осуществлялось в два этапа. На первом этапе на титановом сплаве методом ПЭО было сформировано покрытие, содержащее Ca и P. Далее в данное покрытие методом ионной имплантации вводились ионы Ag или Pt. Было установлено, что ПЭО-покрытия, содержащие в своем составе серебро, обладают значительным бактерицидным эффектом против таких бактерий, как *E. coli* U20, *E. coli* K261, *S. aureus* 839 и *MRSA* 224/228.

В статье [31] были получены антибактериальные слои путем добавления в базовый электролит НЧ серебра. Авторами было установлено, что даже малая (0,1 г/л) концентрация наночастиц позволяет формировать покрытия со значительным антибактериальным эффектом против штамма *E. coli* ATCC 25922 [31]. Интерес вызывает предположение авторов, что внедрение серебра происходит без участия данного элемента в каких-либо реакциях в ходе ПЭО. Однако приведенные данные РФЭС свидетельствуют о наличии в составе поверхностного слоя Ag₂O. Присутствие данного соединения авторами объясняется формированием пассивного слоя в водном растворе с высоким pH [31]. Отметим, что данное утверждение не подтверждается в работе какими-то дополнительными данными. Это, в свою очередь, не позволяет сделать выводы о правильности выдвинутой авторами гипотезы.

Дополнительно отметим, что формирование покрытий, содержащих серебро, возможно не только с применением НЧ, но и путем протекающих в ходе ПЭО плазмохимических реакций в Ag-содержащих электролитах. Такой подход был реализован в исследовании [32]. В описываемой работе источником серебра являлся AgNO₃. Было установлено, в ходе ПЭО удается внедрить до 2,1 ± 0,6 масс.% серебра в состав поверхностного слоя [32]. Синтезированные данным методом покрытия продемонстрировали высокие бактерицидные свойства против *E. coli*. (до 99,2%) [32].

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что, несмотря на существующие успехи, связанные с формированием содержащих серебро покрытий, на сегодняшний день широкое использование Ag в ортопедических имплантатах затруднено из-за его известной токсичности для эукариотических клеток, что, в свою очередь, может напрямую повлиять на остеоинтеграцию [33].

В [34] наряду с НЧ Ag изучалось влияние и наночастиц меди. В работе были получены интересные результаты, согласно которым путем сочетания 75% Ag и 25% Cu удается достичь синергетического антибактериального эффекта. Авторы также отмечают отсутствие цитотоксичности у образцов, содержащих медь [34]. Тем не менее, учитывая широко известную токсичность меди [17], полученные в ходе исследования данные нуждаются в дополнительном изучении.

В исследовании [35] с целью придания ПЭО-слоям антибактериальных свойств также использовалось допирование базового покрытия НЧ Cu. Полученные поверхностные слои показали высокие бактерицидные свойства как против грамположительного (*S. aureus*), так и против грамотрицательного (*E. coli*) штаммов. Авторы предполагают, что это связано с разрушением ионами Cu²⁺ бактериальных стенок. Однако в работе не приведены данные о цитотоксичности синтезированных слоев, что с учетом токсичности меди [36] не позволяет сделать полные выводы о возможности применения подобных покрытий в медицине.

В работе [37] в качестве способа повышения антибактериальных свойств синтезируемых слоев использовались НЧ ZnO и Zn₃(PO₄)₂. Результаты, полученные в ходе исследования, выявили более высокую эффективность сформированных покрытий против штаммов *Staphylococcus epidermidis* по сравнению со штаммами *S. aureus*. Однако авторы отмечают, что вне зависимости от штамма цинк, содержащийся в составе покрытий, снижает вероятность образования биопленок. Позитивный эффект цинксодержащих поверхностных слоев также отмечается и в статье [38]. В данном исследовании были изучены ПЭО-покрытия, полученные в электролитах, содержащих НЧ ZnO. Эти покрытия продемонстрировали антибактериальные свойства как против *S. aureus*, так и против *E. coli* [38].

В исследовании [39] применялись НЧ ZnO и ZrO₂ размерами 25 и 40 нм соответственно. В качестве бактериальной культуры в работе использовался *S. aureus*. Было установлено, что полученные поверхности обладают выраженным антибактериальным эффектом, что

связано, по мнению авторов, с медленным и непрерывным высвобождением ионов Zn^{2+} и Zr^{4+} и наличием АФК.

В другой работе также исследовалось влияние НЧ ZrO_2 на антибактериальные свойства формируемых ПЭО-слоев [40]. При этом концентрации НЧ в электролите для ПЭО изменялись от 0 до 5 г/л. Установлено, что повышение концентрации наноразмерных материалов приводило к снижению антибактериальных свойств. Так, авторы отмечают, что у покрытий, полученных при концентрации ZrO_2 равной 5 г/л, полностью отсутствовал ингибирующий эффект против таких штаммов, как *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*.

В исследовании [41] было установлено, что применение моноклинных НЧ ZrO_2 (размеры частиц 20 нм) позволяет добиться высоких значений антибактериальной активности (до 94,37%) против *S. aureus*. Интересно, что для изучения цитотоксичности в данной работе взяты клетки человеческой остеосаркомы MG63 [41]. Авторы не объясняют, чем обусловлен выбор данной клеточной культуры, а также существует ли корреляция между результатами, полученными на опухолевых и нормальных клетках человека.

В работе [42] исследовалось влияние наноразмерных оксидов меди и цинка на обрастание покрытий. Методами сканирующей электронной микроскопии было установлено, что внедрение НЧ позволяет уменьшить размеры пор за счет их заполнения наночастицами [42]. Позитивный эффект также наблюдался в ходе исследования антибактериальных свойств покрытий – внедрение НЧ способствовало снижению количества колоний *E. coli*. При этом покрытия, в состав которых был внедрен Cu_2O , имеют более выраженную антибактериальную активность в сравнении с покрытиями, содержащими ZnO [42].

Интерес представляет собой работа [43]. В данном исследовании особое внимание было уделено влиянию условий формирования ПЭО-структур на свойства покрытий, в том числе антибактериальные. С целью придания поверхности антибактериальных свойств в состав электролита был введен ацетат цинка ($Zn(CH_3COO)_2$). ПЭО-слои были сформированы при следующих значениях напряжения: 300, 350, 400, 450, 500 В. По мнению авторов, улучшенные антибактериальные свойства покрытий в сравнении с материалом без покрытия обусловлены не только составом поверхности, но и ее топологией, изменяющейся при увеличении напряжения формирования [43]. Однако следует учесть, что, принимая во внимание погрешность эксперимента, отсутствует значимая разница в антибактериальных свойствах между ПЭО-слоями, сформированными при различных значениях напряжения, что ставит под сомнение правильность выводов авторов.

В работе [44] покрытия с антибактериальными свойствами были получены следующим образом. На первом этапе на титане были получены поверхностные слои методом ПЭО, на которые в дальнейшем наносился слой пентаоксида тантала (Ta_2O_5). Синтезированные таким образом структуры продемонстрировали наличие антибактериальных свойств против таких культур, как *S. aureus* и *Actinobacillus actinomycescomitans*. Дополнительно результаты теста на цитотоксичность (ISO-10993-5) свидетельствуют, что образцы, содержащие Ta_2O_5 , не проявляют цитотоксических эффектов [44]. Описанные в работе результаты согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими о наличии у Ta_2O_5 антибактериальных свойств [45–47]. Тем не менее, к сожалению, ни в одной из этих работ не представлен механизм взаимодействия данного соединения с бактериями, а также не описаны причины антибактериальной активности Ta_2O_5 .

В работе [48] вместе с микрочастицами (МЧ) тантала также использовались МЧ оксида галлия Ga_2O_3 . Данные МЧ добавляли в электролит для ПЭО. Полученные таким образом покрытия продемонстрировали не только высокие антибактериальные свойства, но также и лучшую по сравнению с необработанным Ti сорбцию белков [48]. По мнению авторов, такие покрытия имеют высокий потенциал применения в ортопедии.

Заключение

Суммируя описанные выше работы, можно сделать вывод, что основной стратегией для создания антибактериальных поверхностей с применением метода плазменного электролитического оксидирования является внедрение ограниченного набора видов НЧ,

в первую очередь серебра, меди, цинка, циркония и соединений, их содержащих. При этом использование таких веществ, как серебро и медь, может привести к ряду нежелательных системных и локальных эффектов и вызвать осложнения. Более того, в существенной части работ достигаемый антибактериальный эффект далек от значений, признанных достаточными для предотвращения развития инфекции. Таким образом, важнейшим направлением исследований в данной области является создание новых поверхностных структур, обладающих не только высокими антибактериальными свойствами, но и не имеющих в своем составе токсичных веществ, а также способных к эффективному уничтожению патогенных микроорганизмов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Marang-van de Mheen P.J. et al. Variation in Prosthetic Joint Infection and treatment strategies during 4.5 years of follow-up after primary joint arthroplasty using administrative data of 41397 patients across Australian, European and United States hospitals // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 207.
2. Darouiche R.O. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 14. P. 1422–1429.
3. Kurtz S.M. et al. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States // *J. Arthroplasty.* 2012. Vol. 27, N 8. P. 61–65.e1.
4. Beam E., Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2018. Vol. 32, N 4. P. 843–859.
5. Miller R. et al. Periprosthetic Joint Infection // *JBJS Rev.* 2020. Vol. 8, N 7. P. e19.00224–e19.00224.
6. Doymus B. et al. A functional coating to enhance antibacterial and bioactivity properties of titanium implants and its performance in vitro // *J. Biomater. Appl.* 2021. Vol. 35, N 6. P. 655–669.
7. Cui M. et al. Exploration and Preparation of Patient-specific Ciprofloxacin Implants Drug Delivery System Via 3D Printing Technologies // *J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 110, N 11. P. 3678–3689.
8. Imshinetskiy I. et al. Bioactive PEO Coatings Containing Ta₂O₅ Formed on Mg-Mn-Ce Alloy // 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT). IEEE, 2023. P. 005–008.
9. Zhou J., Wang X. The osteogenic, anti-oncogenic and antibacterial activities of selenium-doped titanium dioxide coatings on titanium // *Surf. Coatings Technol.* 2020. Vol. 403. 126408.
10. Mashtalyar D.V. et al. Antibacterial Ca/P-coatings formed on Mg alloy using plasma electrolytic oxidation and antibiotic impregnation // *Mater. Lett.* 2022. Vol. 317. 132099.
11. Du M. et al. Preparation of vancomycin-loaded alginate hydrogel coating on magnesium alloy with enhanced anticorrosion and antibacterial properties // *Thin Solid Films.* 2020. Vol. 693. P. 137679.
12. Sopchenski L. et al. Bioactive and antibacterial boron doped TiO₂ coating obtained by PEO // *Appl. Surf. Sci.* 2018. Vol. 458. P. 49–58.
13. Nielsen F.H. Update on human health effects of boron // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014. Vol. 28, N 4. P. 383–387.
14. Bolan S. et al. Boron contamination and its risk management in terrestrial and aquatic environmental settings // *Sci. Total Environ.* 2023. Vol. 894. P. 164744.
15. Zhang B. et al. Y-doped TiO₂ coating with superior bioactivity and antibacterial property prepared via plasma electrolytic oxidation // *Mater. Des.* 2020. Vol. 192. P. 108758.
16. Pavarini M. et al. Influence of frequency and duty cycle on the properties of antibacterial borate-based PEO coatings on titanium for bone-contact applications // *Appl. Surf. Sci.* 2021. Vol. 567. P. 150811.
17. Wang X., Wang W.X. Cu-based nanoparticle toxicity to zebrafish cells regulated by cellular discharges // *Environ. Pollut.* 2022. Vol. 292. P. 118296.
18. Zhang X. et al. Microstructure, corrosion resistance, osteogenic activity and antibacterial capability of Mn-incorporated TiO₂ coating // *Appl. Surf. Sci.* 2020. Vol. 531. P. 147399.
19. Pourshadloo M. et al. Synthesis of TiO₂/rGO composite coatings on titanium alloys with enhanced anticorrosion performance in palmitic acid-incorporated physiological solutions // *Ceram. Int.* 2023. Vol. 49, N 21. P. 33598–33606.
20. Guo Z. et al. One-step plasma electrolytic oxidation with Graphene oxide for Ultra-low porosity Corrosion-resistant TiO₂ coatings // *Appl. Surf. Sci.* 2022. Vol. 594. P. 153477.

21. Manojkumar P. et al. Facile preparation of immobilised visible light active W–TiO₂/rGO composite photocatalyst by plasma electrolytic oxidation process // *Phys. B Condens. Matter*. 2022. Vol. 631. P. 413680.
22. Hummers W.S., Offeman R.E. Preparation of Graphitic Oxide // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. Vol. 80, N 6. P. 1339–1339.
23. Mazinani A. et al. Graphene oxide (GO) decorated on multi-structured porous titania fabricated by plasma electrolytic oxidation (PEO) for enhanced antibacterial performance // *Mater. Des.* 2021. Vol. 200. P. 109443.
24. San H. et al. Fighting Antibiotic-Resistant Bacterial Infections by Surface Biofunctionalization of 3D-Printed Porous Titanium Implants with Reduced Graphene Oxide and Silver Nanoparticles // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 16. P. 9204.
25. Sun N. et al. Graphene oxide-coated porous titanium for pulp sealing: an antibacterial and denti-no-inductive restorative material // *J. Mater. Chem. B*. 2020. Vol. 8, N 26. P. 5606–5619.
26. Chai M.Z. et al. In vitro and in vivo antibacterial activity of graphene oxide-modified porous TiO₂ coatings under 808-nm light irradiation // *Rare Met. Nonferrous Metals Society of China*. 2022. Vol. 41, N 2. P. 540–545.
27. Liu S. et al. Micro-arc oxidation preparation of a ZnO–Se composite coating on titanium with anti-oxidation and anti-bacterial potentials for osteomyelitis control // *Mater. Lett.* 2022. Vol. 327. P. 132978.
28. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: A useful development or a cause for concern? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 59, N 4. P. 587–590.
29. Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials // *Biotechnol. Adv.* 2009. Vol. 27, N 1. P. 76–83.
30. Ponomarev V.A. et al. Ag(Pt) nanoparticles-decorated bioactive yet antibacterial Ca- and P-doped TiO₂ coatings produced by plasma electrolytic oxidation and ion implantation // *Appl. Surf. Sci.* 2020. Vol. 516. P. 146068.
31. Shin K.R. et al. Effects of concentration of Ag nanoparticles on surface structure and in vitro biological responses of oxide layer on pure titanium via plasma electrolytic oxidation // *Appl. Surf. Sci.* 2015. Vol. 347. P. 574–582.
32. Muhaffel F. et al. Characteristics of multi-layer coatings synthesized on Ti6Al4V alloy by micro-arc oxidation in silver nitrate added electrolytes // *Surf. Coatings Technol.* 2016. Vol. 307. P. 308–315.
33. Mijndonckx K. et al. Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance // *BioMetals*. 2013. Vol. 26, N 4. P. 609–621.
34. Van Hengel I.A.J. et al. Self-defending additively manufactured bone implants bearing silver and copper nanoparticles // *J. Mater. Chem. B*. 2020. Vol. 8, N 8. P. 1589–1602.
35. Yao X. et al. Microstructure and antibacterial properties of Cu-doped TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation // *Appl. Surf. Sci.* 2014. Vol. 292. P. 944–947.
36. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicology*. 2011. Vol. 283, N 2/3. P. 65–87.
37. Leśniak-Ziółkowska K. et al. Electrochemical modification of the Ti–15Mo alloy surface in solutions containing ZnO and Zn₃(PO₄)₂ particles // *Mater. Sci. Eng. C*. 2020. Vol. 115. P. 111098.
38. Roknian M. et al. Study of the effect of ZnO nanoparticles addition to PEO coatings on pure titanium substrate: Microstructural analysis, antibacterial effect and corrosion behavior of coatings in Ringer's physiological solution // *J. Alloys Compd.* 2018. Vol. 740. P. 330–345.
39. Nadimi M., Dehghanian C. Incorporation of ZnO–ZrO₂ nanoparticles into TiO₂ coatings obtained by PEO on Ti–6Al–4V substrate and evaluation of its corrosion behavior, microstructural and antibacterial effects exposed to SBF solution // *Ceram. Int.* 2021. Vol. 47, N 23. P. 33413–33425.
40. Nikoomezari E. et al. Effect of ZrO₂ nanoparticles addition to PEO coatings on Ti–6Al–4V substrate: Microstructural analysis, corrosion behavior and antibacterial effect of coatings in Hank's physiological solution // *Ceram. Int.* 2020. Vol. 46, N 9. P. 13114–13124.
41. Molaei M. et al. Enhancing cytocompatibility, antibacterial activity and corrosion resistance of PEO coatings on titanium using incorporated ZrO₂ nanoparticles // *Surfaces and Interfaces*. 2022. Vol. 30. P. 101967.
42. Zhao D. et al. Antifouling properties of micro arc oxidation coatings containing Cu₂O/ZnO nanoparticles on Ti6Al4V // *Int. J. Refract. Met. Hard Mater.* 2016. Vol. 54. P. 417–421.
43. Du Q. et al. The effect of applied voltages on the structure, apatite-inducing ability and antibacterial ability of micro arc oxidation coating formed on titanium surface // *Bioact. Mater.* 2018. Vol. 3, N 4. P. 426–433.

44. Huang H.-L. et al. Antibacterial and biological characteristics of tantalum oxide coated titanium pretreated by plasma electrolytic oxidation // *Thin Solid Films*. 2019. Vol. 688. P. 137268.
45. Chang Y.-Y. et al. Antibacterial properties and cytocompatibility of tantalum oxide coatings // *Surf. Coatings Technol.* 2014. Vol. 259. P. 193–198.
46. Zhu Y. et al. Bacterial and mammalian cells adhesion to tantalum-decorated micro-/nano-structured titanium // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2017. Vol. 105, N 3. P. 871–878.
47. Meidanchi A., Jafari A. Synthesis and characterization of high purity Ta₂O₅ nanoparticles by laser ablation and its antibacterial properties // *Opt. Laser Technol.* 2019. Vol. 111. 2018. P. 89–94.
48. Wang F. et al. Simultaneous incorporation of gallium oxide and tantalum microparticles into micro-arc oxidation coating of titanium possessing antibacterial effect and stimulating cellular response // *Biomater. Adv.* 2022. Vol. 135. 2021. P. 212736.

REFERENCES

1. Marang-van de Mheen P.J., Bragan Turner E., Liew S. et al. Variation in Prosthetic Joint Infection and treatment strategies during 4.5 years of follow-up after primary joint arthroplasty using administrative data of 41397 patients across Australian, European and United States hospitals. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017;18:207.
2. Darouiche R.O. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *New England Journal of Medicine.* 2004;350:1422–1429.
3. Kurtz S.M., Lau E., Watson H. et al. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J. Arthroplasty.* 2012;27:61–65.e1.
4. Beam E., Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:843–859.
5. Miller R., Higuera C.A., Wu J. et al. Periprosthetic Joint Infection. *J. BJS Rev.* 2020;8:e19.00224–e19.00224.
6. Doymus B., Kerem G., Yazgan Karatas A. et al. A functional coating to enhance antibacterial and bioactivity properties of titanium implants and its performance in vitro. *J. Biomater. Appl.* 2021;35:655–669.
7. Cui M., Pan H., Li L. et al. Exploration and Preparation of Patient-specific Ciprofloxacin Implants Drug Delivery System Via 3D Printing Technologies. *J. Pharm. Sci.* 2021;110:3678–3689.
8. Imshinetskiy I., Kashepa V., Nadaria K. et al. Bioactive PEO Coatings Containing Ta₂O₅ Formed on Mg-Mn-Ce Alloy. In: *2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT)*. IEEE; 2023. P. 005–008.
9. Zhou J., Wang X. The osteogenic, anti-oncogenic and antibacterial activities of selenium-doped titanium dioxide coatings on titanium. *Surf. Coat Technol.* 2020;403:126408.
10. Mashtalyar D.V., Nadaraia K.V., Plekhova N.G. et al. Antibacterial Ca/P-coatings formed on Mg alloy using plasma electrolytic oxidation and antibiotic impregnation. *Mater. Lett.* 2022;317:132099.
11. Du M., Huang L., Peng M. et al. Preparation of vancomycin-loaded alginate hydrogel coating on magnesium alloy with enhanced anticorrosion and antibacterial properties. *Thin Solid Films.* 2020;693:137679.
12. Sopchenski L., Cogo S., Dias-Ntipanyj M.F. et al. Bioactive and antibacterial boron doped TiO₂ coating obtained by PEO. *Appl. Surf. Sci.* 2018;458:49–58.
13. Nielsen F.H. Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2014;28:383–387.
14. Bolan S., Wijesekara H., Amarasiri D. et al. Boron contamination and its risk management in terrestrial and aquatic environmental settings. *Science of The Total Environment.* 2023;894:164744.
15. Zhang B., Li B., Gao S. et al. Y-doped TiO₂ coating with superior bioactivity and antibacterial property prepared via plasma electrolytic oxidation. *Mater. Des.* 2020;192:108758.
16. Pavarini M., Moscatelli M., Candiani G. et al. Influence of frequency and duty cycle on the properties of antibacterial borate-based PEO coatings on titanium for bone-contact applications. *Appl. Surf. Sci.* 2021;567:150811.
17. Wang X., Wang W.-X. Cu-based nanoparticle toxicity to zebrafish cells regulated by cellular discharges. *Environmental Pollution.* 2022;292:118296.
18. Zhang X. et al. Microstructure, corrosion resistance, osteogenic activity and antibacterial capability of Mn-incorporated TiO₂ coating. *Appl. Surf. Sci.* 2020;531:147399.
19. Pourshadloo M., Jameel M.F., Romero-Parra R.M. et al. Synthesis of TiO₂/rGO composite coatings on titanium alloys with enhanced anticorrosion performance in palmitic acid-incorporated physiological solutions. *Ceram. Int.* 2023;49:33598–33606.

20. Guo Z., Yang Z., Chen Y. et al. One-step plasma electrolytic oxidation with Graphene oxide for Ultra-low porosity Corrosion-resistant TiO₂ coatings. *Appl. Surf. Sci.* 2022;594:153477.
21. Manojkumar P., Lokeshkumar E., Premchand C. et al. Facile preparation of immobilised visible light active W–TiO₂/rGO composite photocatalyst by plasma electrolytic oxidation process. *Physica B Condens Matter.* 2022;631:413680.
22. Hummers W.S., Offeman R.E. Preparation of Graphitic Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* 1958;80:1339–1339.
23. Mazinani A., Nine M.J., Chiesa R. et al. Graphene oxide (GO) decorated on multi-structured porous titania fabricated by plasma electrolytic oxidation (PEO) for enhanced antibacterial performance. *Mater. Des.* 2021;200:109443.
24. San H., Paresoglou M., Minneboo M. et al. Fighting Antibiotic-Resistant Bacterial Infections by Surface Biofunctionalization of 3D-Printed Porous Titanium Implants with Reduced Graphene Oxide and Silver Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:9204.
25. Sun N., Yin S., Lu Y. et al. Graphene oxide-coated porous titanium for pulp sealing: an antibacterial and dentino-inductive restorative material. *J. Mater. Chem. B.* 2020;8:5606–5619.
26. Chai M.-Z., An M.-W., Zhang X.-Y. et al. In vitro and in vivo antibacterial activity of graphene oxide-modified porous TiO₂ coatings under 808-nm light irradiation. *Rare Metals.* 2022;41:540–545.
27. Liu S., Xia C., Liu Z. et al. Micro-arc oxidation preparation of a ZnO-Se composite coating on titanium with anti-oxidation and anti-bacterial potentials for osteomyelitis control. *Mater. Lett.* 2022;327:132978.
28. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;59:587–590.
29. Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* 2009;27:76–83.
30. Ponomarev V.A., Orlov E.A., Malikov N.A. et al. Ag(Pt) nanoparticles-decorated bioactive yet antibacterial Ca- and P-doped TiO₂ coatings produced by plasma electrolytic oxidation and ion implantation. *Appl. Surf. Sci.* 2020;516:146068.
31. Shin K.R., Kim Y.S., Kim G.W. et al. Effects of concentration of Ag nanoparticles on surface structure and in vitro biological responses of oxide layer on pure titanium via plasma electrolytic oxidation. *Appl. Surf. Sci.* 2015;347:574–582.
32. Muhaffel F., Cempura G., Menekse M. et al. Characteristics of multi-layer coatings synthesized on Ti6Al4V alloy by micro-arc oxidation in silver nitrate added electrolytes. *Surf. Coat. Technol.* 2016;307:308–315.
33. Mijndonckx K., Leys N., Mahillon J. et al. Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. *BioMetals.* 2013;26:609–621.
34. Van Hengel I.A.J. et al. Self-defending additively manufactured bone implants bearing silver and copper nanoparticles. *J. Mater. Chem. B.* 2020;8:1589–1602.
35. Yao X., Zhang X., Wu H. et al. Microstructure and antibacterial properties of Cu-doped TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation. *Appl. Surf. Sci.* 2014;292:944–947.
36. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011;283:65–87.
37. Leśniak-Ziółkowska K., Kazek-Kęsik A., Rokosz K. et al. Electrochemical modification of the Ti-15Mo alloy surface in solutions containing ZnO and Zn₃(PO₄)₂ particles. *Materials Science and Engineering: C.* 2020;115:111098.
38. Roknian M. et al. Study of the effect of ZnO nanoparticles addition to PEO coatings on pure titanium substrate: Microstructural analysis, antibacterial effect and corrosion behavior of coatings in Ringer's physiological solution. *J. Alloys. Compd.* 2018;740:330–345.
39. Nadimi M., Dehghanian C. Incorporation of ZnO–ZrO₂ nanoparticles into TiO₂ coatings obtained by PEO on Ti–6Al–4V substrate and evaluation of its corrosion behavior, microstructural and antibacterial effects exposed to SBF solution. *Ceram. Int.* 2021;47:33413–33425.
40. Nikoomezari E. et al. Effect of ZrO₂ nanoparticles addition to PEO coatings on Ti–6Al–4V substrate: Microstructural analysis, corrosion behavior and antibacterial effect of coatings in Hank's physiological solution. *Ceram. Int.* 2020;46:13114–13124.
41. Molaei M. et al. Enhancing cytocompatibility, antibacterial activity and corrosion resistance of PEO coatings on titanium using incorporated ZrO₂ nanoparticles. *Surfaces and Interfaces.* 2022;30:101967.
42. Zhao D. et al. Antifouling properties of micro arc oxidation coatings containing Cu₂O/ZnO nanoparticles on Ti6Al4V. *Int. J. Refract. Metals Hard Mater.* 2016;54:417–421.

43. Du Q. et al. The effect of applied voltages on the structure, apatite-inducing ability and antibacterial ability of micro arc oxidation coating formed on titanium surface. *Bioact. Mater.* 2018;3:426–433.
44. Huang H.-L. et al. Antibacterial and biological characteristics of tantalum oxide coated titanium pretreated by plasma electrolytic oxidation. *Thin Solid Films.* 2019;688:137268.
45. Chang Y.-Y. et al. Antibacterial properties and cytocompatibility of tantalum oxide coatings. *Surf. Coat Technol.* 2014;259:193–198.
46. Zhu Y. et al. Bacterial and mammalian cells adhesion to tantalum-decorated micro-/nano-structured titanium. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2017;105:871–878.
47. Meidanchi A., Jafari A. Synthesis and characterization of high purity Ta₂O₅ nanoparticles by laser ablation and its antibacterial properties. *Opt. Laser Technol.* 2019;111:89–94.
48. Wang F. et al. Simultaneous incorporation of gallium oxide and tantalum microparticles into micro-arc oxidation coating of titanium possessing antibacterial effect and stimulating cellular response. *Biomaterials Advances.* 2022;135:212736.