УДК 616.71-001.5-089.843-022.7:615.281.9](048.8)

DOI: http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720263129-145

Системи доставки антибактеріальних агентів з альгінатом натрію для ортопедії та травматології: систематичний огляд

С. Є. Бондаренко, П. М. Воронцов, В. Є. Мальцева, О. А. Нікольченко

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Objective. To systematize studies on the use of sodium alginate (Alg) as a carrier for antibacterial agents (AAs) in titanium implant systems and bone infection models. Methods. A search for original studies published in English between 2014 and 2026 was conducted in Web of Science, Scopus, PubMed, and Google Scholar. The inclusion criteria were studies in which Alg was incorporated into an AA delivery system combined with a titanium substrate or evaluated in a bone infection model. Results. Nineteen studies were included (all with in vitro design): 10 combined in vitro and in vivo designs, 2 were ex vivo studies, and 1 used all three approaches. Alg-based systems were predominantly coatings (n = 13), and less frequently hydrogels (n = 4) or scaffolds (n = 2). The AAs included antibiotics (n = 9), metal ions (n = 4), biological antibacterial agents (n = 3), chlorhexidine (n = 2), and combined approaches (n = 2). Among the 13 publications using different forms of titanium substrates (pure titanium (n = 6), TiO_2 (n = 5), Ti-6Al-4V alloy (n = 1), and Ti-NH_2 discs (n = 1)), Alg was predominantly used to produce multilayer coatings (n = 8), half of which contained antibiotics. An initial burst release of AAs during the first 24 h was reported in 8 of 19 studies (26–40%); however, only two studies assessed whether the released concentrations corresponded to the minimum inhibitory concentration. The release rate of AAs was pH-dependent: an alkaline environment promoted faster release of teicoplanin, whereas zinc ions and chlorhexidine were released under acidic conditions. All Alg-based systems containing antibiotics were effective against S. aureus; two systems containing teicoplanin or vancomycin were also effective against MRSA and MSSA. Alg-based systems containing metal ions or chlorhexidine also demonstrated activity against MRSA, MRSE, E. coli, S. epidermidis, and A. baumannii. Conclusions. The antibacterial efficacy of alginate-based systems under preclinical conditions has been demonstrated predominantly in vitro. However, their activity in vivo in models of acute bone infection and chronic osteomyelitis supports further investigation of their integration with 3D-printed titanium implants. Keywords sodium alginate, antibacterial agent delivery systems, implant-associated infection,periprosthetic infection, titanium implants, antibiotic resistance, biofilm.

Мета. Систематизувати дослідження щодо використання альгінату натрію (Alg) як носія антибактеріальних агентів (АА) у структурі титанових імплантатів та в моделях кісткової інфекції. Методи. Пошук оригінальних досліджень опублікованих у 2014–2026 р. англійською мовою проведено у Web of Science, Scopus, PubMed, GoogleScholar. Критерії включення: статті, де Alg був у складі системи доставки АА в поєднанні з титановим носієм або в моделі кісткової інфекції. Результати. Відібрано 19 досліджень, за дизайном in vitro, з них 10 — поєднували in vitro та in vivo, 2 — ex vivo, 1 — всі три варіанти. Системи з Alg переважно були покриттями (n = 13), рідше гідрогелем (n = 4) або каркасом (n = 2). Як АА, крім антибіотиків (n = 9), автори використовували іони металів (n = 4), біологічні АА (n = 3), хлоргексидин (n = 2), та комбіновані підходи (n = 2). У 13 публікаціях, де були використані різні форми титанового субстрату (чистий (n = 6), з TiO_2 (n = 5), сплав Ti-6Al-4V (n = 1), Ti-NH_2 диски (n = 1)), Alg переважно застовували для створення багатошарових покриттів (n = 8), половина з них містила антибіотики. У 8 з 19 статей було вибухове вивільнення АА в першу добу (26–40 %), лише у двох перевірено відповідність мінімальної інгібуючої концентрації. Швидкість вивільнення АА залежала від pH: лужне середовище сприяло швидшому вивільненню тейкопланіна, а в кислому — вивільнялися іони цинку та хлоргексидин. Усі системи з Alg та антибіотиками були ефективні проти S. aureus, дві з них із тейкопланіном або ванкоміцином — проти MRSA, MSSA. Системи з Alg та іонами металів або хлоргексидином також показали ефективність проти MRSA, MRSE, E. coli, S. epidermidis, A. baumannii. Висновки. Антибактеріальна ефективність альгінатних систем у доклінічних умовах підтверджена переважно in vitro, але їх дія в in vivo умовах у моделях гострої кісткової інфекції та хронічного остеомієліту є підставою для їх подальших досліджень їхнього поєднання з титановими 3D-друкованими імплантатами.

Ключові слова. Альгінат натрію, системи доставки антибактеріальних агентів, імплантат-асоційована інфекція, перипротезна інфекція, титанові імплантати, антибіотикорезистентність, біоплівка

© Бондаренко С. Є., Воронцов П. М., Мальцева В. Є., Нікольченко О. А., 2026

PREVIEW

Вступ

Перипротезна інфекція великих суглобів, інфекційні ускладнення після остеосинтезу переломів або реконструкції кісткових дефектів, зокрема спричинених бойовою травмою, є видами імплантат-асоційованих інфекцій. Їх вважають рідкісним (0,3–9 %), але серйозним ускладненням після імплантації ортопедичних пристроїв [1, 2]. В умовах війни зростає частота поранень кінцівок зі складними переломами, що потребує лікування зі застосуванням ортопедичних імплантатів [3]. Водночас існує високий ризик інфікування та виникнення в подальшому хронічної інфекції після мінно-вибухових і вогнепальних поранень внаслідок інфікування під час травми, необхідності повторних хірургічних втручань, складних переломів кісток та ін. [4]. Відомо, що лікування імплантат-асоційованих інфекцій є довготривалим, складним та економічно витратним, часто неефективним, зокрема через розвиток резистентності збудників до антибіотиків [1, 2, 5] або утворення бактеріями біоплівки на поверхні імплантата [6]. Лікування перипротезної інфекції зазвичай триває 6–8 тижнів, що обумовлює не лише розвиток резистентності в мікроорганізмів, а і збільшує ризик побічних ефектів [2].

Смертність від невиліковних інфекцій через резистентність до антибіотиків за прогнозом перевищить цей показник до 2050 року для онкологічних захворювань [7]. Три з шести бактерій, пов'язаних з найбільшою смертністю через резистентність до антибіотиків [7], спричинюють імплантат-асоційовану ортопедичну інфекцію: *S. aureus, A. baumannii* та *P. aeruginosa* [8]. Із них найбільше смертей (≥ 100 тисяч) спричинено метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA) [7]. Основним інфекційним збудником в ортопедії та травматології є *S. aureus*, а його резистентна форма, MRSA, здатна формувати стійкі біоплівки на поверхні титанових імплантатів, що знижує ефективність системного лікування антибіотиками [2]. Це обумовлює необхідність розробки альтернативних стратегій лікування, серед яких — системи локальної доставки антибактеріальних агентів (АА) із пролонгованим вивільненням поблизу імплантата. Перевагами таких систем є можливість досягти високих концентрацій антибіотика чи інших антибактеріальних засобів безпосередньо поблизу імплантата, а також зниження частоти побічних ефектів, які виникають у разі системного лікування.

Альгінат натрію (Alg) є природним полісахаридом, який отримують із бурих водоростей. Він відомий носій лікарських засобів через свою біосумісність, нетоксичність, здатність до гелеутворення в разі поєднання з катіонами кальцію, та здатність до біодеградації [9]. Ці властивості дають змогу створювати на його основі системи з різною структурою та складом для пролонгованого вивільнення ліків (гідрогелі, каркаси, біочорнила для 3D-друку, покриття) [10, 11]. У медицині його вже використовують у вигляді гідрогелевих пов'язок з антибактеріальними властивостями для лікування ран [12, 13]. Це робить його перспективним носієм АА у разі поєднання з титановими імплантатами для ортопедії та травматології.

Проте попри відомий потенціал Alg як носія лікарських засобів, систематичного огляду результатів його застосування разом із титановими імплантатами не проведено.

Мета: систематизувати дослідження щодо використання Alg як носія антибактеріальних агентів у структурі титанових імплантатів та в експериментальних моделях кісткової інфекції.

Матеріал і методи

Пошук оригінальних досліджень, опублікованих з 2014 до травня 2026 року англійською мовою, проведено у чотирьох бібліографічних базах даних (Web of Science, Scopus, PubMed, GoogleScholar). Для пошуку використовували такі ключові слова: «implant-associated infection» або «prosthesis-related infection» або «periprosthetic joint infection» або «prosthesis related infection», «anti-bacterial agent» або «anti-infective agent» або «antibiotic» або «antibiofilm therapy», «alginate» або «sodium alginate». Системний огляд проведено згідно з рекомендаціями PRISMA.

Критерії включення: Alg є у складі системи доставки будь-якого АА незалежно від дизайну дослідження *(in vivo, in vitro, ex vivo)* у поєднанні з титановим носієм (субстратом) або у моделі кісткової інфекції. Виключали дослідження, що не вивчали Alg у поєднанні з титановим носієм або в моделі кісткової інфекції, а також дослідження, де Alg не був носієм АА.

Виконали скринінг знайдених статей на основі аналізу заголовків та анотацій. Такі відомості були записані: автор, країна, рік, форма системи з Alg, концентрація Alg, зшивач для Alg, додаткові компоненти, АА, дизайн дослідження, особливості вивільнення антибактеріального агенту (метод оцінювання, наявність вибухового вивільнення та

PREPRINT

його тривалість, вплив форми носія на вивільнення), антибактеріальна активність (метод аналізу, особливості антибактеріальної активності, її тривалість), біосумісність, остеогенні властивості, результати дослідження кісткової інфекції, вплив на макрофаги. Кількісний аналіз не проводили через гетерогенність результатів включених досліджень.

Результати

За результатами первинного пошуку в бібліографічних базах даних (Web of Science, Scopus, PubMed, GoogleScholar) виявлено 153 публікації. Після видалення дублікатів (n = 23) було відібрано 130 джерел. Після читання заголовків та анотацій було виключено 57 статей (причини виключення: відсутність Alg як носія (n = 28), відсутність АА (n = 29)) Після аналізу повних текстів із 73 публікацій виключено 54 через відсутність досліджень з титановим носієм або не використовували моделі дослідження інфекції кісток *in vivo* або *ex vivo*. Загалом було включено 19 досліджень згідно з критеріями включення. Процес відбору показано на рис. 1.

Характеристика включених досліджень (n = 19)

Загальна характеристика включених досліджень наведена в табл. 1. Включені в огляд роботи були опубліковані в період 2014–2026 р. Водночас після 2020 року кількість робіт зросла, що може підтверджувати інтерес до Alg як системи доставки ліків в ортопедії та травматології. Майже половина включених досліджень була проведена дослідниками з Китаю (n = 9), інші — з країн ЄС, Великобританії, США, Індії, Саудівської Аравії.

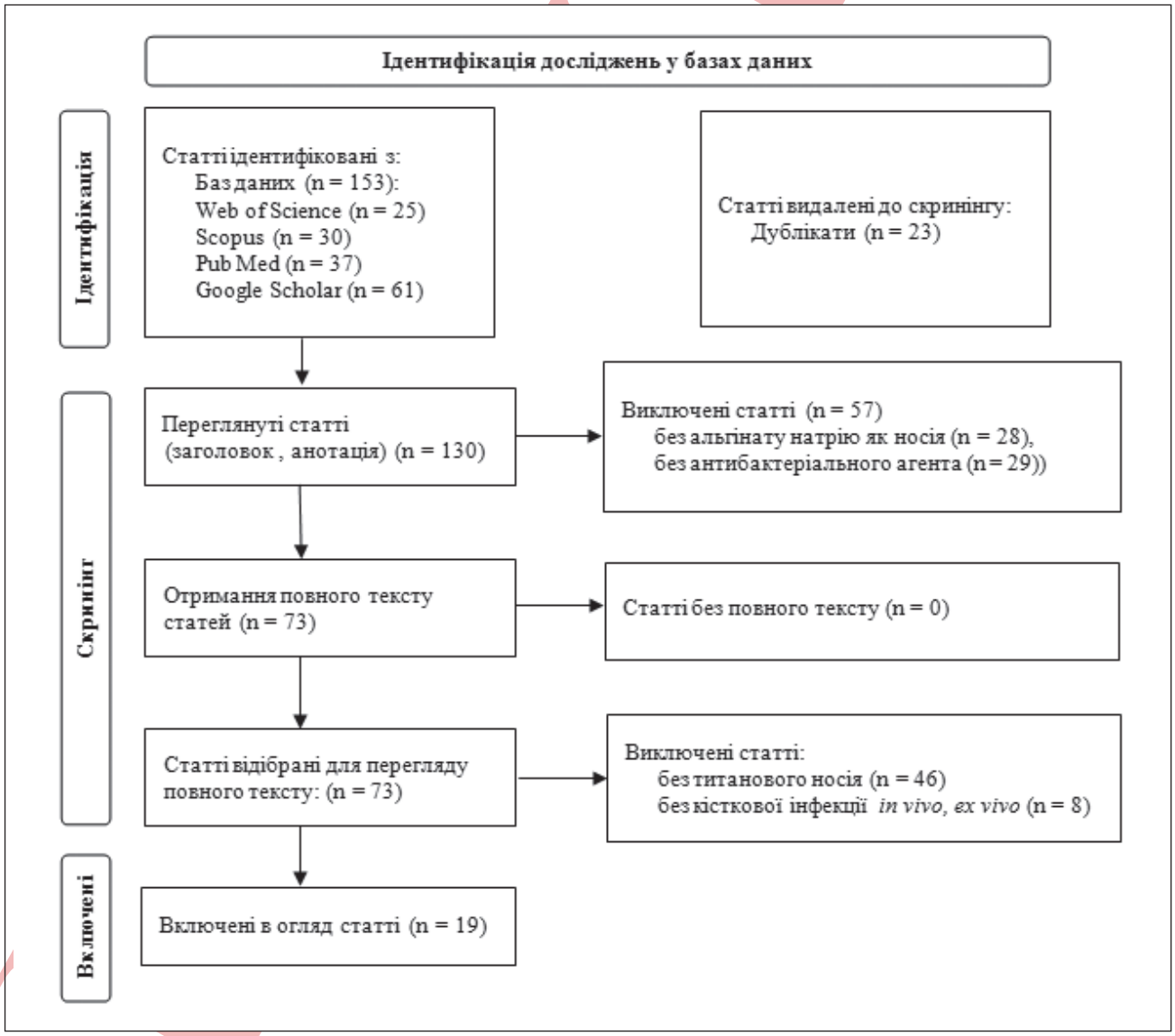


Рис. 1. Блок-схема відбору статей для систематичного огляду за рекомендаціями PRISMA 2020

Дизайн включених досліджень був наступний: усі проводились *in vitro* [14–32], з них 9 — лише *in vitro* [14, 17, 21, 24–27, 29, 32]; 10 — поєднували з *in vivo* дизайн [15, 16, 18–20, 22, 23, 28, 30, 31], 2 — з *ex vivo* [23, 29], 1 — усі три типи [23]. У переважній більшості досліджень системи доставки антибактеріальних агентів з Alg були покриттями (n = 13) [14, 17, 18, 20, 21, 22, 24–29, 32], рідше гідрогелем (n = 4) [15, 16, 23, 31] або каркасом (n = 2) [19, 30].

Концентрація Alg у розглянутих системах варіювала від 0,02 до 4 %, у чверті досліджень (n = 5) становила 2 % [18, 19, 23, 31, 32]. Для гелеутворення як зшивач найчастіше використовували хлорид кальцію ($CaCl_2$) (n = 9) [15, 16–18, 23, 27, 29, 30, 32], проте у чверті досліджень автори про це не повідомляють (n = 5) [14, 21, 25, 26, 28]. Іншими зшивачами були іони міді ($CuSO_4$, $CuCl_2$) [20, 31], цинку ($ZnCl_2$) [22], стронцію ($SrCl_2$) [19]. Додаткові компоненти в складі розглянутих систем доставки такі як желатин (зокрема желатин метакрилат) [19, 20, 26], хітозан [17, 26, 32], колаген [31], фіброїн шовку [30] застосовувались у 7 дослідженнях для покращення клітинної адгезії, біосумісності та механічних властивостей альгінатних систем. У 5 джерелах використовували керамічні наповнювачі, такі як β-трикальцій фосфат [19], наногідроксилапатит [23], ватерит ($CaCO_3$) [18, 25], цемент із тетракальційфосфату та нанодіоксиду кремнію [29] для підвищення остеоіндуктивності та механічної міцності. Водночас ватерит [18, 25], наногідроксилапатит [23] та полі(молочну-ко-гліколеву) кислоту (PLGA) [27] застосовували для інкапсуляції і пролонгованого вивільнення АА. У 5 публікаціях — біологічно активні молекули: інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) [26], фенаміл (phenamil) [30], дигідромірицетин (DHM) [20], куркумін [22], сульфасалазин [16] для стимуляції остеогенезу та протизапальної дії. Як модифікатори поверхні у 4 статтях використовували полі-L-лізин (PLL) [14, 24], полі(β-аміноестер) (PBAE) [28], (3-амінопропіл)триетоксисилан (APTES) [25] із метою покращення клітинної адгезії та підвищення механічної стабільності. У одному спостереженні — мезенхімальні клітини кісткового мозку щурів для збільшення остеогенного потенціалу 3D-каркаса з Alg [19]. У двох дослідженнях не застосовували додаткові компоненти [15, 21].

У включених статтях використовували як антибіотики (n = 9) [17, 18, 24, 26, 27, 29–32], так і неантибіотичні засоби: неорганічні АА (іони металів, наночастинки металів) (n = 4) [14, 19, 20, 22], біологічні АА (n = 2) [15, 23], антисептики (n = 2) [21, 28], системи з живими бактеріями (n = 1) [16] та комбіновані підходи (n = 2) [18, 25].

Альгінатні системи на титанових поверхнях (n = 13). Використано різні форми титанового субстрату або модифікації поверхні: чистий (спиця, пластини) (n = 6) [14, 18, 21, 24, 25, 31], функціоналізований ($Ti\text{-}NH_2$ диски) (n = 1) [17], сплав (пористий каркас Ti-6Al-4V) (n = 1) [26], наночастинки TiO_2 (n = 1) [28], наноструктурований TiO_2 (анодовані або функціоналізовані цинком та куркуміном TiO_2-нанотрубки, -нанострижні) (n = 3) [20, 22, 32], пористий TiO_2 [27]. У більшості робіт (n = 8) Alg був у складі багатошарових покриттів [14, 17, 18, 21, 25, 26, 28, 32], його поєднували з протилежно зарядженими полімерами (хітозан [26, 32], полі-L-лізин [14], полі(аліламін гідрохлорид) [25] або хлоргексидин [21, 28]), у половині досліджень (n = 4) були шари з антибіотиком [17, 18, 26, 32], рідше метали (цинк, срібло) [14, 25] або хлоргексидин [21, 28]. У 2 публікаціях Alg — основа для створення гідрогелю для композитного покриття [20, 31], ще у 2 — носій для наноструктур (нанотрубки TiO_2 [22], мікрочастинки PLGA [27]), завантажені АА [22, 24, 27]. Концентрація Alg варіювалася від 0,02 до 2 %, у 23 % (n = 3) досліджень становила 2 % [18, 31, 32]. Зшивання Alg проводилось із використанням $CaCl_2$ у третині робіт (n = 4) [17, 18, 27, 32].

Особливості вивільнення антибактеріальних агентів (n = 13). Майже в половині робіт (n = 6), повідомлялося про наявність вибухового вивільнення АА протягом перших 24 год 25–63 % загальної дози агента. Вибухове вивільнення — це явище фармакокінетики, яке описує прискорене вивільнення препарату в перші години або добу після контакту з оточуючим середовищем [33].

Загалом вивільнення АА з альгінатних систем тривало від 7 днів до 8,5 тижнів. У 3 джерелах продемонстровано, що багатошарові покриття забезпечують статистично значуще подовження терміну вивільнення порівняно з одношаровими [17, 18, 26, 28]. Наявність Alg у тришаровому покритті на поверхні титану сприяла повільнішому вивільненню ванкоміцину з ватериту порівняно з його відсутністю [18]. Коли Alg був верхнім шаром у багатошаровому покритті, то порівняно з хітозаном, уповільнював вивільнення гентаміцину з нанотрубок з TiO_2 [32]. L. Rumian та співавт. виявили, що різна концентрація Alg (0,02 та 0,2 %) у покритті на мікрочасточках PLGA, нанесених на титановий пористий каркас, не впливає на швидкість вивільнення гентаміцину протягом 50 днів [27].

PREPRINT

Таблиця 1

Характеристика альгінатних систем доставки антибактеріальних агентів, включених у систематичний огляд

Автор	Рік	Форма	Особливості дизайну носія	Alg (%)	Зшивач Alg	Додатковий компонент	Антибактеріальний агент	Титан	Дизайн дослідження
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J. Barros [23]	2020	гідрогель	гідрогель з інкапсульованим бактеріофагом	2,0	$CaCl_2$	наноНА	бактеріофаг LM99 проти *E. faecalis*	н/д	*in vitro, in vivo, ex vivo*
Y. Bourgat [24]	2021	наногель; покриття	Alg змішаний з PLL-CIP (1:4, 1:3, 1:2 та 1:1)	0,1	PLL	полі-L-лізин (PLL)	CIP	титанові пластини	*in vitro*
A. Chandramouli [29]	2026	покриття	кульки з цементу з покриттям: 2 % CIP у розчині Alg	4,0	$CaCl_2$	цемент з тетракальційфосфату та нанадіопсиду	CIP	н/д	*in vitro, ex vivo*
C. Guo [14]	2020	покриття	Alg між 2 шарами PLL на Ti, зверху шар Ag	0,5	—	PLL	наноAg	титанові пластини	*in vitro*
F. Yao [15]	2021	гідрогель	—	1,5	$CaCl_2$	—	химерний лізин	н/д	*in vitro, in vivo*
F.-S. Fu [16]	2025	гідрогель	гідрогель з інкапсульованими бактерією	так	$CaCl_2$	сульфасазалін	*Bacillus subtilis*	н/д	*in vitro, in vivo*
H. Lv [17]	2014	покриття	багатошарове покриття Alg-Chi-Alg-Chi-Alg з 2 % MIN у розчині Alg	0,2	$CaCl_2$	хітозан	MIN	Ti-NH_2 диски	*in vitro*
P. Mofazali [26]	2024	покриття	багатошарове покриття: IGF-1 (0,02 мг/мл) потім Gel/Alg, потім хітозан з CEF (0,4 мг/мл) повтор 1–5 раз	так	—	желатин, хітозан, IGF-1	CEF	пористий каркас з Ti-6Al-4V	*in vitro*
H. Motasadizadeh [30]	2022	каркас	пористий з гідрогелю; 2 мг TEI на 1 мл р-ну фіброїну шовку з Alg	1,0	$CaCl_2$	фіброїн шовку; фенамід (phenamil)	TEI	н/д	*in vitro, in vivo*
S. Perni [28]	2020	покриття	наночастинки TiO_2 з багатошаровим (10 4-шарових) покриттям поліелектролітів (поліβ-аміноестер, Alg та хлоргексидину 10 мг/мл)	0,2	—	полі β-аміноестер	хлоргексидин	наночастинки TiO_2	*in vitro, in vivo*
Q. Lian [18]	2022	покриття	тришарове покриття сендвіч типу: ватерит на поверхні Ti, Alg з ліпосомами, знов ватерит, VAN у ватериті в обох шарах	2,0	$CaCl_2$	ватерит	VAN, IL-12 (у ліпосомі)	Ti	*in vitro, in vivo*
R. Nie [19]	2022	3D-каркас	3D-каркас	2,0	синє світло 405 нм, $SrCl_2$	GelMA, β-ТКФ, Sr2 +, BMSC щурів $1,0 \times 10^6$ клітин/мл чорнила	Ti_3C_2 Mxene	н/д	*in vitro, in vivo*
R. K. Park [31]	2025	гідрогель ін'єкційний	твердне після ін'єкції; 8 мг CLI у 200 мкл гідрогелю	2,0	$CaSO_4$	колаген	CLI	Ti	*in vitro, in vivo*

PREVIEW

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L. Rumian [27]	2016	покриття	мікрочасточки PLGA з GEN (10 мг GEN на 100 мг PLGA) вкриті Alg нанесені на титан	0,2; 0,02	$CaCl_2$	PLGA	GEN	пористий (90 %, 430 мкм) TiO_2	*in vitro*
A. Selmani [25]	2025	покриття	Наночастинки ZnO між чотирма шарами PAH/ALG PAH. Останній шар — ватерит	0,3	—	ватерит (CaCO3), 3-аміно-пропіл-триетоксисилан	Полі (аліламін) гідрохлорид (PAH), ZnO	титанові пластини	*in vitro*
H. Shaygani [32]	2023	покриття	багатошарове покриття: верхній шар Alg або Chi; GEN 40 мг/мл у нанотрубках TiO_2	20,0	$CaCl_2$	хітозан	GEN	нанотрубки TiO_2	*in vitro*
T. Zhang [20]	2026	покриття	спін-покриття GelMA/Alg з наночастинками Zn (з DHM або без) на наностижнях з TiO_2	0,8	$CaCl_2$	GelMA, дигідромірицетин (DHM)	Cu^{2+}, Zn^{2+}	нано-стрижні TiO2	*in vitro, in vivo*
X. Wu [21]	2023	покриття	багатошарове покриття з 5 або 10 бішарів Alg/хлоргексидину на титані	0,1	—	—	хлоргексидин	титанові пластини	*in vitro*
Y. Sun [22]	2025	покриття	куркумін з Alg на наностижнях з TiO_2, легованих цинком (0,1 або 0,5 М)	0,6	Zn(Cl)2	куркумін	Zn	нано-стрижні TiO_2	*in vitro, in vivo*

Примітки: Alg — альгінат натрію, BMSC — мезенхімальні клітини кісткового мозку, CEF — цефазолін, CIP — ципрофлоксацин, Chi — хітозан, CLI — кліндаміцин, DHM — дигідромірицетин, IL-12 — інтерлейкін-12, GelMA — желатин метакрилатного ангідриду, Gel — желатин, GEN — гентаміцин, MIN — міноциклін, PAH — полі(аліламін) гідрохлорид, PBS — фосфатний буфер, PLGA — полі(L-лактид)-когліколід, PLL — полі-L-лізин, TEI — тейкопланін, β-ТКФ — β-трикальційфосфат, VAN — ванкоміцин, наноНА — наногідроксилапатит, наноAg — наночасточки срібла, н/д — не досліджували.

Вивільнення іонів цинку [20, 22] та хлоргексидину [28] із покриттів швидше відбувалося в кислому середовищі (pH = 5,4) порівняно з нейтральним (pH = 7,3–7,4). Лише у 2 дослідженнях співставлено концентрацію вивільненого антибіотика з багатошарових покриттів із мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) для бактерій: на 14 день для міноцикліну [17] та від 4 до 28 днів для хлоргексидину проти різних інфекційних збудників [28]. Це обмежує можливість клінічної інтерпретації досягнутих концентрацій АА протягом періоду їх вивільнення.

Системи з антибіотиками (n = 6). У дослідженнях із антибіотиками в складі альгінатних систем на титанових поверхнях, автори використовували гентаміцин (n = 2) [27, 32], цефазолін [26] ципрофлоксацин [24], кліндаміцин [31], міноциклін [17].

Методи аналізу антибактеріальної активності альгінатних систем були наступні: зона інгібування (n = 3) [26, 27, 32], кількісний підрахунок колонієутворювальних одиниць (КУО) (n = 2) [26], оцінювання формування біоплівки методом кристалічного фіолетового (n = 1) [17], турбідиметричний (n = 1) [24].

У 6 публікаціях проаналізовано антибактеріальну активність проти *S. aureus*, а в 1 — проти клінічних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* від пацієнтів із інфекцією суглоба [27]. Покриття з Alg на мікрочасточках PLGA, що містило цефазолін, продемонструвало зони інгібування розміром 9–16 мм, водночас багатошарова форма більше пригнічувала ріст бактерій, ніж моношарова (3 проти 4,5 log КУО/мл) [26]. У багатошаровому покритті Alg із хітозаном на наностижнях TiO_2, що містили гентаміцин, зона інгібування була

PREVIEW

до 39,32 мм [32]. У каркасі з мікрочасточками, вкритими Alg із гентаміцином, застосування Alg у нижчій концентрації (0,02 %) пов'язане з більшими зонами інгібування як проти *S. aureus*, так і проти *S. epidermidis*, ніж 0,2 % Alg [27].

В одному з досліджень [17] цієї підгрупи виявлено можливість багатошарового покриття з міноцикліном пригнічувати ріст біоплівки *S. aureus* зі 100 % знищенням бактерій на 1-й день та 80 % на 14-й, що є клінічно значущим показником для профілактики імплантат-асоційованої інфекції.

У одному з досліджень антибактеріальна ефективність альгінатної системи була підтверджена проти *S. aureus* у моделі імплантат-асоційованої інфекції *in vivo* [31]. У результаті локального одноразового введення гідрогелю з Alg із кліндаміцином мишам автори досягли тривалого пригнічення *S. aureus*. Водночас дворазове введення гідрогелю забезпечило контроль інфекції протягом 10 днів порівняно зі системним введенням кліндаміцину (100 мг/кг), де стався рецидив [31].

Системи з неантибіотичними агентами (метали й антисептики) (n = 6). Окрім антибіотиків у половині досліджень із титановими поверхнями використано неантибіотичні агенти. До них рідше ніж до антибіотиків розвивається резистентність у бактерій, тому вони є перспективними для використання в разі імплантат-асоційованої інфекції в ортопедії. Обмеженнями їхнього використання є певна цитотоксичність, яка залежить від концентрації, тому системи пролонгованого вивільнення можуть бути рішенням. Такими агентами були іони або наночастинки металів (наноAg, ZnO, іони цинку) [14, 20, 22, 25] та хлоргексидин [21, 28].

Як і для антибіотик-навантажених систем антибактеріальну активність оцінювали схожими методами: зона інгібування (n = 3) [14, 21, 22], кількісний підрахунок КУО (n = 3) [14, 20, 28], тест на каламутність (n = 1) [20], а також методом оцінювання оптичної густини (n = 4) [14, 21, 22, 25]. У цих дослідженнях антибактеріальну активність аналізували щодо багатьох мікроорганізмів: грампозитивних, грамнегативних бактерій та *C. albicans* (табл. 2).

Покриття з цинком на наностріжнях з TiO_2 зменшували ріст бактерій проти *S. aureus* та *E. coli*, водночас інгібування коливалося від 50 до 80 % залежно від концентрації цинку (0,1 або 0,5 М) [22], тоді як інше покриття зменшило відновлення бактерій приблизно до 30 КУО/мл порівняно з 240–300 КУО/мл для контролю (чистий титан) [20]. Покриття, що містило наночастинки ZnO мало широкий спектр активності як проти планктонних мікроорганізмів, так і проти їхньої адгезії, з інгібуванням понад 90 % проти планктонних *S. aureus* та *S. epidermidis*, тоді як активність проти *C. albicans* коливалася від 79 до 94 % [25]. У разі верхнього шару наноAg , а нижче Alg між двома шарами полі-L-лізину, виявлено повне інгібування проліферації та відсутність колоній *S. aureus* та *S. mutans* через 24 години [14].

Антибактеріальна ефективність багатошарового покриття на наночастинках TiO_2 з хлоргексидином варіювалася залежно від мікроорганізму, водночас, найтриваліша активність була проти MRSA (20–28 днів) і найкоротша проти *A. baumannii* (4–6 днів), що автори пов'язують з різною МІК хлоргексидину для кожного виду бактерій [28]. Збільшення кількості шарів покриття з хлоргексидином на пористому титані з п'яти до десяти зменшило ріст бактерій (*S. aureus* та *A. actinomycetemcomitans*) порівняно з чистим титаном, хоча різниця між цими двома багатошаровими варіантами була відносно невеликою [21].

Комбіновані системи (n = 1). Було посилено антибактеріальну активність тришарового покриття з ванкоміцином на поверхні титану шляхом додавання IL-12 у ліпосомі. IL-12 сприяв поляризації макрофагів із фенотипу M0 у M1, що посилювало їхню активність проти бактерій (MRSA) [18]. Alg у складі покриття сприяв у 8 раз довшому вивільненню ванкоміцину: за його відсутності весь антибіотик вивільнявся за добу. Антибактеріальна активність цього покриття була продемонстрована як *in vitro*, так і *in vivo*. *In vitro* виявлено схожу ефективність проти метицилін-чутливого *S. aureus* (MSSA) та MRSA: за 7 днів знищено 82–87 та 89–93 % КУО, відповідно. *In vivo*, у гостроінфікованому (2 ін'єкції MRSA на 1 та 14 дні) дефекті з гвинтовим імплантатом у великогомілковій кістці щурів знищено 99 % КУО через 4 тижні, а також виявлено збільшення обсягу кістки навколо імплантата [18]. Напрямок, в якому поєднують класичний антибактеріальний підхід (використання антибіотиків) та імуномодуюючий може бути перспективним для лікування важких інфекцій з утворенням біоплівок, викликаних MRSA. Проте через недостатність доказів на користь цього потрібні подальші дослідження.

Біосумісність та остеогенний потенціал систем (n = 13). Цитотоксичність розроблених альгінатних систем оцінювали в 10 з 13 досліджень шляхом МТТ-тесту (n = 4) [14, 21, 28, 32] або аналізу живі/мертві клітини (n = 3) [18, 20, 27]. Усі альгінатні системи були біосумісні, що підтверджено з використанням клітинних ліній

Таблиця 2

Характеристика вивільнення антибактеріальних агентів з альгінатних систем та їхня антибактеріальна ефективність

Автор	Метод вивільнення (буфер, умови)	Вибухове вивільнення (так/ні, %)	Тривалість вивільнення	Антибактеріальний ефект	Цитотоксичність (тест, клітини)	Додаткові результати
1	2	3	4	5	6	7
J. Barros [23]	PBS, 150 об/хв; 37°C	так, 40 % через 30 хв, 88 та 97 % фагів через 6 та 24 год	97 % бактеріофага за 24 год	знищено 99 % КУО планктонної та 98 % КУО біоплівкової форми мультирезистент *E. faecalis* 201 за 24 год	МТТ-тест, MG-63	пригнічення *E. faecalis* у стегновій кістці ембріона курчати *ex vivo* (99,6 та 99,9 % через 24 та 48 год); сприяє остеогенезу в неіфікованій кістці *ex vivo*
Y. Bourgat [24]	PBS з трипсином, pH = 7,4; 37 °C	н/д	н/д	CIP з бутиновою групою пригнічував ріст *S. aureus* на 100 %, без неї — на 51 % за 24 години	н/д	н/д
A. Chandramouli [29]	PBS; 37 °C	ні	73 % CIP за 47 днів	антимікробний і антибіоплівковий ефект проти *S. aureus* (КУО 93,46 проти 27,33), *E. coli* (КУО 97,3 проти 20,31) порівняно з кульками без CIP за 27 днів	Alamar blue-тест, стовбурові клітини зубних фолікулів	пригнічення *S. aureus* (5 проти 1,8 log10 КУО), *E. coli* (5 проти 2,5 log10 КУО) 24 год у кістках щурів *ex vivo*; мінералізація, ангіогенез
C. Guo [14]	PBS; 37 °C	6 днів; max концентрація нетоксична (< 10 мг/л)	2 мкг PLL кожні 3 дні протягом 27 днів	100 % пригнічення проліферації *S. aureus, S. mutans*: 0 КУО за 24 год	МТТ-тест, MC3T3-E1	пригнічення адгезії остеобластів, але поверхня сприяє їх проліферації
F. Yao [15]	Tris-буфер	23 % за 72 год	н/д	ефективний проти *S. aureus* за оптичною густиною за 24 та 72 годин	CCK-8, клітини нирок хом'яка	пригнічення *S. aureus* у дефекті стегнової кістки мишей C57BL/6 через 7 днів
F.-S. Fu [16]	PBS; 37 °C	н/д	н/д	знищено 99 % КУО MRSA, *E. coli*; порушення утворення біоплівки MRSA за 24 год	н/д	одна ін'єкція гідрогелю ефективніша ніж багаторазові VAN у разі хронічного остеомієліту (MRSA, спиця сталева, 1 тиждень) у великогомілковій кістці мишей за 4 тижні: знищено 97,1 та 95,6 % КУО відповідно; сприяє остеогенезу і ангіогенезу; макрофаги з M1 на M2
H. Lv [17]	PBS, pH = 7,4; 37 °C	перші 24 год (210 мкг/мл)	MIN стабільно після 7 днів (50 мкг/мл), концентрація на 14 день (25 мкг/мл) була вища за MIK	пригнічення росту біоплівок *S. aureus* 7 днів і проти планктонних форм (100 % у перший день, 80 % — 14 день)	н/д	н/д
P. Mofazali [26]	PBS, pH = 7,2–7,4; 37 °C	лише з багатошарового перші 24 год	за 7 днів з моношарового 100 % CEF, з багатошарового менше 100 % CEF	багатошарове покриття ефективніше ніж моношарове проти *S. aureus* (3 проти 4,5 log КУО/мл) за 24 год	CCK-8, MG-63	сприяло остеогенній диференціації, адгезії; мінералізація MG-63 через 7 днів *in vitro*
H. Motasadizadeh [30]	PBS, pH = 5,5, 7,4 та 8,5; 37 °C	≈ 8, 15 та 23 % за pH = 5,5; 7,4 та 8,5 за 24 год	46, 68 та 75 % TEI — за 10 днів; 83, 90 та 89 % TEI — за 35 днів за pH 5,5; 7,4 та 8,5 відповідно	ефективний проти планктонного MRSA за оптичною густиною; до 35 дня, за різного pH (5,5, 7,4 та 8,5) концентрація TEI вище MIC, яка 0,5 мкг/мл за 48 год	МТТ-тест, остеобласти кролів	менше запалення (IL-6 нижче в тканинах) у великогомілковій кістці щурів із хронічним остеомієлітом (MRSA, спиця Кіршнера, 3 тижні) та більше кістки через 6 тижнів

PREVIEW

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7
S. Perni [28]	PBS, pH = 7,3; ацетатний буфер pH = 5; 37 °C	ні	хлоргексидин довше з багатошарових покриттів (7–10 шарів) 8,5 тиж. (від 400 до 1000 мкг/мл), ніж з 5- (до 7 тиж.) та 1–4-шарових (до 6 тиж.); швидше за меншого pH	ефективний проти MRSA 924 та 275 (20, 28 днів), *S. epidermidis* (22–25 днів), *Enterococcus* 181 (18 днів), *E. coli* (17 днів), MRSE (16 днів), *A. baumannii* (4–6 днів) за КУО	МТТ-тест, Saos-2, фібробласти шкіри людини	н/д
Q. Lian [18]	PBS	40 % за 24 год, концентрація 1,4 мг/мл	100 % VAN за 8 днів *in vitro*, *in vivo* — за 28 днів	ефективний проти MRSA, MSSA: (зони інгібування: MSSA 2,55 ± 0,22 см; MRSA 2,23 ± 0,25 см за 24 год). Знищено КУО для MSSA 82–87 %; MRSA 89–93 % за 7 днів	живі/мертві клітини, BMSC щурів	у гостроінфікованому (2 ін'єкції MRSA на 1, 14 дні) дефекті з гвинтовим імплантатом у великогомілковій кістці щурів через 4 тижні знищено 99 % КУО; сприяє більшому об'єму кістки; макрофаги з M0 в M1
R. Nie [19]	н/д	н/д	н/д	Пригнічує ріст *S. aureus, E. coli* (КУО ≈0 %) за 24 години	живі/мертві клітини, BMSC щурів	антибактеріальна дія проти *S. aureus* за хронічного остеомієліту в щурів (дефект нижньої щелепи, 4 тижні) через 4 та 8 тижнів, сприяє кістковій регенерації; *in vitro* остеогенна диференціація BMSC у каркасі через 14 днів
R. K. Park [31]	PBS; 37 °C	63 % за 24 год	86, 93 та 96 % CLI за 3, 7 та 14 дні, відповідно	2 ін'єкції гідрогелю ефективніші проти *S. aureus* Xen36 у мишей з внутрішньом'язовим титановим імплантатом порівняно з системним CLI за 10 днів	н/д	н/д
L. Rumian [27]	PBS, pH = 7,2; 37 °C	25 % за 8 год	90 % GEN за 50 днів; після 10-го дня — 3 мкг/день	проти стандартних і виділених від пацієнтів штамів *S. aureus, S. epidermidis* за тестом зони інгібування за 18 год з 0,02 % Alg більша зона інгібування; референтні штами більш чутливі	живі/мертві клітини, MG-63	н/д
A. Selmani [25]	HCl конц 0,5 моль $дм^{-3}$; потім вода	н/д	нижче 0,4 мкг/$мл^{-1}$ Zn через 24 год (токсична концентрація 20 мкг/мл)	знищує та пригнічує адгезію *S. epidermidis* (93; 88 %); *Candida albicans* (79; 87–94 %) *S. aureus* (більше 92 %) за оптичною густиною за 18 годин	трепановий синій, MC3T3-E1	н/д
H. Shaygani [32]	PBS, pH = 7,4; 37 °C	26 % за 6 год — зверху Alg, 35 % — зверху Chi	98 % GEN за 35 днів з покриттям; без покриття 100 % — за 7 днів	проти *S. aureus*, за зоною інгібування за 24 години	МТТ-тест, MG-63	адгезія та активність остеобластів краща, де Chi зверху *in vitro*
T. Zhang [20]	pH = 7,4; 5,4	ні	іони цинку та міді: 0,98, 0,92 ppm відповідно через 14 днів, швидше в 4 рази за меншого pH	менша кількість колоній *S. aureus, E. coli* (приблизно 30 проти 240–300 КУО/МІ) та прозорійший розчин, ніж чистий титан; та ніж покриття без Zn із DHM за 24 год	живі/мертві клітини, MC3T3-E1	стимулює формування кісткової тканини у дефекті стегнової кістки щурів 4 та 8 тиж; остеогенна диференціація MC3T3-E1 на 3-й та 7-й дні *in vitro*, макрофаги з M1 на M2

PREVIEW

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7
X Wu [21]	не визначали	н/д	н/д	пригнічує адгезію та знищує *S. aureus* та *A. actinomycetemcomitans* порівняно з чистим титаном через 7 днів (0,67, 0,14 та 0,12 OD600 для титану, 5 шарів та 10 шарів відповідно)	MTT-тест, L929	н/д
Y.Sun [22]	PBS, pH = 7,4; 5,4; 37 °C	ні	Zn швидше за меншого pH; за 14 днів	антимікробна дія проти *S. aureus, E. coli* за OD600: титан із цинковим покриттям 92,2 %, Zn (0,1 M) — 50 %; Zn (0,5 M) — 80 % за 12 годин	CCK-8, MC3T3-E1	у гостро-інфікованому дефекті стегнової кістки *S. aureus* через 7 днів менше КУО ніж з чистим титаном (100 проти 500 КУО) у щурів; сприяє ангіогенезу та остеогенезу *in vitro*; макрофаги з M1 на M2

Примітки: Alg — альгінат натрію, BMSC — мезенхімальні клітини кісткового мозку, CEF — цефазолін, CIP — ципрофлоксацин, Chi — хітозан, CLI — кліндаміцин, DHM — дигідромірицетин, IL-12 — інтерлейкін-12, GEN — гентаміцин, MIN — міноциклін, PBS — фосфатний буфер, PLGA — полі(L-лактид)-когліколід, PLL — полі-L-лізин, TEI — тейкопланін, VAN — ванкоміцин, н/д — не досліджували.

остеобластів людини — MG-63 [26, 27, 32], Saos-2 [28], мишей — остеобласти MC3T3-E1 [14, 20, 22, 25], фібробласти L929 [21], та мезенхімальних стовбурових клітинах кісткового мозку щурів [18]. У покритті з Alg і куркуміном на титанових наностріжнях, легованих цинком, вища концентрація цинку була токсичною на відміну від меншої (0,5 проти 0,1 M), проте саме вона демонструвала вищу антибактеріальну активність [22].

У 6 спостереженнях аналізували вплив альгінатних систем на остеогенну диференціацію або кісткову регенерацію. У 2 роботах, де у складі покриттів були антибіотики (гентаміцин, цефазолін) та хітозан, доведено позитивний вплив на остеогенну диференціацію (вища активність лужної фосфатази, краща мінералізація) та адгезію остеобластоподібних клітин людини MG-63 [26, 32]. В одному з них, де порівнювали Alg або хітозан як верхній шар у покритті, другий мав більший задовільний вплив на остеобласти [32]. Q. Lian та співавт. [18] виявили позитивну дію покриття з ватериту, Alg, ванкоміцину та ліпосомами з IL-12 на титановому імплантаті на формування кісткової тканини в інфікованому MRSA дефекті кістки щура через 4 тижні. У 2 дослідженнях, де покриття містили цинк, зафіксовано позитивний вплив на остеогенну диференціацію преостеобластів миші MC3T3-E1 *in vitro* та на остеогенез у дефекті стегнової кістки щурів *in vivo* [20, 22]. У цих же публікаціях автори підтвердили сприятливу дію покриттів на ангіогенез (первинні ендотеліальні клітини людини HUVEC) *in vitro, in vivo* [20, 22].

Запальну відповідь макрофагів на модифіковані поверхні оцінювали в 3 роботах із використанням клітинної лінії RAW264.7 [18, 20, 22]. З них 2 покриття містили цинк і активізували поляризацію макрофагів з M1 у M2 [20, 22]. У дослідженні, де покриття містило IL-12 у ліпосомі та ванкоміцин, доведено сприяння поляризації макрофагів із M0 у M1 [18].

Альгінатні системи в моделях кісткової інфекції без титанового субстрату (n = 3)

У всіх дослідженнях цієї групи використано металеві імплантати з нержавіючої сталі (спиці або дріт Кіршнера) у моделях хронічного остеомієліту [16, 30] або інфікованого дефекту кістки [15].

У 2 джерелах моделювали хронічний остеомієліт шляхом імплантації інфікованої MRSA спиці Кіршнера у кістково-мозкову порожнину великогомілкової кістки мишей [16] або щурів [30], яку видаляли через 1 або 3 тижні. Це моделює імплантат-асоційовану інфекцію та ревізійне втручання в разі перипротезної інфекції, коли імплантат видаляють для подальшого лікування. У одному з цих досліджень, F. Fu та співавт. [16] довели, що одна ін'єкція гідрогелю інкапсульованою бактерією *B. subtilis* у PLGA ефективніша за багаторазові ін'єкції ванкоміцину: за 4 тижні було знищено більше КУО — 97,1 проти 95,6 % у мишей з хронічним остеомієлітом модельованим один тиждень. Цей гідрогель також містив сульфасазалін, який впливав на поляризацію макрофагів із M1 у M2. Антибактеріальна дія цього гідрогелю була підтверджена проти *E. coli* (знищено 99 % КУО), та показано при-

PREVIEW

гнічення утворення біоплівки MRSA протягом 24 год *in vitro* [16]. В іншому спостереженні, у щурів із хронічним остеомієлітом, який моделювали 3 тижні, виявлено нижчий рівень інфекції (менше IL-6 у тканинах) через 6 тижнів після імплантації пористого каркаса з гідрогелю з тейкопланіном [30]. Із цього каркаса тейкопланін вивільняється зі збереженням мінімальної інгібуючої концентрації (0,5 мкг/мл) протягом 35 днів і за різного pH (5,5; 7,4 та 8,5). Також було підтверджено антибактеріальну активність каркаса проти MRSA протягом 48 годин *in vitro* [30].

У моделі дефекту стегнової кістки мишей, інфікованого *S. aureus,* показали антибактеріальну дію гідрогелю, що містив химерний лізин, через 7 днів [15].

Ex vivo дослідження (n = 2)

Для тестування антибактеріальних властивостей альгінатних систем використовували *ex vivo* модель — на кістці видаленій з організму тварини [23, 29]. *Ex vivo* дослідження є менш цінними порівняно з *in vivo,* проте кращими за *in vitro* для подальшої клінічної інтерпретації.

У одній із цих публікацій в інфікованій кістці щурів кульки з трикальційфосфатного цементу, вкриті Alg із ципрофлоксацином ефективніші проти планктонної форми *S. aureus* та *E. Coli*, що пригнічувало утворення біоплівки протягом 24 год порівняно з кульками без антибіотику [29], а також мали остеогенні й ангіогенні властивості. Водночас за 47 днів вивільнено 73 % ципрофлоксацину, але автори не зазначали чи відповідав його рівень МІК на цей час [29].

У іншому досліджені, гідрогель з інкапсульованим бактеріофагом LM99 проти *E. faecalis* майже повністю (99,9 %) знищив планктонну та біоплівкову форму мультирезистентного штаму *E. faecalis* в інфікованій стегновій кістці ембріона курчати через 48 год [23]. Водночас швидкість вивільнення бактеріофага була великою: 97 % за 24 год. Цей гідрогель також містив наногідроксилапатит, що не вплинуло на швидкість вивільнення бактеріофагу, але сприяло остеогенезу в неінфікованій кістці *ex vivo* [23].

Дослідження поза основним профілем огляду: модель інфікованого дефекту щелепи (n = 1)

Автори використали інфікований дефект нижньої щелепи щурів для перевірки антибактеріальної дії нового класу перехідних металів. Включено до огляду через малу кількість *in vivo* спостережень лікування кісткової інфекції з альгінатними системами. Автори тестували 3D-каркас із чорнил з Alg, шо містили Mxene — новий клас перехідних металів, із них Ti_3C_2 можуть знищувати бактеріальну біоплівку. У моделі хронічного остеомієліту в дефекті нижньої щелепи (*S. aureus*, 4 тижні) щурів 3D-каркас, який обробили світлом 808 нм для активації Ti_3C_2, мав антибактеріальну дію та сприяв кістковій регенерації через 4 та 8 тижні. Водночас обробка світлом з такою довжиною хвилі нагріває прилеглі тканини до 56 °C. *In vitro* каркас мав антибактеріальну дію проти *S. aureus* та *E. coli.*

Обговорення

За результатами проведеного систематичного огляду узагальнено інформацію щодо використанням альгінатних систем як носія АА із пролонгованою дією у структурі титанових імплантатів та за умов імплантат-асоційованої кісткової інфекції.

Згідно з доклінічним *in vitro* та *in vivo* тестуванням альгінатні системи доставки антибіотиків ефективні проти поширених збудників ортопедичних інфекцій таких як *S. aureus, S. epidermidis,* а також проти резистених штамів (MRSA). У поєднанні з іонами металів або хлоргексидином їх ефективність також показана проти MRSA, MRSE, *E. coli, S. epidermidis, A. baumannii.* Усі розглянуті системи були біосумісні з остеобластами або фібробластами. Хоча тривалість вивільнення антибактеріальних агентів з альгінатних систем сягала 35 днів, недостатньо даних, щоб стверджувати про їх пролонгований антибактеріальний вплив через малу кількість досліджень, які оцінювали МІК проти заявлених бактерій та досліджень *in vivo.*

Запропоновані нові стратегії лікування інфекцій, спричинених резистентними бактеріями, такі як бактеріофаги, їх ферменти, антимікробні пептиди поки що мають недостатньо доказів для перенесення в клінічні умови.

В одному включеному дослідженні було підтверджено можливість поєднання антибактеріальних та остеогенних властивостей у покритті з Alg на пористому титановому імплантаті, що є важливим для подальших досліджень зі застосуванням 3D-друкованих титанових імплантатів.

Особливості вивільнення антибактеріальних агентів і проблема вибухового вивільнення

Пролонговане вивільнення є головною метою розробки альгінатних систем для доставки АА. Водночас проблема вибухового вивільнення, яке було в 8 з 19 робіт (крім 4, де не визначали вивільнення) залишається важливим питанням у цьому контексті. Це обумовлено тим, що швидке вивільнення АА може спричинити як токсичний вплив,

PREVIEW

так і недостаню МІК у подальшому, що через тривалість впливу сприятиме розвитку резистентності в інфекційних збудників. Водночас лише у 2 публікаціях про багатошарові покриття повідомлено про дотримання МІК на 14 день для міноциклін [17] та від 4 до 28 днів для хлоргексидину проти різних інфекційних збудників [28]. Це обмежує розуміння клінічного застосування отриманого тривалого вивільнення і потребує подальших досліджень багатошарових покриттів з антибактеріальними властивостями.

У майже половині джерел (10 з 19) автори намагалися вирішити питання пролонгованого вивільнення АА за допомогою Alg як носія шляхом включення його в структуру покриттів на поверхні титанових субстратів, переважно багатошарових (8 з 10). Половина з них містила антибіотики, що сприяло їхньому вивільненню до 35 днів [17, 18, 26, 32]. Додавання Alg уповільнювало вивільнення антибіотиків з багатошарових покриттів, які містили ватерит [18], а також у разі розміщення Alg верхнім шаром у комбінації з хітозаном [32]. Для жодного з покриттів не вдалося уникнути вибухового вивільнення антибіотику в перші 24 години, частка якого складала від 26 до 40 % від початкового вмісту, але без цитотоксичності [18, 26, 32]. Схоже вибухове вивільнення було зафіксовано і для пористого каркаса з альгінатного гідрогелю (до 23 % за 24 години) [30].

Цікаво, що вивільнення гентаміцину з нанотрубок із TiO_2, вкритих багатошаровим покриттям (Alg і хітозан), та з мікрочасточок PLGA, вкритих Alg із пористого каркаса з TiO_2 було майже однаковим: 26 % за 6 год та 25 % за 8 год, відповідно, за однакових умов тестування (pH = 7,2–7,4 у фосфатному буфері). Це вказує на те, що Alg як зовнішній шар може впливати на первинне вивільнення незалежно від структури титанового субстрату, проте це потребує подальшого вивчення.

Частина багатошарових покриттів містила неантибіотичні агенти, такі як метали (ZnO, наноAg) або хлоргексидин [14, 25, 28], і хоча вибухове вивільнення було підтверджене лише для наноAg, його концентрація була нетоксичною, а вивільнення тривало 27 днів [14].

Найбільше вибухове вивільнення виявлено для гідрогелю з Alg (63 % кліндаміцину за 24 год), проте це не спричинило локальних побічних ефектів за 14 днів *in vivo*. Ще один гідрогель, що містив химерний лізин, теж характеризувався вибуховим вивільненням (до 23 % за 72 години) без цитотоксичності *in vitro*.

pH середовища є важливим фактором, що впливає на швидкість вивільнення ліків, водночас ця дія не є однаковою для антибіотиків та неантибіотичних систем, хоча даних що це підтверджують небагато [20, 28, 30]. Лужне середовище сприяло швидшому вивільненню тейкопланіну з каркаса [30], тоді як у кислому — швидше вивільнялися іони цинку [20] та хлоргексидин [28] із покриттів. Цей аспект є важливим для визначення призначення розроблених систем. За умов гострої інфекції pH є кислим (≈ 5,5–6,5) через продукти метаболізму бактерій і нейтрофілів, водночас в умовах хронічної інфекції середовище буде лужним (≥ 7,4) через активність матриксних металопротеїназ і деградацію тканин. Водночас для трьох розглянутих вище систем із Alg, антибактеріальна дія покриття з цинком була підтверджена в моделі гострої інфекції кісткового дефекту [20], хлоргексидину — гострої інфекції рани [28], а дія каркаса з тейкопланіном — у моделі хронічного остеомієліту з інфікованим металевим імплантатом *in vivo* [30]. У деяких джерелах також підтверджено pH-залежне вивільнення антибіотиків з альгінатних систем: кліндаміцин і ванкоміцин швидше вивільняється в лужному середовищі [34, 35], тоді як тетрациклін — в кислому [36]. Проте ці дані отримані поза ортопедичним контекстом і потребують підтвердження на імплантат-асоційованих моделях. Усе вищевикладене свідчить про доцільність узгодження pH-профілю вивільнення агента з фазою інфекційного процесу під час розробки альгінатних систем для ортопедичного застосування.

Швидкість вивільнення антибактеріальних агентів визначена *in vitro* може відрізнятися від того, що відбувається в організмі. У одному з досліджень багатошарового покриття швидкість вивільнення ванкоміцину *in vivo* була довшою ніж *in vitro* (28 проти 8 днів) [18]. Це підкреслює необхідність валідації *in vivo* розроблених систем доставки ліків на основі Alg.

Також важливим аспектом є різниця в тривалості оцінювання антибактеріальної ефективності (до 48 год) та швидкості вивільнення (28–35 днів) *in vitro*. Лише деякі дослідження перевірили *in vivo* протягом 4–6 тижнів антибактеріальну ефективність розроблених альгінатних систем [16, 18, 30].

Підсумовуючи зазначимо, що різні умови тестування, перевага *in vitro* досліджень над *in vivo*, недостатнє співставлення результатів із клінічно відомими показниками антибактеріальної ефективності (МІК), ускладнює впровадження альгі-

PREVIEW

натних систем у клінічну практику навіть із наявністю доклінічних досліджень.

Вибір антибактеріального агента для вирішення проблеми антибіотикорезистентності

Антибіотикорезистентність є суттєвою проблемою для ортопедії через можливість резистентних бактерій (MRSA, MRSE) формувати біоплівки на поверхні титанових імплантатів, що суттєво ускладнює й обмежує можливості лікування. Актуальність вирішення цієї проблеми підтверджена наявністю декількох досліджень, включених в огляд. Частина з них використовувала класичні антибіотики (ванкоміцин, тейкопланін) (n = 2) [18, 30], а інші — більш інноваційні стратегії (n = 5) [15, 16, 19, 23, 28].

Дві антибіотик-навантажені альгінатні системи (каркас, покриття на титановому субстраті) з тейкопланіном або ванкоміцином були ефективними проти MRSA, MSSA *in vitro*, та проти MRSA через 4–6 тижнів *in vivo* [18, 30]. Перевагою такого підходу є використання антибіотиків, відомих своєю ефективністю проти резистентних штамів бактерій, тому залишається лише вирішити проблему їх пролонгованого вивільнення системою доставки в зоні поблизу імплантата. Альтернативним підходом є використання антисептиків, до яких не розвивається резистентність, таких як хлоргексидин. Багатошарове покриття з ним було ефективним проти штамів 924 та 275 MRSA протягом 20 та 28 днів відповідно *in vitro*, водночас концентрація була нетоксичною (≈ 40 мг/л), що зазвичай є обмеженням для його застосування [28].

Іншим альтернативним підходом є використання антимікробних пептидів, які синтезують бактерії. Для цього у гідрогель з Alg було додано інкапсульовану *B. subtilis*, це зробило його ефективним проти MRSA як *in vitro*, так і через 4 тижні *in vivo* [16].

Окремим напрямом є застосування бактеріофагів, зокрема використання гідрогелю з інкапсульованим бактеріофагом LM99 проти *E. faecalis* проти планктонної та біоплівкової форми мультирезистентної *E. faecalis* 201 *in vitro*, та *ex vivo* [23]. Включення ферментів, які кодуються бактеріофагами, також може бути потенційною стратегією дії на резистентні бактерії. Новий химерний лізин ClyC має підтверджену ефективність проти резистентного *S. aureus*, і було розроблено альгінатний гідрогель із ним у складі, який зменшив бактеріальне навантаження *S. aureus* через 7 днів *in vivo*, але його ефективність проти резистентних штамів не була перевірена [15]. Водночас іншим аспектом у розробці систем доставки з ендолізинами є уникнення цитотоксичності, що було досягнуто завдяки поєднанню з Alg [15].

Mxenes є новими двовимірними наноматеріалами, які можуть складатися з карбідів, нітридів або карбонітридів перехідних металів. Водночас їхні властивості, такі як металева кондуктивність, гідрофільність, біосумісність робить їх перспективними компонентами в системах доставки ліків. Один із цих матеріалів, Ti_3C_2, може знищувати бактеріальну біоплівку і його ефективність доведена *in vivo* у складі 3D-каркаса в моделі хронічного остеомієліту, спричиненого *S. aureus* у щурів [19]. Обмеженням застосування є опромінення світлом з довжиною хвилі 808 нм для активації металу, що викликає нагрівання прилеглих тканин. Необхідність зовнішнього джерела світла також ускладнює застосування у випадку глибоко розташованих ортопедичних імплантатів.

Додатковою стратегією впливу на резистентні інфекції є включення додаткових компонентів з імуномодулюючою дією у системи доставки: сульфазалін у гідрогель із *B. subtilis* [16]; IL-12 у ліпосому в покритті з ванкоміцином [18]. Це вплинуло на поляризацію макрофагів із фенотипу з M1 у M2 [16] та з M0 у M1 [18], та відповідно підвищило їх бактерицидну активність. Поляризація макрофагів із фенотипу M0 на M1 є важливою в гостру фазу інфекції, а з M1 на M2 — у хронічну. Ефективність цього підходу автори підтвердили в моделях з інфекцією MRSA *in vivo* (гостра й імплантат-асоційована інфекції) [16, 18].

Альгінатні системи з остеогенними та імуномодулюючими властивостями

Через застосування альгінатних систем у структурі імплантатів для кісток, важливим аспектом залишається їх остеоінтегративні якості. Це вирішується шляхом додавання до складу додаткових компонентів із остеогенним потенціалом. Серед них у альгінатних системах, поза результатами системного огляду, у поєднанні з антибіотиками переважно застосовують хітозан [37–40], гідроксилапатит [35, 41–43] або їх поєднання [44, 45].

Хітозан використовують у комбінації з Alg та антибіотиками через його багатофункціональність [37–40]. А саме, разом із позитивним впливом на проліферацію остеобластів, хітозан має власну антибактеріальну активність, дія якої полягає в руйнуванні мембрани бактерій. Хітозан з Alg утворює хімічний зв'язок, що уповільнює вивільнення ліків та може вирішувати проблему

РЕЦЕНЗІЯ

вибухового вивільнення [38]. Системи з хітозаном, де переважно використовують ванкоміцин [37, 39, 40] або пеніцилін [38], мають антибактеріальну ефективність проти *S. aureus in vitro.*

Гідроксилапатит сприяє остеоінтеграції імплантатів шляхом імітації мінеральної фази кістки. У складі альгінатних систем гідроксилапатит позитивно впливає на проліферацію остеобластів [35] та збільшує час вивільнення ципрофлоксацину [41]. Альгінатні системи з комбінацією гідроксилапатиту з хітозаном і ванкоміцином мають позитивний остеогенний вплив [45], а у разі поєднання з ципрофлоксацином — антибактеріальну дію проти MRSA *P. aeruginosa* [44]. Це свідчить про перспективність комбінації гідроксилапатиту та хітозану з антибіотиками для боротьби з резистентними бактеріями, що спричиняють кісткові інфекції.

Ще одним компонентом альгінатних систем доставки АА є цинк. На відміну від хітозану і гідроксилапатиту, його часто використовують як основний антибактеріальний компонент [20, 22, 25, 46], хоча іноді поєднують з антибіотиком у складі пов'язок для інфікованих ран [39]. Водночас антибактеріальні властивості цинку проявляються у концентраціях, які можуть бути цитотоксичними [22]. Розробка систем із цинком у складі, які забезпечать оптимальні антибактеріальні властивості без цитотоксичності є майбутнім актуальним напрямом досліджень.

В одному серед включених до систематичного аналізу джерел було протестоване багатошарове покриття з хітозаном, Alg і цефазоліном безпосередньо на пористому титановому імплантаті й підтверджено його позитивний вплив на остеобласти [26]. Це окреслює перспективність комбінованого впливу від поєднання хітозану з гідроксилапатитом у складі альгінатних систем доставки ліків на пористих 3D-друкованих титанових імплантатах і потребує проведення подальших робіт.

Перспективи використання альгінатних систем доставки антибактеріальних агентів у структурі 3D-друкованих титанових імплантатів

У більшості включених в огляд статей тестування нових систем доставки АА виконували на гладких титанових поверхнях. Проте сучасним напрямом в ортопедії та травматології є використання 3D-друкованих титанових імплантатів, індивідуальних або стандартизованих. Це обумовлено їхньою більшою спорідненістю до структури архітектури кістки, у разі імплантації в метафізи довгих кісток, кістки таза та ін., що безумовно підвищує подальшу остеоінтеграцію та покращує розподіл навантаження на відміну від непористих імплантатів. З точки зору розробки нових систем доставки ліків є важливим урахування того, що рівномірність нанесення альгінатного носія, швидкість вивільнення в умовах складної поверхні й взаємодія з клітинами кісткової тканини, які проникають у пори, буде відрізнятися від гладких поверхонь.

У 2 публікаціях вже підтверджено можливість нанесення багатошарового покриття з Alg, хітозаном і цефазоліном на пористий каркас зі стандартного медичного титанового сплаву Ti-6Al-4V [26], а також покриття з мікрочасточок із PLGA з гентаміцином та Alg — на пористий каркас із TiO_2 з розміром пор 430 мкм та пористістю 90 % [27]. Проте системного дослідження впливу пористості на профіль вивільнення не проводилось. Антибактеріальну активність покриттів підтверджено лише *in vitro*, проте не лише на стандартних штамах бактерій, а й на штамах *S. aureus, S. epidermidis* виділених у пацієнтів з інфекціями суглобів.

Важливим для розробки систем доставки антибіотиків є вирішення питання для якої фази інфекції (профілактика в гострому післяопераційному періоді або лікування хронічної перипротезної інфекції) призначена система. На основі цього необхідно визначати вибір агента і дизайн носія, враховуючи pH-профілю вивільнення. Доступні наразі дані свідчать, що антибіотики, які використовують для лікування або профілактики перипротезних інфекцій (ванкоміцин, кліндаміцин, тейкопланін) швидше вивільняються з альгінатних систем у лужному середовищі, що є характерним для хронічної інфекції [34, 35, 36]. Проте це перевірено *in vivo* лише для тейкопланіну [30]. Водночас для умов гострої інфекції, де кисле середовище, ймовірно більш підходять неантибіотичні агенти (цинк, хлоргексидин) [20, 22], а з антибіотиків — тетрациклін [36], похідним якого є міноциклін. Це припущення має обмеження через невелику кількість досліджень проведених на сьогодні.

Розробка нових систем доставки АА з Alg у структурі 3D-друкованих титанових імплантатів є обґрунтованим кроком у розвитку боротьби з кістковими інфекціями. Поєднання дослідженого медичного титанового сплаву, використання якого дозволяє створювати імплантати індивідуалізованої форми, з клінічно затвердженими формами антибіотиків та Alg для їх пролонгованого вивільнення може сприяти вирішенню

PREVIEW

проблеми профілактики та лікування перипротезної інфекції навіть у випадку складних кісткових дефектів, спричинених бойовою травмою.

Обмеження

Проведений систематичний огляд має декілька обмежень. Через доклінічний характер включених публікацій це дослідження не було зареєстровано в PROSPERO, а також не проводилося оцінювання ризику упередженості. Пошук джерел літератури був обмежений виключно англомовними роботами. Кількісне порівняння результатів у цьому огляді не виконували через гетерогенність залучених досліджень (різні моделі, методи аналізу антибактеріальної активності й умови тестування вивільнення). Більшість включених робіт мали лише позитивні результати антибактеріальної дії систем, що може бути пов'язано з упередженням щодо публікації негативних. *In vivo* дослідження проводили в обмеженій кількості, що суттєво звужує інтерпретацію висновків на рівні організму і не дозволяє оцінити клінічну ефективність.

Висновки

Антибактеріальна ефективність альгінатних систем у доклінічних умовах підтверджена переважно *in vitro*, але їхня дія в *in vivo* умовах у моделях гострої кісткової інфекції та хронічного остеомієліту є підставою для подальших досліджень у поєднанні з титановими 3D-друкованими імплантатами. На сьогодні інтерпретація існуючих даних щодо клінічного використання альгінатних систем з антибіотиками чи неантибіотичними агентами обмежена недостатнім співставленням вивільненої концентрації антибактеріальних агентів клінічно відомим МІК для інфекційних збудників. Найперспективнішим напрямом розвитку таких систем є їхнє поєднання з антибіотиками у структурі титанових 3D-друкованих імплантатів з урахуванням призначення антибактеріальної дії системи для гострої чи хронічної кісткової інфекції. Цей напрямок дозволить швидше перейти від доклінічних досліджень до клінічного впровадження через використання вже апробованих антибіотиків проти ортопедичних імплантат-асоційованих інфекцій біосумісного Alg і стандартного титанового сплаву медичного призначення. Це також сприятиме вирішенню проблеми лікування складних за формою ушкоджень кістки, зокрема обумовлених бойовою травмою, через можливість 3D-друку індивідуальних титанових імплантатів із подальшим внесенням у їх структуру альгінатної системи з пролонгованим вивільнення антибіотиків. Вищий ризик рецидиву інфекції або пізньої глибокої інфекції кісток характерний для поранень в умовах війни, обумовлює актуальність застосування антибіотиків групи глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін) як антибактеріальних агентів у складі альгінатних систем, але це потребує більшого доклінічного підтвердження.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективною є розробка систем на основі альгінату натрію в структурі 3D-друкованих пористих титанових імплантатів для доставки антибіотиків для профілактики та лікування імплантат-асоційованої інфекції в ортопедії та травматології.

Інформація про фінансування. Ця робота була профінансована Національним фондом досліджень України (держреєстрація № 0126U003263).

Внесок авторів. Бондаренко С. Є. — концептуалізація, методологія, редагування; Воронцов П. М. — скринінг, редагування; Мальцева В. Є. — скринінг, вилучення даних, написання чернетки; Нікольченко О. А. — вилучення даних. Всі автори прочитали та схвалили фінальний варіант рукопису.

Список літератури

1. Zimmerli, W. (2014). Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *Journal of internal medicine, 276*(2), 111–119. https://doi.org/10.1111/joim.12233
2. Kennedy, I. W., Boscainos, P., & Haddad, F. S. (2025). The length of antibiotic treatment in patients with periprosthetic joint infection. *Bone and joint journal, 107 B*(11), 1141–1146. https://doi.org/10.1302/0301-620X.107B11.BJJ-2025-0374.R2
3. Lurin, I., Burianov, O., Yarmolyuk, Y., Klapchuk, Y., Derkach, S., Gorobeiko, M., & Dinets, A. (2024). Management of severe defects of humerus in combat patients injured in Russo-Ukrainian war. *Injury, 55*(2), 111280. https://doi.org/10.1016/j.injury.2023.111280
4. Tribble, D. R., Krauss, M. R., Murray, C. K., Warkentien, T. E., Lloyd, B. A., Ganesan, A., Greenberg, L., Xu, J., Li, P., Carson, M. L., Bradley, W., & Weintrob, A. C. (2018). Epidemiology of Trauma-Related Infections among a Combat Casualty Cohort after Initial Hospitalization: The Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Surgical infections, 19*(5), 494–503. https://doi.org/10.1089/sur.2017.241
5. Premkumar, A., Kolin, D. A., Farley, K. X., Wilson, J. M., McLawhorn, A. S., Cross, M. B., & Sculco, P. K. (2021). Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States. *Journal of arthroplasty, 36*(5), 1484–1489.e3. https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.12.005
6. Li, P., Yin, R., Cheng, J., & Lin, J. (2023). Bacterial biofilm formation on biomaterials and approaches to its treatment and prevention. *International journal of molecular sciences, 24*(14), 11680. https://doi.org/10.3390/ijms241411680
7. Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., … Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet, 399*(10325), 629–655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0
8. Ribeiro, M., Monteiro, F. J., & Ferraz, M. P. (2012). Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material

PREVIEW

interactions. *Biomatter, 2*(4), 176–194. https://doi.org/10.4161/biom.22905
9. Al-Roujayee, A. S., Hilaj, E., Deepak, A., Jyothi, S. R., Hamid, J. A., Ariffin, I. A., Saraswat, V., & Garg, A. (2025). Alginate-based systems: advancements in drug delivery and wound healing. *International journal of polymeric materials and polymeric biomaterials, 74*(9), 846–874. https://doi.org/10.1080/00914037.2024.2375343
10. Sahoo, D. R., & Biswal, T. (2021). Alginate and its application to tissue engineering. *SN applied sciences, 3*(1), 30. https://doi.org/10.1007/s42452-020-04096-w
11. Muthukrishnan, L. (2021). Imminent antimicrobial bioink deploying cellulose, alginate, EPS and synthetic polymers for 3D bioprinting of tissue constructs. *Carbohydrate polymers,* 260, 117774. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117774
12. Li, Q. Q., Xu, D., Dong, Q. W., Song, X. J., Chen, Y. B., & Cui, Y. L. (2024). Biomedical potentials of alginate via physical, chemical, and biological modifications. *International journal of biological macromolecules,* 277, 134409. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134409
13. Ahmad, A., Mubarak, N. M., Jannat, F. T., Ashfaq, T., Santulli, C., Rizwan, M., Najda, A., Bin-Jumah, M., Abdel-Daim, M. M., Hussain, S., & Ali, S. (2021). A critical review on the synthesis of natural sodium alginate based composite materials: An innovative biological polymer for biomedical delivery applications. *Processes, 9*(1), 1–27. https://doi.org/10.3390/pr9010137
14. Guo, C., Cui, W., Wang, X., Lu, X., Zhang, L., Li, X., Li, W., Zhang, W., & Chen, J. (2020). Poly-l-lysine/Sodium Alginate Coating Loading Nanosilver for Improving the Antibacterial Effect and Inducing Mineralization of Dental Implants. *ACS Omega, 5*(18), 10562–10571. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00986
15. Yao, F., Wu, X., Liao, Y., Yan, Q., & Li, Y. (2021). Smart Chimeric Lysin ClyC Loaded Alginate Hydrogel Reduces Staphylococcus aureus Induced Bone Infection. *Frontiers in materials*, 8, 763297. https://doi.org/10.3389/fmats.2021.763297
16. Fu, F. S., Chen, H. H., Chen, Y., Yuan, Y., Zhao, Y., Yu, A., & Zhang, X. Z. (2025). Engineered bacillus subtilis enhances bone regeneration via immunoregulation and anti-Infection. *Bioactive materials*, 46, 503–515. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.01.003
17. Lv, H., Chen, Z., Yang, X., Cen, L., Zhang, X., & Gao, P. (2014). Layer-by-layer self-assembly of minocycline-loaded chitosan/alginate multilayer on titanium substrates to inhibit biofilm formation. *Journal of dentistry, 42*(11), 1464–1472. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.06.003
18. Lian, Q., Zheng, S., Shi, Z., Li, K., Chen, R., Wang, P., Liu, H., Chen, Y., Zhong, Q., Liu, Q., Pan, X., Gao, J., Gao, C., Liu, W., Wu, X., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, J., & Cheng, H. (2022). Using a degradable three-layer sandwich-type coating to prevent titanium implant infection with the combined efficient bactericidal ability and fast immune remodeling property. *Acta biomaterialia,* 154, 650–666. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.033
19. Nie, R., Sun, Y., Lv, H., Lu, M., Huangfu, H., Li, Y., Zhang, Y., Wang, D., Wang, L., & Zhou, Y. (2022). 3D printing of MXene composite hydrogel scaffolds for photothermal antibacterial activity and bone regeneration in infected bone defect models. *Nanoscale, 14*(22), 8112–8129. https://doi.org/10.1039/d2nr02176e
20. Zhang, T., Shen, X., Wei, J., Li, H., Han, P., Xie, L., Lin, H., Zhang, X., Wu, Z., Huang, X., & Huang, Y. (2026). Zn-dihydromyricetin/Cu-dual-network hydrogel antimicrobial coating for cascade repair of bone defects. *Biomaterials advances,* 186, 214930. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2026.214930
21. Wu, X., Li, L., Tao, W., Hong, H., Zhang, L., Zheng, S., Yang, R., Li, Q., Li, X., Qiu, H., & Chen, J. (2023). Built-up sodium alginate/chlorhexidine multilayer coating on dental implants with initiating anti-infection and cyto-compatibility sequentially for soft-tissue sealing. *Biomaterials advances,* 151, 213491. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213491
22. Sun, Y., Wang, X., Wu, Z., Xie, L., Shi, Q., Liu, Y., Lan, J., Han, P., Lin, H., Zhang, Y., Li, M., & Huang, Y. (2025). Development of sodium alginate/cyclodextrin/curcumin/ZnTiO3 composite coatings with anti-inflammatory and antioxidant properties for bone defect repair in infected environments. *International journal of biological macromolecules,* 318, 144909. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144909
23. Barros, J. A. R., Melo, L. D. R. de, Silva, R. A. R. da, Ferraz, M. P., Azeredo, J. C. V. de R., Pinheiro, V. M. de C., Colaço, B. J. A., Fernandes, M. H. R., Gomes, P. de S., & Monteiro, F. J. (2020). Encapsulated bacteriophages in alginate-nanohydroxyapatite hydrogel as a novel delivery system to prevent orthopedic implant-associated infections. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine,* 24, 102145. https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102145
24. Bourgat, Y., Mikolai, C., Stiesch, M., Klahn, P., & Menzel, H. (2021). Enzyme-responsive nanoparticles and coatings made from alginate/peptide ciprofloxacin conjugates as drug release system. *Antibiotics, 10*(6). https://doi.org/10.3390/antibiotics10060653
25. Selmani, A., Zeiringer, S., Šarić, A., Stanković, A., Učakar, A., Vidmar, J., Abram, A., Njegić Džakula, B., Kontrec, J., Zore, A., Bohinc, K., Roblegg, E., & Matijaković Mlinarić, N. (2025). ZnO Nanoparticle-Infused Vaterite Coatings: A Novel Approach for Antimicrobial Titanium Implant Surfaces. *Journal of functional biomaterials, 16*(3). https://doi.org/10.3390/jfb16030108
26. Mofazali, P., Atapour, M., Nakamura, M., Galati, M., & Saboori, A. (2024). Evaluation of layer-by-layer assembly systems for drug delivery and antimicrobial properties in orthopaedic application. *International journal of pharmaceutics,* 657, 124148. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124148
27. Rumian, Ł., Tiainen, H., Cibor, U., Krok-Borkowicz, M., Brzychczy-Włoch, M., Haugen, H. J., & Pamuła, E. (2016). Ceramic scaffolds enriched with gentamicin loaded poly(lactide-co-glycolide) microparticles for prevention and treatment of bone tissue infections. *Materials science and engineering,* 69, 856–864. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.065
28. Perni, S., Alotaibi, H. F., Yergeshov, A. A., Dang, T., Abdullin, T. I., & Prokopovich, P. (2020). Long acting anti-infection constructs on titanium. *Journal of controlled release,* 326, 91–105. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.013
29. Chandramouli, A., Babu, R., Gopal, K., Sri Manjari, R., Kaliannagounder, V. K., Park, C. H., & Rangasamy, J. (2026). Antibacterial alginate hydrogel coated composite bone cement beads to treat osteomyelitis and regeneration. *International journal of biological macromolecules,* 349, 150761. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150761
30. Motasadizadeh, H., Tavakoli, M., Damoogh, S., Mottaghitalab, F., Gholami, M., Atyabi, F., Farokhi, M., & Dinarvand, R. (2022). Dual drug delivery system of teicoplanin and phenamil based on pH-sensitive silk fibroin/sodium alginate hydrogel scaffold for treating chronic bone infection. *Biomaterials advances,* 139, 213032. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213032
31. Park, R. K., Kim, S., An, J., Lee, M. C., Yang, Y. P., & Valdez, T. A. (2025). Injectable alginate/collagen clindamycin hydrogel for treatment of surgical site infections. *Scientific reports, 15*(1), 7964. https://doi.org/10.1038/s41598-025-92294-0
32. Shaygani, H., Seifi, S., Shamloo, A., Golizadeh, M., Rahnamaee, S. Y., Alishiri, M., & Ebrahimi, S. (2023). Novel bilayer coating on gentamicin-loaded titanium nanotube for orthopedic implants applications. *International journal of pharmaceutics,* 636, 122764. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122764
33. Huang, X., & Brazel, C. S. (2001). On the importance and

mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of controlled release, 73*(2–3), 121–136. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6
34. Gowri, M., Latha, N., Suganya, K., Murugan, M., & Rajan, M. (2021). Calcium alginate nanoparticle crosslinked phosphorylated polyallylamine to the controlled release of clindamycin for osteomyelitis treatment. *Drug development and industrial pharmacy, 47*(2), 280–291. https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1879835
35. Li, H., Jiang, F., Ye, S., Wu, Y., Zhu, K., & Wang, D. (2016). Bioactive apatite incorporated alginate microspheres with sustained drug-delivery for bone regeneration application. *Materials science and engineering C*, 62, 779–786. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.02.012
36. Motealleh, A., Kart, D., Czieborowski, M., & Kehr, N. S. (2021). Functional Nanomaterials and 3D-Printable Nanocomposite Hydrogels for Enhanced Cell Proliferation and for the Reduction of Bacterial Biofilm Formation. *ACS applied materials & interfaces, 13*(36), 43755–43768. https://doi.org/10.1021/acsami.1c13392
37. Aşık, M. D., Kaplan, M., Yalınay, M., Güven, E. Ö., & Bozkurt, M. (2019). Development of a Sequential Antibiotic Releasing System for Two-Stage Total Joint Replacement Surgery. *Journal of biomedical nanotechnology, 15*(11), 2193–2201. https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2850
38. Wu, S., Lei, L., Bao, C., Liu, J. J., Weir, M. D., Ren, K., Schneider, A., Oates, T. W., Liu, J. J., & Xu, H. H. K. (2021). An injectable and antibacterial calcium phosphate scaffold inhibiting Staphylococcus aureus and supporting stem cells for bone regeneration. *Materials science and engineering C,* 120, 111688. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111688
39. Huang, K., Liu, W., Wei, W., Zhao, Y., Zhuang, P., Wang, X., Wang, Y., Hu, Y., & Dai, H. (2022). Photothermal Hydrogel Encapsulating Intelligently Bacteria-Capturing Bio-MOF for Infectious Wound Healing. *ACS Nano, 16*(11), 19491–19508. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c09593
40. Pawar, V., Topkar, H., & Srivastava, R. (2018). Chitosan nanoparticles and povidone iodine containing alginate gel for prevention and treatment of orthopedic implant associated infections. *International journal of biological macromolecules,* 115, 1131–1141. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.166
41. Sangeetha, K., & Girija, E. K. (2017). Tailor made alginate hydrogel for local infection prophylaxis in orthopedic applications. *Materials science and engineering C*, 78, 1046–1053. https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.154
42. Benedini, L., Laiuppa, J., Santillán, G., Baldini, M., & Messina, P. (2020). Antibacterial alginate/nano-hydroxyapatite composites for bone tissue engineering: Assessment of their bioactivity, biocompatibility, and antibacterial activity. *Materials science and engineering C*, 115, 111101. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111101
43. Song, Y., Hu, Q., Liu, Q., Liu, S., Wang, Y., & Zhang, H. (2023). Design and fabrication of drug-loaded alginate/hydroxyapatite/collagen composite scaffolds for repairing infected bone defects. *Journal of materials science, 58*(2), 911–926. https://doi.org/10.1007/s10853-022-08053-3
44. Kołodziejska, B., Pyzik, A., Figat, R., Kopczyńska, J., Kowalczyk, M., & Kolmas, J. (2026). Sericin-reinforced polysaccharide composites for potential regenerative and antibacterial applications. *International journal of biological macromolecules, 340*(Pt 2), 150184. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150184
45. Liu, D., Liu, Z., Zou, J., Li, L., Sui, X., Wang, B., Yang, N., & Wang, B. (2021). Synthesis and Characterization of a Hydroxyapatite-Sodium Alginate-Chitosan Scaffold for Bone Regeneration. *Frontiers in materials*, 8, 648980. https://doi.org/10.3389/fmats.2021.648980
46. Serra-Aguado, C. I., Llorens-Gámez, M., Vercet-Llopis, P., Martínez-Chicote, V., Deb, S., & Serrano-Aroca, Á. (2022). Engineering three-dimensional-printed bioactive polylactic acid alginate composite scaffolds with antibacterial and in vivo osteoinductive capacity. *ACS applied materials and interfaces, 14*(48), 53593–53602. https://doi.org/10.1021/acsami.2c19300

Стаття надійшла до редакції	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
19.08.2026	30.08.2026	31.08.2026

SODIUM ALGINATE-BASED ANTIBACTERIAL AGENT DELIVERY SYSTEMS IN ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY: A SYSTEMATIC REVIEW

S. Ye. Bondarenko, P. M. Vorontsov, V. Ye. Maltseva, O. A. Nikolchenko

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Stanislav Bondarenko, MD, DMSc: bondarenke@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2463-5919

✉ Petro Vorontsov, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: vorontsov64@ukr.net

✉ Valentyna Maltseva, Phd in Biol. Sc.: maltseva.val.evg@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9184-0536

✉ Olga Nikolchenko, PhD in Biol. Sc.: o_nicolchenko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-9808-9485

PREVIEW