

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»

ПРИКЛАДНА БІОХІМІЯ ТА БІОМАТЕРІАЛИ. Частина 2. БІОМАТЕРІАЛИ
ТА БІОСУМІСНІСТЬ. ПРАКТИКУМ

Навчальний посібник для практичних робіт з кредитного модуля дисципліни «Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність» для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

*Рекомендовано Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського
як навчальний посібник для здобувачів ступеня бакалавра
за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична
інженерія» спеціальність 163 «Біомедична інженерія»*

Київ
«КПІ ім. Ігоря Сікорського»
2022

Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність. Практикум. Навчальний посібник для практичних робіт з кредитного модуля дисципліни «Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність» для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія» [Електронний ресурс]: навчальний посібник для студ. спеціальності 163 «Біомедична інженерія» / КПІ ім. Ігоря Сікорського: уклад. О.Я. Беспалова. - Електронні текстові дані (1 файл: 3,8 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. – 45 с.

*Гриф надано Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського
(Протокол №6 від 24.06.2022 р.)
За поданням Вченої ради факультету біомедичної інженерії
(Протокол № 10 від 31.05.2022 р.)*

Навчальне видання

Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність. Практикум

Навчальний посібник для практичних робіт з кредитного модуля дисципліни «Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність» для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

Укладач: *Беспалова Олена Ярославівна канд.біол.наук, с.н.с*

Відповідальний редактор Л.Є. Калашнікова к.б.н., доцент кафедри
БМІ КПІ ім. Ігоря Сікорського

Рецензенти: Л.Д. Тарасова к.т.н., доцент кафедри БМІ
КПІ ім. Ігоря Сікорського

В.О. Мовчан к.б.н. , директор інституту біомедичних
технологій Відкритого Міжнародного
університету розвитку людини «Україна»

Навчальний посібник для практичних робіт побудований з урахуванням завдань з кредитного модуля дисципліни «Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність», передбачених програмою. Розроблено практичні роботи і завдання для самоконтролю знань студентів.

Видання призначено для студентів вищих навчальних закладів, що навчаються за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

© О.Я. Беспалова , 2022

© КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
Практична робота № 1 Матеріали біомедичного призначення.....	6
Практична робота № 2 Реакція організму на імплантацію матеріалів і процеси взаємодії	10
Практична робота № 3 Біологічні реакції на імплантуємі матеріали.....	13
Практична робота № 4 Біосумісність металів та їх сплавів.....	16
Практична робота № 5 Взаємодія біокераміки з кістковою тканиною.....	20
Практична робота № 6 Адгезія і адгезійні властивості матеріалів.....	24
Практична робота № 7 Оцінка біологічної безпеки медичних виробів.....	26
Практична робота № 8 Дослідження біосумісності компонентів виробу та оцінка біологічної безпеки медичних виробів	29
Практична робота № 9 Біодеградація біоматеріалів, що використовуються для імплантатів.....	32
Практична робота № 10 Біоматеріали для кардіохірургії.....	34
Практична робота № 11 Основні способи оцінювання гемосумісності полімерних матеріалів, які передбачають контакт з кров'ю.....	37
Практична робота № 12 Біосумісність діалізних мембран.....	39
Практична робота № 13 Біоматеріали для клітинної та тканинної інженерії.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	44

ВСТУП

Навчальний посібник для практичних робіт побудований з урахуванням завдань з кредитного модуля дисципліни «Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність», передбачених програмою. Розроблено практичні роботи і завдання для самоконтролю знань студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 163 – «Біомедична інженерія» за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія». До кожного із 13 занять по всім основним розділам дисципліни наведені перелік теоретичних питань, описана практична частина заняття, контрольні питання. Практичні роботи проілюстровані малюнками, схемами і таблицями, які полегшують сприйняття матеріалу та сприяють його кращому засвоєнню.

Матеріали дають змогу сформувати у студентів правильне розуміння сучасних основних напрямків використання біоматеріалів в медицині, класифікація та медико-технічні вимоги до матеріалів, які контактують з біологічним середовищем. Поняття біосумісність, біоінертність, біоактивність а також вивчення механізмів про процеси, що відбуваються на межі розділу біоматеріалу з кров'ю і тканинами, та про фізико-хімічні аспекти первинних стадій взаємодії сторонньої поверхні з білковими та клітинними компонентами живого організму, розвиток процесів кальцинації та біодеструкції. Матеріали для медичної апаратури та інструментів. Сформувати у студентів практичні навички визначення і оцінки особливостей біоматеріалу.

Біосумісні матеріали на сьогодні гостро затребувані у загальній і серцево-судинній хірургіях, ортопедії і стоматології, а також при виготовленні протезів кровоносних судин, штучних клапанів серця, систем кровообігу, лікарських форм нового покоління, сорбентів тощо.

Після вивчення курсу студенти повинні знати:

- щодо сучасної класифікації матеріалів за їх біологічною дією на живий організм, основних напрямків використання біоматеріалів в медицині;
- щодо загальних медико-технічних вимог до матеріалів, що контактують з біологічним середовищем, біологічних реакцій організму на імплантуємі матеріали;
- щодо міжнародної системи тестів для оцінки біосумісності медичних матеріалів і виробів;
- щодо матеріалів для медичної апаратури та інструментів, тканинної, клітинної інженерії

Структура та оформлення звіту з практичних робіт

Звіт з практичної роботи оформлюється відповідно до змісту практичного завдання та повинен містити такі розділи:

- титульна сторінка;
- мета роботи;
- опис практичної частини;
- виконання практичного завдання;
- відповіді на контрольні запитання.

Організація, контроль виконання та захист практичних робіт

До виконання практичної роботи допускаються студенти, які мають теоретичні знання, що необхідні для виконання цієї роботи.

Захист практичної роботи відбувається тільки за наявності належно оформленого звіту.

Оцінювання знань студентів з дисципліни здійснюється поточним опитуванням, модульним та підсумковим контролем (залік).

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 1

Матеріали біомедичного призначення

Мета роботи: сформувати поняття матеріали біомедичного призначення. Ознайомитися з матеріалами медичного призначення

Практична частина

Створення екологічно чистих матеріалів з корисними властивостями є однією з ключових проблем сучасності. Особливу проблему представляє розробка нових матеріалів медичного призначення, призначених для контакту з середовищем живого організму і необхідних для реконструктивної медицини. Ще більш затребувані спеціалізовані біосумісні матеріали для сформованого в останні роки нового напрямку - клітинної та тканинної інженерії, пов'язаного з розробкою біоштучних органів.

Проблема використання нових матеріалів у різних областях медицини, крім фундаментальних питань, пов'язаних з вивченням взаємодії матеріалу з тканинами організму, представляє великий інтерес для практичної медицини. Дослідження в області матеріалів медичного призначення виступають одним з актуальних напрямків. Ці дослідження реалізуються на стику медицини, хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної і клітинної біології і включають в себе такі взаємопов'язані завдання:

- розробку нових матеріалів, методів їх модифікації і переробки їх в спеціалізовані вироби біомедичного призначення;
- вивчення механізму взаємодії біоматеріалів з кров'ю і тканинами;
- оцінку фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей біоматеріалів і виробів з них;
- експериментально-клінічне дослідження і застосування нових матеріалів і виробів.

Освоєння нових біосумісних матеріалів і створення спеціалізованих біомедичних виробів з них стає лідируючим напрямком досліджень. Основний акцент дослідників сьогодні фокусується на пошуку технологій для створення біосумісних матеріалів і органів, представляють собою систему з матеріалів штучного або біологічного походження, що включають функціонуючі клітини органів і тканин, або стимулюючі регенерацію відповідних клітин в зоні імплантації. Особливо гостра потреба в резорбуємих матеріалах, що володіють високою біосумісністю. Однак незважаючи на значні капіталовкладення розвинених країн в цей напрямок, результати багаторічної роботи вчених поки не привели до створення, зокрема, штучної поверхні, аналогічної за своїми властивостями природній біологічній тканини. Незважаючи на проведені дослідження, поки що не вдалося створити матеріал, повністю сумісний з живим організмом.

В даний час гостро затребувані біосумісні матеріали для загальної і серцево-судинної хірургії (протезів кровоносних судин, штучних клапанів серця, систем штучного і допоміжного кровообігу), ортопедії та стоматології, розробки лікарських препаратів нового покоління, сорбентів і т. д (рис.1).

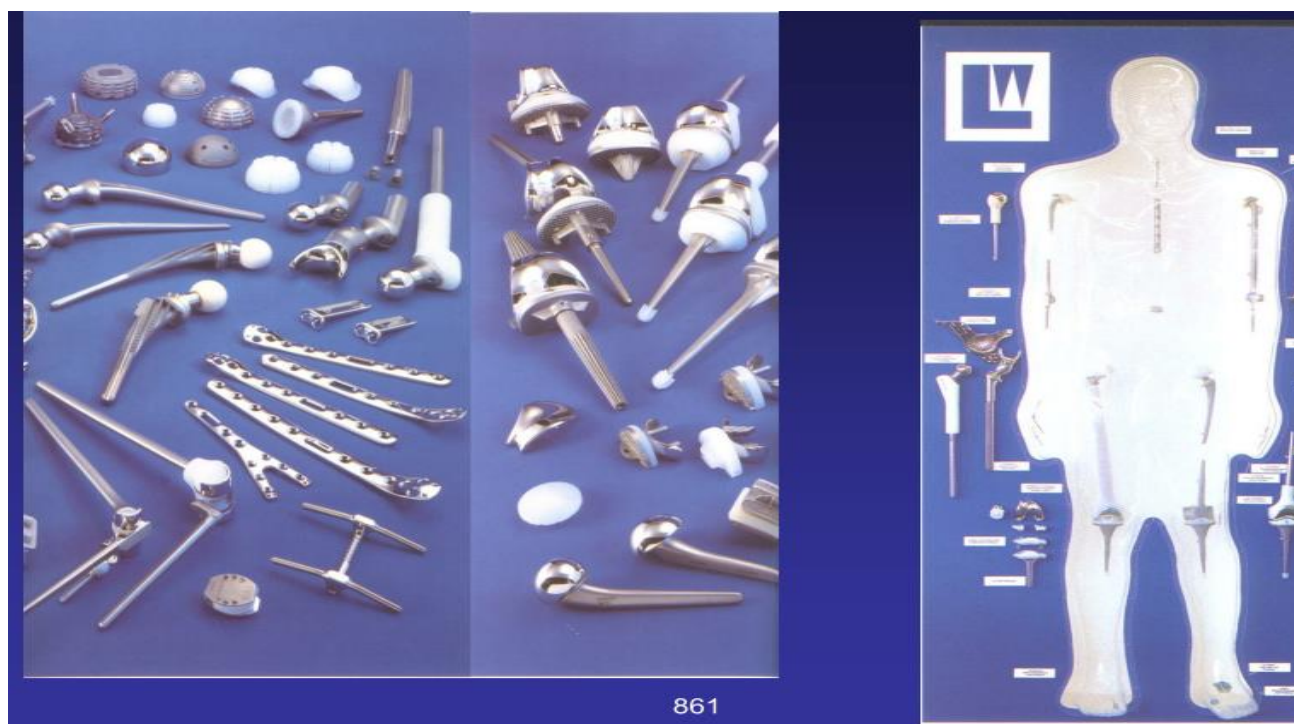


Рис. 1 Біосумісні матеріали для загальної хірургії

З розвитком серцево-судинної хірургії і трансплантології становиться актуальний пошук матеріалів, придатних для використання в умовах тривалого контакту з кров'ю. При цьому гемосумісність є найважливішим аспектом біологічної сумісності біоматеріалів (рис.2).

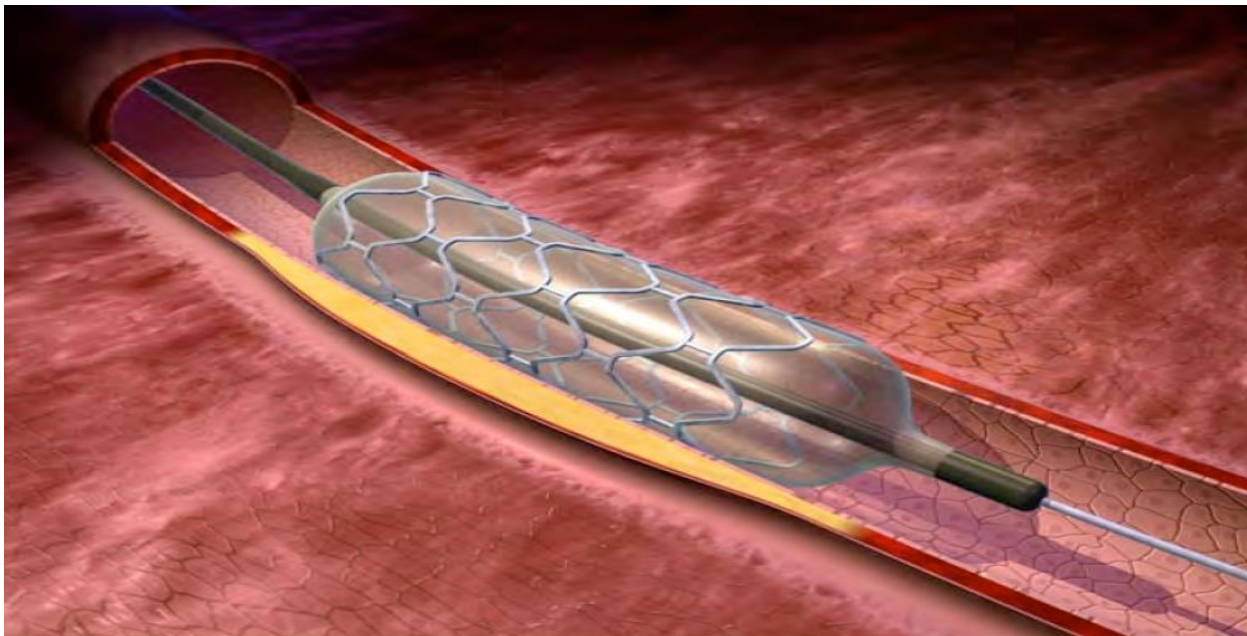


Рисунок 2 Зовнішній вигляд стенту

Вимоги, що пред'являються до біологічних властивостей матеріалів і виробів, які призначені для контакту з кров'ю, можна сформулювати наступним чином:

- ✚ гемосумісність медичні вироби не повинні надавати токсичного, алергічного і запального дії;
- ✚ активувати ферментні системи; надавати негативний вплив на білкові і формені елементи крові, а також органи та тканини;
- ✚ не викликати антигенну і канцерогенну відповідь і відхилення в системі метаболізму;
- ✚ не провокувати розвиток інфекції і порушувати електролітичний баланс;
- ✚ не змінювати свої медико-технічні властивості в процесі небажаної кальцифікації і (або) біодеградації.

Показниками відсутності гемосумісності медичних матеріалів і виробів служить поява тромбів і тромбоемболій, індукованих їх поверхнею. У зв'язку з цим, як зазначає один з провідних фахівців в галузі матеріалознавства, професор В. І. Севастьянов, іноді термін « гемосумісність» замінюють на термін «тромборезистентність» («Атромбогенний»).

Особливу і істотну проблему представляє необхідність створення біорезорбуючих матеріалів і здатних імітувати властивості біологічних структур. В даний час гостро затребуваними є адекватні матеріали для пластики великих кісткових дефектів, що виникають в результаті хронічних запалень, після видалення кіст, хондром, пухлин. Таким чином, все викладене робить актуальним продовження пошуку і розробки нових ефективних остеопластичних матеріалів для вдосконалення методів усунення кісткових дефектів. Не менш гостра потреба в біодеградуючих матеріалах в фармакології. В даний час в практиці лікування ряду системних, хронічних і тривалих захворювань найбільш перспективним і ефективним способом застосування медикаментів визнані лікарські форми довготривалої дії з контрольованим виходом препаратів. Це так звані «drug delivery control». Такі форми особливо необхідні в трансплантології при пересадці донорських та штучних органів, для лікування хронічних інфекцій, в тому числі тих, що в результаті травм, післяопераційних ускладнень в хірургічній практиці. успіх конструювання таких лікарських систем неможливий без наявності адекватного матеріалу, що використовується в якості матриксу для депонування ліків. Такі матеріали повинні бути абсолютно нешкідливими для організму, мати певні фізико-механічні властивості, володіти біодеградацією без утворення токсичних продуктів, не інактивувати лікарські препарати і змішуватися з ними в різних фазових станах.

Таким чином, пошук, вивчення і впровадження в біомедичну практику нових матеріалів і виробів з них - актуальне і гостро затребуваний напрямок, успіх розвитку якого сприятиме прогресу у багатьох областях медицини і в кінцевому рахунку покращувати якість лікування і життя людини.

Практичне завдання

1. Охарактеризувати основні напрямки використання біоматеріалів. Навести приклад.
2. Сформулювати загальні вимоги до біоматеріалів.

Контрольні запитання:

1. Назвіть матеріали біомедичного призначення. Наведіть приклад їх застосування.
2. Які властивості матеріалів враховуються при контакті біоматеріалу із біологічним середовищем організму.
3. Від яких параметрів залежить вибір матеріалу при конструюванні медичного виробу. Наведіть приклад.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 2

Реакція організму на імплантацію матеріалів і процеси взаємодії

Мета роботи: розглянути реакцію організму на імплантацію матеріалів. Визначення загальних відомостей асептичного запалення

Практична частина

Отримання фундаментальної основи для розробки і реалізації нових матеріалів, пристроїв і технологій реконструктивної медицини вимагає комплексних досліджень. Пов'язано це з тим, що для розуміння механізму взаємодії імплантатів з тканинами організму необхідні глибокі дослідження закономірностей відповіді організму на чужорідне тіло,

Імплантація в організм чужорідного матеріалу неминуче викликає клітинну реакцію, зазвичай як асептичне запалення. Ця реакція є захисною функцією тканин і спрямована на їх регенерацію.

Після хірургічного втручання і імплантації матеріалу або випробуваного виробу в місці імплантації розвивається асептичне запалення тканин. *Запалення* - це типовий патологічний процес, який виникає у відповідь на пошкодження тканин і складається з трьох взаємопов'язаних судинно-тканинних компонентів:

- альтерація;
- порушення мікроциркуляції з ексудацією та еміграцією лейкоцитів;
- проліферація.

Запальний процес веде до проліферації фібробластів, які продукують компоненти екстрацелюлярного матриксу, включаючи колагенові волокна. Далі відбувається процес формування фіброзної капсули, яка ізолює чужорідне тіло від оточуючих його тканин. інтенсивність запалення і тривалість регенеративних процесів залежать від природи імплантуємого матеріалу, ступеня його біосумісності. Перебіг цих процесів має свої особливості в кожному конкретному випадку. Перебіг запалення, як типового патологічного процесу, характеризується певною закономірністю, яка присутня завжди і не залежить від причини, локалізації, виду організму та його індивідуальних особливостей. Цей процес може виникати в різних органах. Кожен конкретний випадок має свої клінічні особливості, але патогенетична схема відповіді тканин та організму на дію запального агента буде завжди ідентичною, тобто типовою. Незважаючи на те, що запалення є місцевим процесом, весь організм також реагує на зміни у вогнищі пошкодження, що часто проявляється гарячкою, збільшенням швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитозом. Важлива роль у формуванні реакції організму як цілого на розвиток запальної реакції відводиться імунній, ендокринній і нервовій системам.

Практичне завдання

1. Розглянути кінетику репаративної запальної реакції тканин на імплантацію біоматеріала.

- Імплантація матеріала;
- Ексудація. Мікроциркуляторна і медіаторна реакція;
- Нейтрофільна фаза утворення лейкоцитарного валу навколо імплантованого біоматеріалу;
- Макрофагальна фаза;
- Проліферація і міграція фібробластів, ріст судин, грануляційної тканини;
- Дозрівання грануляційної тканини, фіброз, утворення капсули.

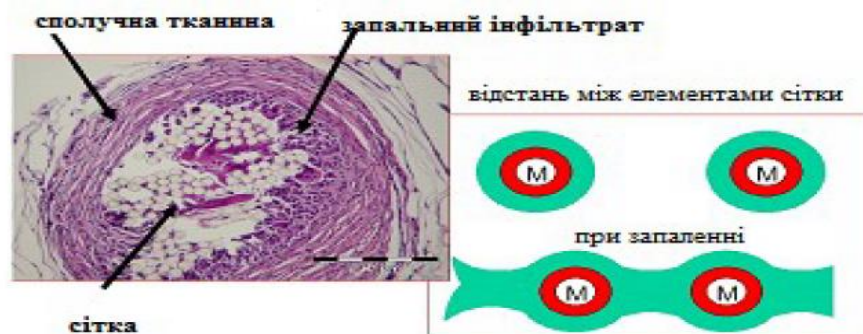


Рис. 1.3. Зріз тканин з елементами зміцнюючої сітки зі схемою реакції організму на імплантат. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 10 ок., 20 об.

2. Дати пояснення які процеси відбуваються під час макрофагальної фази при імплантації біоінертних матеріалів.

3. Пояснити які процеси відбуваються при імплантуванні біодеструктивних матеріалів в макрофагальній фазі утворення капсули.

Контрольні запитання:

1. Назвіть головне завдання запалення при контакті біоматеріалу з внутрішніми тканинами організму людини.
2. Назвіть біоматеріали для яких головними є біологічні властивості матеріалу.
3. Які процеси відбуваються під час першої стадії запалення альтерації ?

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 3**Біологічні реакції на імплантуємі матеріали**

Мета роботи: ознайомлення з основними властивостями біоматеріалів, визначення поняття біосумісність.

Практична частина

Біоматеріали повинні володіти сумісністю з тканинами організму і не завдавати їм шкоди. Наш організм наділений особливим механізмом самозахисту: сторонні предмети або живі тіла, що потрапили в тіло, сприймаються як загроза і організм відразу намагається нейтралізувати їх або позбавитися від них різними способами.. *Біосумісність* - це відсутність реакцій з боку імунної системи, що приводить до відторгнення поміщеного в тіло матеріалу. *Іншими словами, біосумісність передбачає безперешкодну роботу біоматеріалу.*

Матеріали, що імплантуються в організм, включають *природні механізми захисту* від проникнення чужорідних тіл, до яких відносяться:

- ✚ згортання крові;
- ✚ активація гуморальних і клітинних медіаторів запалення систем:
- ✚ комплекменту, арахідонової кислоти, калікреїн-кініну, гістаміну, цитокінів;
- ✚ розвиток запального і репараційного процесів;
- ✚ активація системи імунітету;

- ✚ проліферація і міграція фібробластів, ріст судин, грануляційної тканини; фіброз, формування капсули.

Імплантовані в організм біоматеріали контактують, перш за все, з поза- і внутрішньоклітинними електролітами крові, лімфи, міжклітинної рідиною, клітинами і ферментними системами організму.

Реакції тканин на імплантати

Типи локальних реакцій, що протікають на межі тканина-імплантат:

- ✚ Матеріали, що володіють токсичною дією (нікель, хром, хлор і т.п.) пряме або опосередковане токсичне ушкодження тканини і клітин. Некроз, деструктивне запалення, дистрофії та атрофії, дегенерація.
- ✚ Біоінертні матеріали (оксиди титану, цирконію, танталу, алюмінію і т.п.) Тканина утворює навколо імплантату тонку фіброзну капсулу.
- ✚ Біоактивні матеріали (гідроксиапатит, фторапатит і т.п.). Тканина утворює біологічний зв'язок з імплантатом.
- ✚ Розчинення імплантату (трикальційфосфат, біоскло, корали і т.п.). Тканина заміщає імплантат.

Однією з найбільш загальних реакцій оточуючих тканин на імплантат є формування навколо нього фіброзної капсули (рис. 3.1). З точки зору біологічної доцільності, фіброзна капсула утворюється для відмежування або витіснення чужорідного матеріалу з організму. Ця реакція являє собою захисний механізм, що виникає в результаті розвитку запального процесу. Метали, за винятком благородних, і більшість полімерів формують виражену стромальну капсулу (товщиною більше 50 мкм). Біоінертні імплантати, такі як оксид титану, тантал, алюміній або цирконій, також призводять до появи сполучної тканини навколо імплантату. Однак її товщина не перевищує 50 мкм.

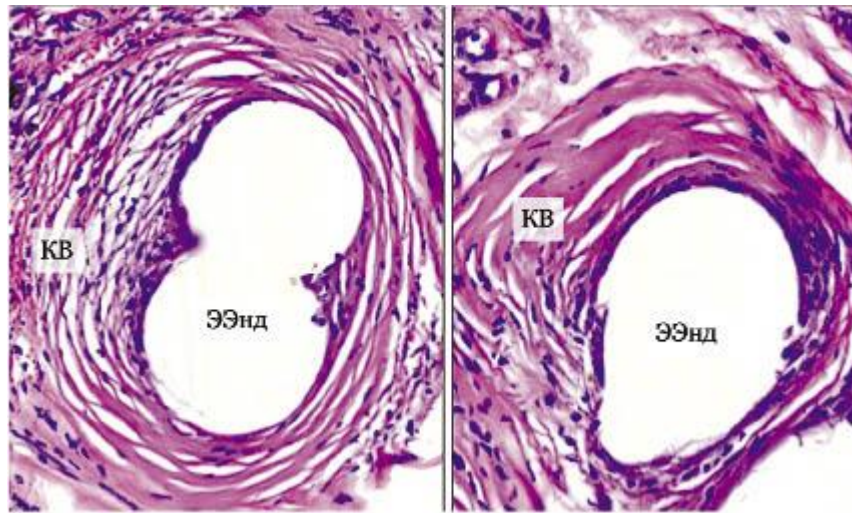


Рис.3.1 Структура сполучно-тканинної капсули, навколо експериментального ендопротезу через 30, 180 днів. Товщина капсули 60-70 мкм ($p < 0,05$) Коллагенові волокна (КВ) навколо ендопротезу з плавним переходом в навколишню сполучну тканину

Практичне завдання

1. Розглянути тип локальних реакцій на межі тканина імплантат з біоактивного матеріалу.
2. Охарактеризувати утворення біологічного зв'язку тканини з імплантатом.
3. Розглянути тип реакцій коли швидкість зміни біоактивної поверхні досить швидка, матеріал «розчиняється» або «резорбує» і заміщується навколишніми тканинами.

Резорбуємий біоматеріал повинен мати склад:

- який може хімічно деградувати під дією крові,
- лімфи, тканинних рідин;
- легко перетравлюватися макрофагами і остеокластами.

При цьому продукти деградації повинні бути хімічні сполуки, які не токсичні і можуть легко відкладатися без шкоди в клітині.

Контрольні запитання:

1. Назвіть основні типи реакцій тканин на введення імплантату.
2. Які реакції з боку організму можуть відбуватися при імплантації біорезорбного матеріалу.
3. Назвіть основні стадії утворення капсули навколо біоінертного матеріалу. Яку функцію виконують макрофаги.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 4

Біосумісність металів та їх сплавів

Мета: Ознайомитися з біосумісністю металів та їх сплавів, що використовуються в якості імплантатів в травматології

Практична частина

В результаті дії біологічного середовища метали покриваються продуктами корозії (іржавіють). При цьому механічні та біологічні властивості металів різко погіршуються, іноді навіть за відсутності видимих зовнішніх змін. Розрізняють корозію:

- під дією газів - газова корозія;
- під дією електролітів біологічні рідини, кислоти, луги, солі.

В живому організмі переважно протікає електрохімічна корозія. У цій корозії виділяють кілька видів:

- Якщо метал однорідний, то спостерігається рівномірна корозія.
- У неоднорідному металі корозія носить локальний характер і захоплює тільки деякі ділянки металу або його сплавів (рис. 4.1).

Локальну корозію, в свою чергу, поділяють на:

- ✚ точкову,
- ✚ плямисту,
- ✚ виразками.

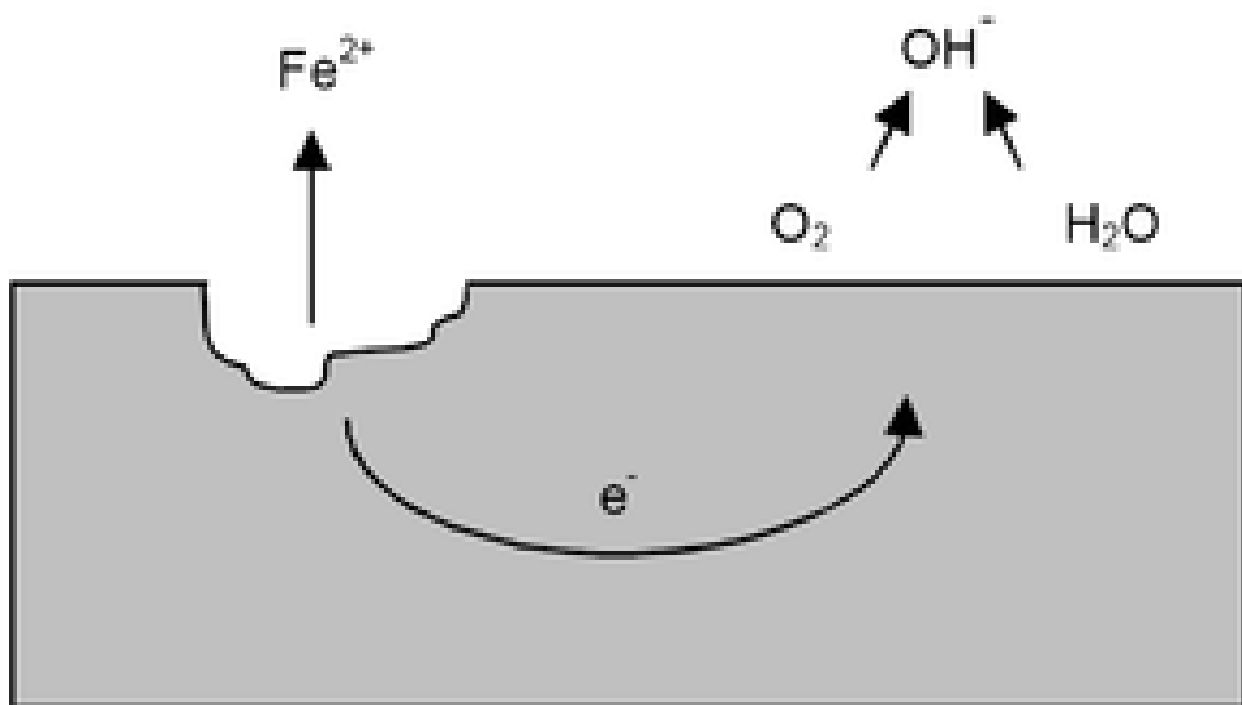


Рис. 4.1 Механізм виникнення корозії

Сталеві сплави. Сталь, як стандартний матеріал для виготовлення імплантатів, почали активно використовувати в медицині з 1920-х рр., Після введення кобальту і хрому як легуючих добавок. Матеріали легованої сталі показали високу корозійну стійкість і задовільному біосумісність.

Сталь відноситься до імплантатів першого покоління, які знайшли широке застосування в травматології та ортопедії. Сталь є багатогранним матеріалом з хорошою комбінацією міцності, пластичності, в поєднанні з відносно низькою ціною. До її переваг можна віднести здатність порівняно непогано протистояти корозії і сумісність з іншими матеріалами. Як імплантатів для хірургії дозволені такі сталеві сплави: сталь марки 30ХІЗ, 40ХІЗ, 12Х18НІОТ; За ступенем легування сталі підрозділяються:

- ✚ низьколеговану (вміст легуючих елементів до 2,5%),
- ✚ середньо леговану (2,5-10%),
- ✚ високолеговану (10-50%).

Для виготовлення хірургічних інструментів використовуються тільки високолеговані сталі, корозійностійкі і жаростійкі сплави (рис.4.2).



Рис. 4.2 Хірургічні інструменти

Підвищення корозійної стійкості сталі досягається введенням в неї елементів, що утворюють на поверхні захисну плівку, яка міцно пов'язана з металом і запобігає його контакт з навколишнім середовищем, а також підвищує електрохімічний потенціал сталі в агресивних середовищах

Сталь і сталеві сплави мають ряд недоліків:

- низька біосумісність в порівнянні з металами капсульної групи Ti, Ta, Nb;
- до складу сталі і сталевих сплавів входять токсичні речовини, які можуть надходити в навколишні тканини не тільки в результаті корозії, але і механічного руйнування, особливо при терті металу з кістковою тканиною і іншими поверхнями. При цьому вихід шкідливих речовин може збільшуватися в 100 разів у порівнянні зі звичайною корозією;
- виникнення металозів, алергічних і запальних реакцій навколо сталевих імплантатів. В результаті розвиваються токсикологічні, імунні, алергічні і навіть мутагенні і канцерогенні ускладнення;
- сталь має досить велику питому вагу, низьку теплопровідність, високу електропровідність;
- при знаходженні сталевих виробів в хлор вмісних середовищах (кров, лімфа, фізіологічний розчин і т.д.) спостерігаються гальванічні

ефекти, що перешкоджають процесам нормальної репарації кісткової тканини.

Практичне завдання

1. Розглянути сплави для виготовлення імплантатів: кобальто-хром-молібденові сплави.

Вважається, що кобальт-хром-молібденові сплави, так само як і сталеві, незважаючи на те, що мають високу механічну і міцність, за своєю біосумісністю значно поступаються металам і сплавам капсульної групи, здатним формувати на своїй поверхні захисний шар.

➤ Легуючі компоненти, що входять до їх складу, є надзвичайно токсичними для тканин.

➤ На їх поверхні спостерігаються електрохімічні реакції з вивільненням токсичних продуктів.

➤ Їх поверхня, як правило, не взаємодіє з кістковою тканиною, від якої вони, в більшості випадків, відокремлюються стромальною капсулою, яка знижує міцність фіксації кісткових уламків при переломах.

2. Розглянути титан та його сплави для виготовлення імплантатів. Дати характеристику сплавів із титану та їх застосування в медицині (рис. 4.3).



Рис. 4.3 Використання титанового сплаву

3. При використанні титанового імплантату в біологічному середовищі на його поверхні проходять складні процеси, серед яких можна виділити два основних - оксидування і гідратування пояснити їх механізми.

Контрольні запитання

1. Дайте характеристику кобальто- хромово-молібденового сплаву його застосування в медицині.
2. Який тип корозії можливий при застосуванні терміном один рік, пластини вуглецевої сталі для зеднання кісткових уламків.
3. Який із вище розглянутих матеріалів здатний до часткової біодеградації в біологічному середовищі.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 5

Взаємодія біокераміки з кістковою тканиною

Мета: ознайомлення з типами біокерамічних матеріалів, що розрізняються між собою за характером взаємодії з кістковою тканиною.

Практична частина

Поряд з включенням захисних, імунних і гомеостатичних механізмів на сторонній предмет, яким є імплантат, можуть виникнути *ускладнення, пов'язані з його конструкцією або функцією*. Конструкції, використовувані для заміни функцій в ортопедії, травматології та стоматології, надають на обмін речовин вплив, порівняний з дією компонентів біологічного середовища.

Деталі для протезування в порожнині рота, а також вставки для відновлення каріозних пошкоджень зубів, повинні мати дуже гладку поверхню для того, щоб перешкодити осідання протеїнів, до яких можуть приєднуватися Streptococcus mutans і інші бактерії, що викликають карієс. На

відміну від цього, поверхні тазостегнового суглоба, що імплантуються без цементу в кістку, навпаки, повинні мати шорстку, навіть пористу структуру для підвищення зчеплення з кісткою. Якщо суглобові імплантати недостатньо скріплені з тканиною, то при навантаженнях, внаслідок механічного подразнення, вони швидко обростають пухкою сполучною тканиною, яка заповнює простір між імплантатом і кісткою. При навантаженні відбувається розхитування такого протеза аж до розвитку його повної функціональної неспроможності. У зв'язку з цим поверхня імплантатів для ендопротезування або остеосинтезу повинна мати таку структуру, яка забезпечувала б максимальне зчеплення і інтеграцію їх з кістковою тканиною на макро- і мікрорівнях без утворення стромальної капсули (рис.5.1).

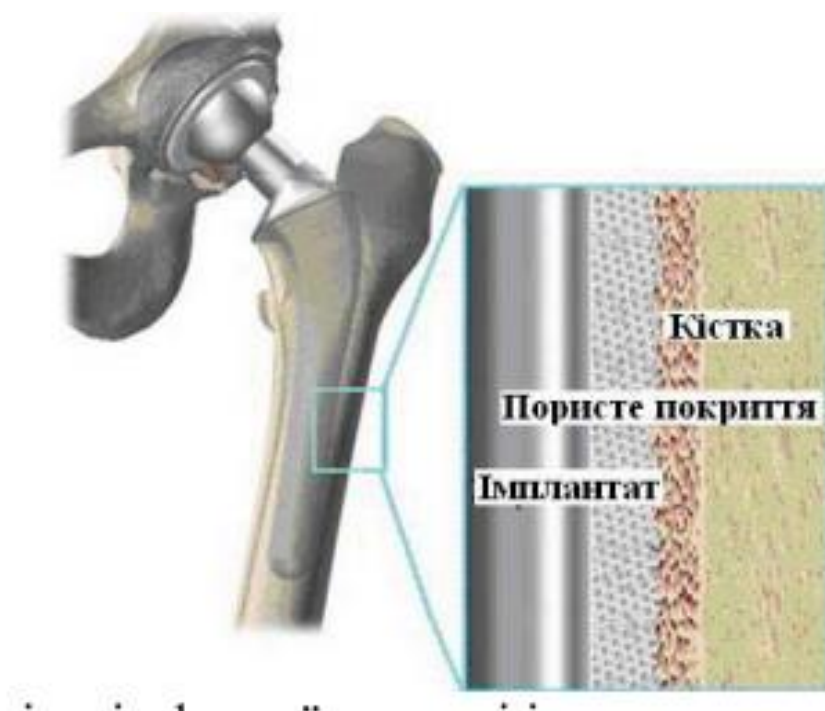


Рис. 5.1 Імплантат пористе - покриття - кістка.

Механізм прикріплення тканин до імплантатів пов'язаний з тканинним відгуком на межі розділу імплантату. Виділяють чотири основних *типи біокерамічних матеріалів, що розрізняються між собою за характером взаємодії з кістковою тканиною.*

Типи взаємодії між біокерамікою і кістковою тканиною:

- інертний - морфологічна фіксація, наприклад Al_2O_3 двоокис цирконію;
- пористий- біологічна фіксація;
- біоактивний - біоактивна фіксація;
- резорбуємий - заміщення біокераміки кістковою тканиною.

Практичне завдання

1. Розглянути кальцифікацію ортопедичних біоматеріалів із біокераміки для відновної хірургії кісткових тканин. Механізм кальцифікації.

Для ортопедичних біоматеріалів, відновної хірургії кісткових тканин (штифти, протези суглобів, матеріали для остеопластики і ін. на відміну від використовуваних в інших галузях імплантології, процес кальцифікації є в більшості випадків позитивним моментом, який поліпшує інтеграцію з кістковою тканиною з біокерамікою. Як правило, кальцифікація супроводжується відкладенням кристалів гідроксиапатиту.

Локалізація відкладень буває

- внутрішня;
- зовнішня.

Теоретичне обґрунтування механізму кальцифікації біоматеріалів:

- клітинний;
- концентраційний.

2. Розглянути фактори, що впливають на кальцифікацію біоматеріалів:

✚ Гуморальні фактори:

- протеїни, в тому числі що містять γ -карбоксилглутамінову кислоту, фосфопротеїни;

- ліпіди, фосфоліпіди, жирні кислоти;
- локальний рівень кальцію і фосфору;
- локальна зміна активності специфічних ферментів, рН, іонної сили і т.д .;
- стан системи згортання крові.
- ✚ Регулюючі клітинні фактори:
 - стан ендотелію;
 - адгезія тромбоцитів;
 - скупчення еритроцитів;
 - загибель клітин крові.
- ✚ Зовнішні фактори:
 - механічне навантаження;
 - фізико-хімічні властивості матеріалів, дефекти;
 - хімічний склад і структура біоматеріалів;
 - гідродинаміка потоку;
 - локальна зміна температури, поверхневого заряду.

Процесу кальцифікації протистоїть система інгібіторів: тканинними інгібіторами преципітації кальцій-фосфатів є протеоглікани, які грають роль своєрідної катіонообмінної системи, внутрішньоклітинним регулятором процесу кальцифікації є фосфодитрат.

Контрольні запитання

1. Від якого параметру біокераміки залежить остеогенез кісткової тканини, як він впливає на механічну міцність біоматеріалу.
2. Назвіть фактори, що впливають на швидкість резорбції біоматеріалу імплантованого в організм.
3. Що таке остеointegraція біоматеріалу. В чому полягає відмінність між біорезорбцією і остеointegraцією.

ПРАКТИЧНА РОБОТА №6

Адгезія і адгезійні властивості матеріалів

Мета роботи: *Визначення поняття адгезії. Класифікація адгезійних з'єднань. Механізми утворення адгезійних з'єднань. Умови утворення і характер руйнування адгезійних з'єднань.*


Практична частина


Адгезія - це явище, яке виникає при з'єднанні різнорідних матеріалів, для поділу яких слід докласти зусилля.


Два матеріалу наведені в такий близький контакт один з одним, при якому можуть взаємодіяти їх поверхневі мономолекулярні шари, молекули однієї речовини певним чином взаємодіють з молекулами іншої, відчуваючи взаємне тяжіння. Сили цього тяжіння називаються силами адгезії або адгезійними силами.

Практичне завдання

1. Розглянути типи адгезійних зв'язків

 *Механічна адгезія* полягає в заклинюванні адгезива в порах або нерівностях поверхні субстрату. Воно може відбуватися на мікроскопічному рівні, або на макрорівні, Прикладом механічної адгезії може служити фіксація незнімних зубних протезів неорганічним цементом, наприклад цинк-фосфатним цементом.

 Більш міцного і надійного з'єднання можна досягти за допомогою хімічної адгезії. *Хімічна адгезія* заснована на хімічній взаємодії двох матеріалів або фаз, складових адгезійного з'єднання..

 *Дифузійне* з'єднання утворюється в результаті проникнення структурної фази або компонентів одного матеріалу в поверхню іншого з утворенням «гібридного» шару, в якому містяться обидві фази .

На практиці важко знайти випадок адгезійного з'єднання, в якому в чистому вигляді був би представлений один з перерахованих механізмів

адгезії. У більшості випадків при використанні матеріалів різної хімічної природи, має місце адгезійна взаємодія механічного і дифузійного і хімічного характеру.

2. Розглянути умови створення міцного адгезійного з'єднання:

- Чистота поверхні, на яку наносять адгезив.
- Проникнення рідкого адгезиву в поверхню субстрату залежить від здатності адгезива змочувати поверхню субстрату. Змочування характеризує здатність краплі рідини розтікатися на твердій поверхні. Мірою змочування є контактний кут змочування (Θ), який утворюється між поверхнями рідкого і твердого тіл на кордоні їх розділу (рис.6.1).

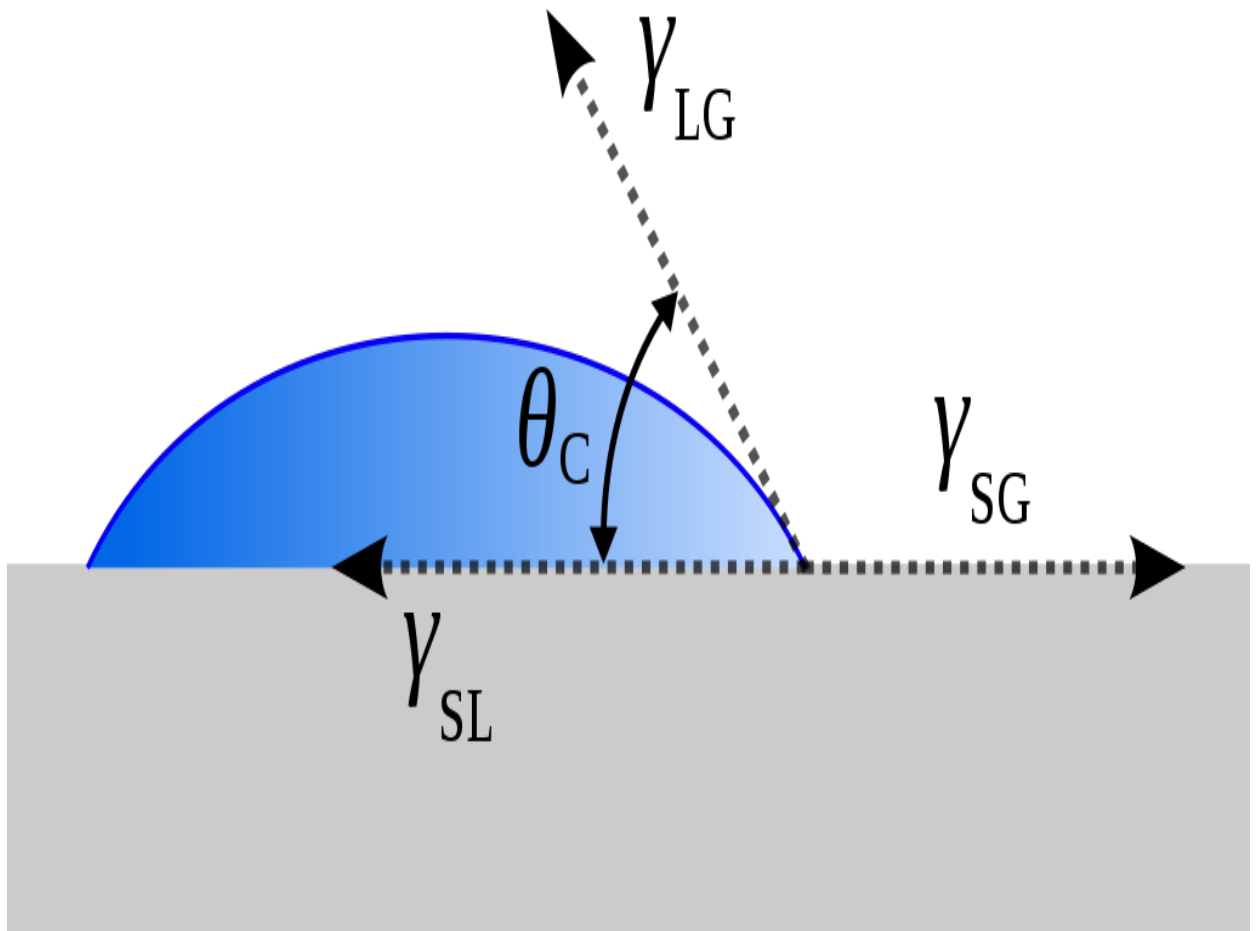


Рис. 6.1 Контактний кут змочування

При повному змочуванні контактний кут дорівнює 0° . Малі значення контактного кута характеризують хороше змочування (0° - 50°). Задовільне змочування (51° - 90°). При поганому змочуванні контактний кут більше 90° . Хороше змочування сприяє капілярному проникненню і говорить про сильне взаємне тяжіння молекул на поверхнях рідкого адгезиву і твердого тіла - субстрату. Утворення сильних хімічних зв'язків на поверхні розділу суттєво збільшить кількість місць прикріплення одного матеріалу до іншого.

Контрольні запитання

1. Від чого залежить проникнення рідкого адгезиву в поверхню субстрату.
2. Який з типів адгезійного зв'язку найчастіше зустрічається.
3. На скільки міцний зв'язок утвориться при контакті цементу з полімерного матеріалу з твердими тканинами зуба, якщо контактний кут змочування становить 15° .

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 7

Оцінка біологічної безпеки медичних виробів

Мета роботи: ознайомлення з основними методами дослідження біоматеріалів

Практична частина

Дотримання положень стандартів серії ISO 10993 "Оцінка біологічної дії медичних виробів" дозволить забезпечити системний підхід до дослідження біологічної дії медичних виробів. Стандарти серії ISO 10993 є керівними документами для прогнозування і дослідження біологічної дії медичних виробів на стадії вибору матеріалів, призначених для їх виготовлення, а також для досліджень готових виробів.

Цей стандарт є основоположним в серії стандартів ISO 10993, а також керівним документом щодо вибору методів оцінки біологічної дії відповідно до вимог безпеки застосування медичних виробів і матеріалів.

Класифікація медичних виробів

На підставі загальних принципів, вироби підрозділяють на категорії, що полегшує вибір методів дослідження

Медичні вироби підрозділяють на категорії відповідно до виду і тривалістю контакту з організмом людини:

✚ Вироби, що не контактують з організмом людини.

✚ Вироби, що контактують з поверхнею тіла людини

До цієї групи входять вироби, які контактують з наступними поверхнями:

а) з шкірою.;

б) зі слизовими оболонками.

с) з пошкодженими або схильними до небезпеки пошкодження поверхнями.

✚ Вироби, що приєднуються ззовні. До даної категорії відносять вироби, які контактують з наступними ділянками організму людини:

➤ з системою кровообігу, непрямий контакт;

➤ з м'якими тканинами, кістковими тканинами;

➤ з циркулюючої кров'ю прямий контакт.

✚ Вироби імплантуються

➤ з м'якими і кістковими тканинами:

➤ з кров'ю.

Практичне завдання

1. Розглянути класифікацію виробів по тривалості контакту

Вироби підрозділяють на категорії в залежності від тривалості контакту наступним чином:

✚ категорія А - вироби *короткочасного* контакту - одноразового, багаторазового або безперервного використання, контакт яких в цілому становить менше 24 год;

✚ категорія Б - вироби *тривалого* контакту - одноразового, багаторазового або безперервного використання, контакт яких перевищує 24 год, але становить не більше 30 діб;

✚ категорія В - вироби постійного контакту - або безперервного використання, контакт яких перевищує 30 діб

Якщо за тривалістю контакту матеріал або виріб можуть бути віднесені більш ніж до однієї категорії, то дослідження проводять з підвищеною вимогливістю. При багаторазовому застосуванні виробу його відносять до певної категорії враховують потенційний кумулятивний ефект за весь час, протягом якого протікає контакт.(ISO 10993).

2. Програма досліджень медичних виробів по стандарту ISO 10993

Усі різновиди потенційного ризику мають бути розглянуті як для кожного матеріалу окремо, так і для кінцевого продукту в цілому за стадіями, якими є:

➤ *стадія I* - характеристика вихідних матеріалів до і після переробк. Визначення фізичних, механічних, хімічних властивостей біоматеріалів;

➤ *стадія II* - дослідження біосумісності компонентів виробу та оцінювання біологічної безпеки їхніх окремих складових виробів;

➤ *стадія III* - оцінка якості та ефективності контролю виробничого процесу;

➤ *стадія IV* - контроль за якістю кінцевого продукту під час виробництва.

Біологічна ж сумісність є найскладнішою для вивчення, тому нижче розглянуто головні методи її дослідження.

3. Основні тести для аналізу біосумісних властивостей біоматеріалів

Виділяють чотири групи тестів, що використовуються для аналізу біосумісних властивостей медичних виробів, причому кожна з цих груп має свої можливості, обмеження й складності:

- ✚ методи *in vitro*;
- ✚ експерименти *in vivo* для гострих захворювань;
- ✚ експерименти *in vivo* для хронічних захворювань;
- ✚ клінічні випробування.

Крім стандартних і загальноприйнятих методик існують додаткові методи специфічні для деяких груп виробів і матеріалів (серцево-судинна хірургія, офтальмологія, стоматологія, ортопедія).

Контрольні запитання

1. Що передбачає програма досліджень медичних виробів по стандарту ISO 10993?
2. Назвіть методи, що використовують для визначення фізико-механічних властивостей біоматеріалів?
3. На яких культурах необхідно проводити тестування біоматеріалу, якщо передбачається імплантація протезу, що містить керамічний матеріал в колінний суглоб?

ПРАКТИЧНА РОБОТА №8

Дослідження біосумісності компонентів виробу та оцінка біологічної безпеки медичних виробів

Мета: Ознайомитися з основними методами оцінки біологічної безпеки медичних матеріалів .

Практична частина

Дослідження біосумісності компонентів виробу та оцінювання біологічної безпеки їхніх окремих складових виробів проводять на другій

стадії програми випробувань медичних виробів за стандартом ISO 10993. У таблиці 1 представлена інформація про методи II стадії випробувань (дослідження біосумісних властивостей компонентів виробу) у вигляді взаємозв'язку між набором досліджуваних біологічних властивостей виробу з одного боку і категорії виробу і часу його експлуатації з іншого.

Таблиця 1.

Перелік біологічних випробувань згідно ISO 10993

		Регіструємий біологічний ефект											
Контакт з організмом	Тривалість контакту А- не більше 24 г Б – від 23 г до 30 днів В – більше 30 днів		цитотоксичність	сенсibiliзація	подрознення	Гостра токсичність	н/гостра	генотоксичність	імплантанційний	гемосумісність	Хроніч токсичність	канцерогенність	
що з виробу, контактують	шкіра	А	x	x	x								
		Б	x	x	x								
		В	x	x	x								
	Слизова тканина	А	x	x	x								
		Б	x	x	x	o	o		o				
		В	x	x	x	o	x	x	o		o		
		Пошкоджені покривні тканини	А	x	x	x	o						
			Б	x	x	x	o	o		o			
			В	x	x	x	o	x	x	o		o	
Зовнішні прилади	Ємкості для зберігання крові	А	x	x	x	x				x			
		Б	x	x	x	x	o			x			
		В	x	x	o	x	x	x	o	x	x	x	
	з'єднання з тканинами, кісткою і дентином	А	x	x	x	o							
		Б	x	x	o	o	o	x	x				
		В	x	x	o	o	o	x	x		o	x	
	Магістралі для циркулюючої крові	А	x	x	x	x		o		x			
		Б	x	x	x	x	o	x	o	x			
		В	x	x	x	x	x	x	o	x	x	x	
імплантати	Тканини/кістки	А	x	x	x	o							
		Б	x	x	o	o	o	x	x				

		В	х	х	о	о	о	х	х		х	х
	Кров	А	х	х	х	х			х	х		
		Б	х	х	х	х	о	х	х	х		
		В	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х

Примітка: х- тести, рекомендовані ІСО 10993; о- додаткові тести

Практичне завдання

1. Перерахуйте біологічні тести, які необхідно провести для матеріалу призначеного для виготовлення систем переливання та зберігання крові та її компонентів, контакт з організмом від 24 годин до 30 днів .
2. Які тести для визначення біологічної сумісності матеріалу необхідно провести, якщо виріб з нього контактує зі слизовою тканиною більше 30 днів.
3. Які додаткові тести для дослідження біосумісних властивостей, необхідно провести для пломбувального матеріалу, тривалість контакту з дентином більше 30 днів.
4. Для тимчасового з'єднання кісток (не більше 24 годин) використовують матеріал, перерахуйте основні тести проводяться на біосумісність.
5. Які тести необхідно провести для визначення біосумісності матеріалу з якого виготовлятимуть магістралі для апарату штучного кровообігу, час контакту з організмом не більше 24 години.
6. Для виготовлення ендопротеза тазостегнового суглобу, контакт з організмом більше 30 днів, використовують матеріал, які тести проводять для визначення біосумісності матеріалу.
7. Яким тестам для визначення біосумісності піддають матеріал з якого виготовляють серцеві клапани, що мають контакт з організмом більше 30 днів.
8. Для виготовлення внутрішньосудинних катетерів використовують матеріал який має контакт з організмом від 24 до 30 днів, які тести необхідно проводити для визначення біосумісності матеріалу.

Контрольні запитання

1. Як класифікуються матеріали за їх біологічною дією на живий організм?
2. Сформулюйте загальні вимоги до біоматеріалів.
3. Основні напрямки використання біоматеріалів в медицині..
4. Що таке біосумісність, основні принципи її визначення?

ПРАКТИЧНА РОБОТА №9

Біодеградація біоматеріалів, що використовуються для імплантатів

Мета роботи: ознайомлення з принципом біодеградації, біоматеріалу в організмі. Втома біоматеріалу, що контактує з біологічними рідинами організми та її наслідки.

Практична частина

Біодеградація - руйнування фізичного об'єкта під дією біологічного середовища, що виявляється в зменшенні його маси і обсягу під час цього процесу.

Можна відзначити ряд матеріалів, які повинні бути стійкі до біодеградації в біологічному середовищі або, навпаки, розпадатися в ній з тією чи іншою швидкістю.

➤ Матеріали, які тривалий час повинні бути стійкі в умовах функціонування в контакті з агресивним біологічним середовищем (поверхні, стійкі до біопошкоджень, імплантати з тривалими термінами перебування в організмі).

➤ Матеріали, що функціонують протягом тривалого часу, але по можливості швидко розпадаються в біологічному середовищі після використання.

➤ Матеріали, з контролюємою швидкістю біодеградації.

Під час функціонального періоду імплантат зазнає процеси деградації, що включають в себе процеси фізичного руйнування матеріалу під впливом рідких середовищ, фізико хімічні перетворення:

- набухання;
- зміна надмолекулярних структур;
- розчинення;

Процеси біодеструкції, пов'язані з особливістю впливу середовищ живого організму і викликають глибокі зміни хімічної структури матеріалу. Специфічними є процеси фізико-хімічних і деструктивних змін, що відбуваються в чужорідному матеріалі під впливом біологічних середовищ, що представляють собою досить складні системи, що містять розчини солей, мікроелементів, ферментів, амінокислот, ліпідів, вітамінів, гормонів, а також клітинні елементи (Еритроцити, тромбоцити і ін.).

Практичне завдання

1. Розглянути механізми біодеградації біоматеріалу біологічним середовищем організму.

По механізму руйнування біоматеріалу біологічними середовищами можна виділити наступні процеси біодеструкції імплантату:

✚ гідролітична деструкція:

- неферментативний гідроліз;
- ферментативний гідроліз;
- окислювальна деструкція, каталіз іонами металів;

✚ клітинна деструкція;

✚ бактеріальна деструкція;

✚ механодеструкція.

2. Розглянути біодеградацію біоматеріалу гідроксиапатиту. Біодеградація гідроксиапатиту відбувається за участю клітин, метаболітів і специфічних ферментів (протеази, гідролази, еластази, колагенази та ін.). Істотний внесок в цей процес належить реакціям окислення і відновлення, які дезінтегрується ковалентні зв'язки, утворюючи вільні радикали, які беруть участь у вторинних реакціях.

Контрольні запитання:

1. Які механізми приймають участь в біодеградації імплантів з біокераміки.
2. Назвіть речовини, що можуть бути продуктами біодеградації імплантату.
3. Від чого залежить швидкість біодеградації біоматеріалів.

ПРАКТИЧНА РОБОТА №10

Біоматеріали для кардіохірургії.

Мета роботи: розглянути біоматеріали для створення штучних клапанів серця, протезів судин.

Практична частина

✚ Штучні протези кровоносних судин, що застосовуються в кардіохірургії різноманітні, серед них:

- ксенопротези на основі кровоносних судин великого рогатої худоби, аллопротези з стегових вен пацієнта;
- протези з природних і синтетичних матеріалів;
- біодеградуючі протези з біорезрбних полімерів;
- гібридні протези з синтетичних матеріалів з біологічними покриттями (фібрином або колагеном) або засіяні клітинами (тканино-інженерні протези судин).

Головна вимога, щодо матеріалів для ендопротезів судин, полягає в тому, що вони повинні мати високу гемосумісність.

✚ Матеріали для стентів. *Стенти.* Внутрішньосудинне стентування артерій при атеросклерозі є одним з найбільш часто виконуваних втручань в серцево-судинній хірургії. Сучасний якісний стент – це високонадійна конструкція, виготовлена з міцних матеріалів, що має зручну і ефективну систему доставки до місця установки. Ендопротез

повинен володіти такими характеристиками, як гнучкість і нейтральність до впливу середовищ організму.

✚ Матеріали для протезів клапанів серця. Існує два основних типи штучних клапанів серця: механічний та біологічний, які мають свої особливості, переваги та недоліки. Механічні клапани серця практично всі вимагають застосування антикоагулянтів - препаратів, що розріджують кров. Біологічні клапани не вимагають застосування антикоагулянтів завдяки поліпшеним гемодинамічним властивостям, в результаті яких відзначається набагато менше пошкодження еритроцитів і менший ризик виникнення тромбів. Однак, їх основним недоліком є обмежений термін служби.

Практичне завдання

1. Розглянути біоматеріали для штучних протезів кровоносних судин:

- протези на основі політетрафторетилену (ПТФЕ);
- біорезорбні полімерні матеріали.

2. Розглянути основні групи стентів.

На даний момент, серед стентів, можна виділити:

- прості металеві без покриття. Цей тип стентів найбільш часто використовується в звужених артеріях середнього діаметра рис. 10.1;



Рисунок 10.1 – Зовнішній вигляд стенту

Голометалічний стент – це стент, який має металевий каркас без фіксації «ліків» на ньому. Такі стенти зарекомендували себе на практиці, в лікуванні гострого інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії – передінфарктний стан. стенти, покриті спеціальним полімером, який дозовано виділяє лікарську речовину. Вони дозволяють істотно зменшити ризик ре стенозу;

- стенти з лікарським покриттям. Аббревіатура - DES (Drug eluting stent). Ці стенти знайшли широке застосування в області лікування ішемічної хвороби серця;

- стенти із біодеградуючого матеріалу. Група біодеградуючих стентів отримала назву «скафолд». Аббревіатура BRS, BVS (Bioresorbable vascular scaffold).

3. Розглянути біоматеріали які застосовують для виготовлення протезів клапанів:

- ✓ органічні: колаген, еластин, тканини природних клапанів серця людини і тварин, перикард, тверда мозкова оболонка, широка фасція стегна, глісонова капсула печінки;

- ✓ полімери: поліметакрилат, нейлон, поліпропілен, силіконовий каучук, політетрафторетилен;

- ✓ керамічні: піролітичний вуглець;

- ✓ металеві - нержавіюча сталь, сплави металів.

Контрольні завдання

1. Назвіть біоматеріали, що застосовують для виготовлення штучних клапанів серця, судин.
2. Основні вимоги біосумісності біоматеріалів, що застосовують для виготовлення штучних клапанів серця.
3. Які матеріали використовують для реконструкції систем кровообігу?

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 11

Основні способи оцінювання гемосумісності полімерних матеріалів, які передбачають контакт з кров'ю.

Мета роботи: ознайомлення з основними способами оцінювання гемосумісності полімерних матеріалів, які передбачають контакт з кров'ю.

Практична частина

Згортання крові - життєво важливе фізіологічне пристосування. Утворення тромбу при порушенні цілісності судини - це захисна реакція організму, спрямована на оберігання від крововтрати. Весь процес згортання крові можна представити як ланцюг взаємопов'язаних реакцій, кожна з яких полягає в активації речовин, необхідних для наступного етапу.

Системи згортання складається з трьох компонентів:

- ✚ згортання - відповідає за процеси згортання (коагуляції) крові;
- ✚ протизгортальна система - відповідає за процеси, що перешкоджають згортанню (антикоагуляції) крові;
- ✚ фібринолітична система - відповідає за процеси фібринолізу (розчинення тромбів).

У нормальному стані всі ці три системи знаходяться в стані рівноваги, даючи крові безперешкодно циркулювати по судинному руслу. Процес згортання крові знаходиться під контролем нервової і гуморальної системи і безпосередньо залежить від узгодженої взаємодії щонайменше 12 спеціальних факторів (білків крові).

Практичне завдання

1. Розглянути способи оцінювання гемосумісності полімерних матеріалів

Оцінювання гемосумісності здійснюють *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo* за набором методів, що характеризують як процеси взаємодії стороннього предмету з кров'ю, так і зміни властивостей самого матеріалу чи виробу та кров'яних компонентів.

Існують два рівні дослідження гемосумісних властивостей:

- перший включає експрес-методи попереднього оцінювання цих властивостей;
- другий передбачає вивчення механізмів реакції вивільнення тромбоцитів, ступеню їх розпластування в адгезованому стані, активації системи комплементу та динаміки адсорбції альбуміну і кальцію.

2. Розглянути спосіб оцінки *in vitro*

Відкривши вихід крові з живого організму, здійснюють її контактування з досліджуваним матеріалом і визначають період часу, що протікає до згортання. Цей часовий інтервал приймають за стандартний критерій антитромбогенності розглянутого матеріалу.

Позитивною стороною даного способу є відносна простота; крім того, він не вимагає значних затрат часу для реалізації. Разом з тим цей спосіб має і ряд суттєвих недоліків. Так, при виведенні крові з живого організму в процесі взяття проб вона відразу ж вступає в контакт з чужорідними речовинами. Крім того, до крові домішується міжклітинна рідина, а в ході вимірювань вона стикається з повітрям і це різко прискорює денатурацію білків.

3. Спосіб оцінки *in vivo*

Методика способу полягає в тому, що оцінюваний матеріал (полімер) вводять безпосередньо в циркулюючу кров живого організму і спостерігають інтенсивність з якою відбувається тромбоутворення.

Контрольні запитання:

1. З яких компонентів складається система згортання крові.

2. Перечисліть основні способи оцінювання гемосумісності полімерних матеріалів.
3. В чому полягає різниця визначення гемо сумісності матеріалів між способами *in vitro* і *in vivo*.

ПРАКТИЧНА РОБОТА №12

Біосумісність діалізних мембран

Мета роботи: розглянути біосумісні властивості матеріалів для діалізних мембран

Практична частина

Матеріали для діалізних мембрани можуть викликати активацію елементів імунної системи, що визначають запальні реакції, або беруть участь у продукції білків гострої фази. Запальні реакції проявляються активацією комплементу, підвищенням окислювального метаболізму фагоцитів, агрегацією лейкоцитів або адгезією на діалізні мембрани. Найбільш виражена і швидка активація комплементу і лейкоцитів показана при використанні так званих немодифікованих целюлозних мембран, в той час як при використанні модифікованої целюлози і синтетичних мембран із полімерних матеріалів ця відповідь не настільки виражена.

Практичне завдання

1. Розглянути основні вимоги до біоматеріалів що застосовуються для виготовлення мембран.

До діалізних мембран ставляться такі вимоги:

- мембрани для гемодіалізу повинні забезпечувати високий кліренс і високу проникність. це дозволить знизити тривалість сеансу гемодіалізу і підвищити якість очищення;
- важливим параметром гемодіалізних мембран, зважаючи на специфіку їх використання, є *біосумісність*. Біосумісність - відсутність

патологічної реакції при контакті крові з біоматеріалами екстракорпорального контуру кровообігу і компонентами діалізуючого розчину. До проявів біонесумісності відносяться численні реакції, такі як активація комплементу і лейкоцитів, коагуляція, алергічні та гемодинамічні реакції, реакції на діалізат. Біосумісність визначається як відсутність активації комплементу, лейкоцитів, імунної системи після контакту крові з діалізатором;

➤ динамічна міцність;

2. Побудуйте калібровочну криву, відкладаючи на осі У (вертикальна) оптичну щільність калібратора, а по осі Х (горизонтальна) концентрацію калібратора (мг/дл).

Концентрація калібратора, мг/дл	20	40	80	160	200	240	300	380	440
Оптична щільність, умов. од.	0,05	0,1	0,2	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55

3. Використовуючи побудовану калібровочну криву, визначте концентрацію С3 компонента комплементу в досліджуваній пробі в мг/дл по вимірній оптичній щільності. Результати запишіть у звіт про виконання практичної роботи

Контрольні запитання

1. Використання діалізних мембран з якого біоматеріалу призводить до найменшої активації системи комплементу?
2. Основні вимоги до діалізних мембран.
3. Охарактеризуйте біосумісні властивості мембран із модифікованої целюлози.
4. Охарактеризуйте один із типів синтетичних діалізних мембран (наведіть приклад).

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 13

Біоматеріали для клітинної та тканинної інженерії

Мета роботи: розглянути біосумісні властивості матеріалів для клітинної та тканинної інженерії

Практична частина

Для розвитку і вдосконалення методів регенеративної медицини на основі клітинної та тканинної інженерії необхідно освоєння нових матеріалів високої функціональності та специфічності, включаючи конструювання систем, здатних відтворювати біологічні функції живого організму.

Основні об'єкти тканинної інженерії - це клітини і матрикс. Тканинна інженерія орієнтована на створення конструкцій, що забезпечують відновлення, зміцнення і поліпшення функцій пошкоджених органів і тканин. Матеріали, що застосовуються в тканинній інженерії для створення біоімплантатів, повинні володіти спектром спеціальних властивостей і надавати тканинній інженерній конструкції характеристики і властиві живих тканин:

- здатність до самовідновлення;
- здатність підтримувати кровопостачання;
- здатність змінювати будову і властивості в відповідь на фактори

навколишнього середовища, включаючи механічні навантаження.

Однією зі складних проблем є вибір адекватного носія для клітин, так як для реалізації проліферативної активності культивовані клітини повинні перебувати в фіксованому до носія стані.

Практичне завдання

1. *Розглянути біологічну сумісність біоматеріалів для створення тканинно-інженерних конструкцій:*

- відсутність цитотоксичності;
- підтримання адгезії, фіксації, проліферації та диференціювання клітин тканино-інженерної конструкції;
- відсутність запальної та імунної реакції на матеріал;
- достатня механічна міцність (відповідно до функціонального призначення);
- біорезорбність матеріалу, що забезпечується звичайним метаболічним шляхом

Однією зі складних проблем є вибір адекватного носія для культури клітин, адже швидка деградація носія-підкладки сприяє їх вимиванню разом із трансудатом із рани.

Матеріали для матриксу:

- можуть бути одержані з біологічних тканин шляхом видалення клітинних компонентів із збереженням тривимірної структури;
- біостабільні й біодеградувні матеріали як неорганічної, так і органічної природи: метали/сплави, полімери, кераміку, ГАП, композитні матеріали, корали, колаген, желатин, еластин, фібронектин, альгінат, хітозан.

2. Розглянути властивості матриксів

Матрикс (scaffolds) повинен володіти:

- багатофункціональністю;
- достатньою механічною міцністю і еластичністю;
- біосумісністю на білковому і клітинному рівні;
- здатністю прикріпляти клітини, стимулювати проліферацію і диференціацію клітин;
- здатністю до неоваскуляризації і можливістю стерилізації без зміни медико-технічних властивостей.

Контрольні запитання

1. Матеріали для реконструкції м'яких тканин і внутрішніх органів.
2. Які матеріали використовують для тканинної інженерії?
3. Назвіть основні властивості матрикса для тканинно-інженерної конструкції.

СПИСОК ВИКОРАСТОНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Біоматеріали та біосумісність: Навчальний посібник для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Медична інженерія» «Регенеративна та біофармацевтична інженерія» спеціальність 163 «Біомедична інженерія» [Електронний ресурс]: навчальний посібник для студ. спеціальності 163 «Біомедична інженерія» / КПІ ім. Ігоря Сікорського: уклад. О.Я. Беспалова. - Електронні текстові дані (1 файл: 2,39 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 97 с.

2. Біосумісні матеріали для медичних виробів: навч. посіб. / І. В. Уварова, В. Б. Максименко. - Київ Видавництво КІМ – 2013 – 231 С.

3. Биосовместимые материалы. Под ред.. Севастьянова В.И., Кирпичникова М.П., Москва. – 2011.- 544 с.

4. Эндопротезы суставов человека: материалы и технологии / под ред. Н. В. Новикова, О. А. Розенберга, Й. Гавлика. – К.: ИСМ им. В. Н. Бакуля НАН Украины, 2011. – 528 с.

5. Эппле Маттиас. Биоматериалы и биоминерализация. – Томск: Ветер, 2007. – 165 с.

6. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии: уч. пособие Сибирского федерального университета. – Красноярск: ИПК СФУ, 2009. – 262 с.

7. Матеріалознавство та конструкційні матеріали. Практикум [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студ. спеціальності 163 «Біомедична інженерія», для всіх спеціалізацій / І. Ю. Худецький, К. В. Ляпіна, Ю. В. Антонова-Рафі; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані (1 файл: 6,19 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. – 147 с.

8. Мельник О.С., Якименко Ю. Біомедичні матеріали: Навч. посібник. – К.: НТУУ «КПІ», 2000.-228 с.

9. Національний стандарт України ДСТУ 3627:2005. Вироби медичні. Розроблення і ставлення на виробництво. Основні положення. – Київ. – 2005

10. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение. Учеб. для мед. вузов. В.Н. Трезубов, М.З. Штейнгатт, Л.М. Мишинев: Под ред. В.Н. Трезубова. -3-е изд. испр. и доп.- Спб.: Спец. Лит. 2003.-384 с.

11. [Росихин Василий Вячеславович](#). Биоматериаловедение : учеб. пособ. для студ. биотехнологического направления, в том числе иностранных / В.В. Росихин, А.И. Ильинский, Н.Ф. Клещев ; М-во образования и науки Украины, Нац. техн. ун-т "Харьковский политехнический институт. [Харьков: НТУ "ХПИ", 2011.](#)- 280 с.

12. Севастьянов В. И. Плазмохимическое модифицирование фторуглеродных полимеров для создания новых гемосовместимых материалов / В. И. Севастьянов, В. Н. Василец // Ж-л Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 2008. – Т. LII, № 3. – С. 72–80.

13. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения: учебное пособие / М.И. Штильман [и др.]; под ред. М.И. Штильмана. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 328 с.

14. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. Москва: Техносфера, 2007.-304 с.

15. International Standart ISO 10993-1. Biological evaluation of medical devices. Reproduced By Global Engineering Documents With The Permission of ISO Under Royalty Agreement.

16. Rokkanen P. V. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology / P. V. Rokkanen, O. Bostman, E. Hirvensalo // Biomaterials. – 2000 – Vol. 21, № 24. – P. 2607–2613.

17. Reeve L, Baldrick P. Biocompatibility assessments for medical devices — evolving regulatory considerations. Expert Rev. Med. Devices. – 2017 – Vol. 14. P. 161–167

18. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. Biomaterials. – 2008 – Vol. 29. P. 2941–2953.