

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

БІОМАТЕРІАЛИ ТА БІОСУМІСНІСТЬ

Навчальний посібник для здобувачів ступеня бакалавра
за освітньою програмою «Медична інженерія» «Регенеративна та
біофармацевтична інженерія»
спеціальність 163 «Біомедична інженерія»

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

Київ
«КПІ ім. Ігоря Сікорського»
2021

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.

*Гриф надано Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського
(Протокол № 7 від 13.05.2021 р.)
За поданням Вченої ради факультету біомедичної інженерії
(Протокол № 12 від 29.03.2021 р.)*

Навчальне видання

БІОМАТЕРІАЛИ ТА БІОСУМІСНІСТЬ

Навчальний посібник для здобувачів ступеня бакалавра
за освітньою програмою «Медична інженерія» «Регенеративна та
біофармацевтична інженерія»
спеціальність 163 «Біомедична інженерія»

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

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

Рецензенти: Є.А. Настенко, д-р біол. наук, проф.,
КПІ ім. Ігоря Сікорського

Л.В. Маринченко к.т.н., с.н.с.
КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Навчальний посібник містить відомості про біоматеріали медичного призначення їх використання в медицині та вимоги до біоматеріалів, які контактують з біологічним середовищем.

Видання призначено для студентів вищих навчальних закладів, що навчаються за спеціальністю 163 «Біомедична інженерія».

© О.Я. Беспалова, 2021

© КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 Біоматеріали медичного призначення та їх біосумісність	7
1.1 Біосумісність матеріалів медичного призначення.....	9
1.2 Основна характеристика біоматеріалу при взаємодії з внутрішнім середовищем організму.....	12
1.3. Біологічна сумісність біоматеріалів.....	14
1.4. Основні методи дослідження біосумісних властивостей біоматеріалів.....	19
РОЗДІЛ 2 Матеріали медико біологічного призначення	23
2.1 Металеві матеріали.....	23
2.1.1 Корозія металів під впливом біологічного середовища.....	25
2.1.2 Клінічні вимоги	26
2.1.3 Використання металевих матеріалів в медицині.....	28
2.1.4 Кольорові метали та їх сплави.....	31
2.2 Біокераміка і її роль в імплантації.....	34
2.2.1 Біоінертна кераміка на основі оксидів алюмінію і цирконію.....	38
2.2.2 Біоактивна кераміка.....	44
2.3 Полімери медичного призначення.....	48
2.3.1 Взаємодія полімерів медичного призначення з біологічним середовищем організму.....	52
2.3.2 Природні полімерні матеріали.....	55
2.3.3 Основні вимоги стосовно біосумісності полімерних матеріалів.....	57
РОЗДІЛ 3 Матеріали медичного призначення, що використовуються в реконструктивних медичних технологіях	60
3.1 Матеріали для реконструкції внутрішніх органів і тканин.....	62
3.2 Матеріали та вироби для реконструкції систем кровообігу.....	65
3.2.1 Біосумісність біоматеріалів призначених для контакту з кров'ю.....	66

3.2.2	Матеріали для протезів кровоносних судин.....	69
3.2.3	Матеріали для стентів.....	71
3.4	Матеріали для протезів клапанів серця.....	74
3.5	Біоматеріали для хірургічного шва.....	79
3.6	Полімери медичного призначення для розділу і дифузії речовин.....	84
3.7	Матеріали для клітинних технологій та тканинної інженерії.....	86
3.7.1	Біоматеріали для клітинних матриксів.....	88
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	95

ВСТУП

Наше суспільство вступило в період, який все частіше називають ерою нових технологій і нових матеріалів. Грандіозні досягнення фундаментальної науки, небувала інтеграція науки і техніки стали каталізаторами змін, що відбуваються в нашому житті і це більшою мірою, відноситься до конструкційних і функціональних матеріалів. Медицина на відміну від інших областей знань найбільшою мірою використовує все те, що створили сучасна наука і виробництво. 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.

Розробка нових матеріалів медичного призначення, що мають контактувати з середовищем живого організму, належить до особливо складних завдань. Основоположним, в цьому випадку, є завдання застосування існуючих та створення сучасних матеріалів для розробки нових технологій і виробництва більш якісних виробів медичної техніки. Чим більше медицина проникає вглиб людського організму, пізнає його закони на клітинному і генетичному рівнях, тим більше виникає потреба у використанні існуючих і створенні нових матеріалів, сумісних з окремими органами людини, що не роблять шкідливого впливу на його здоров'я. Усі дослідження в цьому напрямі проводяться зараз на стику хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної і клітинної біології та медицини.

При створенні медичних виробів використовують матеріали як натурального, так і штучного походження, що належать до загальновідомих у матеріалознавстві класів (метали, кераміка, полімери, вуглець та їхні

похідні), а також біотканини й гібридні матеріали, що є комбінацією біоматеріалів із функціональними клітинами тканин та інших живих органів.

Перед інженером, працюючим в сфері виробництва, експлуатації та технічного обслуговування медичної техніки, часто постає проблема вибору необхідних матеріалів, вирішення якої, в першу чергу, визначається інформованістю фахівця про матеріали, що застосовуються в медицині їх властивості (механічні, фізичні, хімічні) сумісність з тканинами органів людини і характер впливу на них. Розробка матеріалів, які будуть контактувати з живим середовищем організму, належить до особливо складних завдань біомедичної інженерії.

РОЗДІЛ 1

Біоматеріали медичного призначення та їх біосумісність

Відомо, що відновлення здоров'я людей, функцій окремих органів історично починалося з застосування природних матеріалів. Всю історію біоматеріалознавства, можна розглядати, як пошук біоматеріалів здатних тривалий час співіснувати із внутрішнім середовищем організму, виконуючи певні функції. У міру розвитку суспільства, в медицині стали застосовуватися матеріали, створювані в процесі діяльності різних галузей промисловості. Надалі медицина стає замовником виробництва у відповідних галузях виробництва, що займаються створенням матеріалів для медицини і медичної промисловості. Від металів до різних видів неорганічних, органічних і композиційних матеріалів - така історія їх застосування в медицині.

Галузь біоматеріалознавство відносно нова, хоча виготовлення скляних очей, металевих або дерев'яних імплантатів зубів відомо ще в стародавньому Єгипті. Перші згадки про їх використання у медицині датуються 50-ми роками минулого століття, хоча вже з 1920-х років почали імплантувати біоматеріали які складаються головним чином з металів, наприклад сталевих і використовувалися в якості з'єднувальних штирів і пластин для фіксації кісток, заміщення суглобів і заповнення кісткових дефектів.

З розвитком медицини сформувався напрям медичне матеріалознавство яке мало мету вивчення, створення та практичного застосування матеріалів, приладів виробів і технологій для біології та медицини.

Галузь біоматеріалознавство за своєю природою, є міждисциплінарною вона об'єднує фізиків, клініцистів, матеріалознавців, інженерів, хіміків, біологів. Тому індустрія біоматеріалів багатогранна і вимагає фундаментальних знань у різних галузях науки.

Тлумачення, що таке біоматеріали постійно удосконалюється це пов'язано із розширенням поняття про біоматеріали та їх біосумісність з

організмом людини. Згідно з більш сучасним визначенням терміну *біоматеріали* - це матеріали натурального, штучного походження або їх комбінація, що використовуються в медичних і діагностичних виробках, які безпосередньо контактують з тканинами і середовищем організму, а також можуть бути використані як ціле або частина системи яка лікує, замінює тканину або орган.

З розвитком біоматеріалознавства і появою нових біоматеріалів на передній план вийшов такий параметр, як період їх функціонування у живому організмі. Набула пріоритетного розповсюдження й така галузь медицини, як ортопедична хірургія. На сьогодні до її основних завдань належить, з одного боку, вирішення проблемних аспектів подовження терміну функціонування імплантатів (до 10-20 років), а з другого - пошуки таких біоматеріалів, які б могли повністю регенерувати до природної форми та функцій живих тканин.

До визначальних характеристик біоматеріалів відносять загальні уявлення 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, а також про розвиток процесів кальцинафікації та біодеструкції й особливості реакцій тканин на сторонні предмети.

Останнім часом особливу увагу також приділяють створенню біоматеріалів, здатних імітувати властивості біологічних структур і біосумісних матеріалів для загальної й серцево-судинної хірургії, ортопедії та стоматології, а також різних лікарських препаратів і способів їх доставки.

При створенні медичних виробів використовують матеріали як натурального, так і штучного походження, що належать до загальновідомих у матеріалознавстві класів (метали, кераміка, полімери, вуглець та їхні похідні), а також біотканини й гібридні матеріали, що є комбінацією біоматеріалів із функціональними клітинами тканинами.

Таким чином, біоматеріали - це синтезовані (крім медикаментів) матеріали, придатні для безпечного введення в біосистему з метою її дослідження, лікування чи поліпшення діяльності певних функціональних елементів організму людини.

Досягнення в медицині та інженерних науках зробили можливим застосування штучних матеріалів (біоматеріалів) в наших тілах. *Біоматеріали* - це матеріали, які покликані поліпшити якість і тривалість життя людини шляхом заміни пошкоджених ділянок його організму: окремих органів і тканин, які з різних причин втратили здатність виконувати покладені на них функції. До біоматеріалів можна віднести ендопротези в травматології та ортопедії, пломбувальні матеріали в стоматології, імплантати в щелепно-лицевій хірургії, медико-косметичні засоби і слухові апарати.

1.1 Біосумісність матеріалів медичного призначення

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. Тому біоматеріал, що імплантований в організм людини оцінюється як загроза і негайно розвиваються процеси по відторгненню чужорідного організму матеріалу.

Біосумісність - це відсутність реакцій з боку імунної системи, що приводить до відторгнення поміщеного в тіло матеріалу. Іншими словами, біосумісність передбачає безперешкодну роботу біоматеріалу. Якщо у внутрішнє середовище організму імплантується біоматеріал, з часом може виникнути велика кількість реакцій: взаємодія біоматеріалу і білків в тканинах, реакція імунної системи, зростання числа лейкоцитів, прилипання

один до одного кров'яних пластинок і виникнення пухлини. Такі реакції серйозно впливають на роботу біоматеріалів в тілі людини.

На сьогоднішній час біоматеріали використовуються для виготовлення медичної техніки, апарати для гемосорбції, плазмаферезу. Широко застосовуються як імплантати, ендопротези в травматології, ортопедії, стоматології, кардіохірургії, офтальмології.

У порівнянні з іншими біоматеріалами останнім часом біоматеріалам з титанового сплаву віддається перевага через відсутність реакцій з тканинами і біосумісність. Прикладом металевого біоматеріалу є сплав нікелю з титаном, що володіє «ефектом пам'яті», а також має високу корозійну стійкість. В медицині він широко застосовується зокрема, в лікуванні серцево-судинних захворювань і виробництві зубних брекетів.

Біокераміка є іншим видом біоматеріалу. Вона широко застосовується в якості протеза пошкодженого, або зношеного органу в таких областях медицини, як стоматологія, ортопедія і щелепно - лицьова хірургія. Як приклад біокераміки можна назвати оксидную кераміку, біокераміку на основі фосфату кальцію, скло і склокераміку. Біокераміка широко застосовується особливо при лікуванні таких хвороб, як остеопороз у літніх людей. Біосклянні протези також застосовуються замість кісток середнього вуха у хворих з проблемами слуху.

Сьогодні біоматеріали на основі природних або синтетичних полімерів активно застосовують у багатьох областях. Наприклад у фармацевтичній практиці, генній інженерії, при виробництві діалітичних апаратів, хірургічних шовних ниток, штучних кровоносних судин і протезів. З полімерних матеріалів виготовляють системи для переливання крові, повітряні фільтри, мембрани для оксигенаторів і для апарату штучна нирка, перев'язувальний матеріал, медичні клеї. У полімерні плівки вводять лікарські речовини (антибіотики, ферменти) з метою пролонгованої дії лікарської речовини, засоби доставки ліків.

Вчені продовжують трудитися над розробкою нових видів біоматеріалів. Збільшується також і спектр їх застосування. У майбутньому вчені сподіваються розробити такий біоматеріал, який буде відновлювати всі тканини, які втратили здатність виконувати свої функції. При цьому вони покладаються на функцію самооновлення нашого організму.

Напрямки розвитку біоматеріалів

Планується сконцентрувати зусилля на наступних напрямках:

- Розробка нових типів біосумісних керамічних матеріалів і біоцементів.
- Розробка нових полімерних композитних матеріалів, в тому числі на основі хітозану та інших біологічних полісахаридів, з біосумісними та антимікробними властивостями.
- Впровадження наночастинок та іонів металів в полімерні матриці і пористі матеріали для посилення антимікробної активності.
- Впровадження в матриці лікарських препаратів, білкових факторів росту, для вирішення завдань пролонгованого місцевого впливу на тканини організму.
- Розробка нового покоління біологічних протезів клапанів серця і кровоносних судин з поліпшеними властивостями (біосумісність, тромборезистентність, зниження ризику кальцифікації і тканинної дегенерації, мінімізації ймовірності відторгнення, запальних реакцій).
- Розробка нових композитних гемостатичних матеріалів на основі колагену, хітозану, інших полісахаридів, білкових матеріалів, включаючи фактори згортання крові з метою посилення та прискорення гемостазу, мінімізації алергічних реакцій, регульованого фібринолізу.

Таким чином пошуком натуральних, штучних і композитційних біоматеріалів, для застосування в медицині та біології займається біомедичне матеріалознавство.

1.2 Основна характеристика біоматеріалу при взаємодії з внутрішнім середовищем організму

Основною характеристикою біоматеріалу є реакція організму, точніше результат взаємодії з внутрішнім середовищем живого організму протягом досить тривалого часу. Залежно від реакції організму, всі матеріали поділяють на:

➤ *біотоксичні* - це несумісні з живим організмом матеріали, що викликають негативні, або патологічні реакції в навколишніх тканинах та відповідну захисну реакцію з боку його імунної системи. В організмі при контакті з біотоксичним матеріалом виникають патологічні зміни, атрофія або відторгнення живих тканин від матеріалу, що є результатом впливу токсичних речовин матеріалу. Приклади: системи, що містять Ni, Co, Cr, V, Bi, Si; карбіди й деякі нітриди; бориди та гідриди;

➤ *біосумісні* – це матеріали які можуть виконувати різні функціональні призначення всередині організму досить тривалий час без акумуляції негативних змін в організмі. При цьому ступінь біосумісності зростає в міру зменшення негативних реакцій організму на матеріал.

Реалізація біосумісності, тобто рівноваги біоматеріалу з живим організмом відбувається в результаті накопичення змін як в матеріалі так і в живому середовищі, причому види і механізми цих змін досить різні. Залежно від цих процесів всі біосумісні матеріали можна розділити на такі групи: біотолерантні, біоінертні, біоактивні.

1. Біотолерантні - матеріали, які можуть функціонувати в живому організмі завдяки тому, що їх негативний вплив нейтралізується за рахунок компенсаторних властивостей організму наприклад, вони ізолюються від організму - інкапсулюються - шляхом утворення навколо імплантату шару сполучної тканини різної товщини. Наприклад: нержавіючі сталі, сплави Ti, Ta, Zr, Mo.

2. *Біоінертні* – це біостабільні, біологічно неактивні матеріали які не взаємодіють із фізіологічним середовищем організму, співіснують без помітних змін і відокремлюються від нього шаром сполучних волокнистих тканин (товщина яких зменшується до рівня декількох клітинних шарів). З неорганічних біоматеріалів до біоінертних належать найбільш хімічно інертні речовини, це тугоплавкі оксиди: оксид цирконію, оксид алюмінію. Енергія хімічного зв'язку в тугоплавких оксидах достатньо велика, клітинні та ферментативні системи організму не можуть зруйнувати, або змінити цей зв'язок, незважаючи на різноманітність і багатосторонність своїх впливів. Біоінертні матеріали залишаються незмінними протягом тривалого терміну перебування в організмі, не викликають будь-яких негативних реакцій з боку організму, залишаються не реакційно здатними для біологічних систем організму.

3. *Біоактивні матеріали* – матеріали які здатні утворювати безпосередньо біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму. Біоактивні матеріали поділяються на:

➤ *поверхнево-біоактивні* матеріали утворюють біологічний зв'язок з навколишніми тканинами (наприклад щільний гідроксиапатит (ГАП) – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ з кістковою тканиною) і залишаються практично незмінними в організмі досить тривалий час;

➤ *біорезорбні матеріали* це матеріали реакційно-здатні й такі, що поступово розчиняються у фізіологічних середовищах організму із заміною м'якими і твердими тканинами через участь у процесах метаболізму в живому організмі. При цьому продукти розчинення мають бути нетоксичними. Основними є саме біологічні властивості - процес, характер і наслідки взаємодії з живим організмом, оскільки всі інші властивості матеріалу – тимчасові і вони істотні тільки для першого періоду після операції.

До біорезорбних матеріалів відносяться: пористий гідроксиапати ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), кальційфосфатна кераміка на основі α - і β -трикальційфосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Біологічні властивості біорезорбних біоактивних матеріалів

Поява різноманітних біоактивних матеріалів поставило питання про порівняльне вивчення властивостей цих матеріалів, більш точному і раціональному виборі і оптимізації всього комплексу характеристик матеріалу, що може виявитися вирішальним для успіху його застосування.

Властивості біоактивних матеріалів відрізняються від комплексу властивостей інших біосумісних матеріалів. Це пов'язано з тим, що поведінка в організмі і вимоги до цих матеріалів принципіально різні. Якщо для біоінертних та біотолерантних матеріалів основними є, як правило механічні властивості, а біосумісність - тільки необхідна умова яка дозволяє використовувати їх для імплантатів, що тривало знаходяться в організмі, то для біоактивних біорезорбних матеріалів головними є біологічні властивості, які визначають хід процесу взаємодії матеріалу з організмом і заміщення імплантату повноцінної кісткою. Механічні характеристики таких імплантатів важливі тільки для першого етапу операції і визначають поведінку імплантату до проростання його кістковою тканиною.

1.3. Біологічна сумісність біоматеріалів

Живий організм складається з найширшої гами різноманітних клітин, утворених біомолекулами різної природи різних типів, форм і різновидів. Організм різко негативно реагує на контакт з чужорідним тілом і якщо останнє введено усередину організму, він прагне відторгнути його. Незалежно від того, яка природа цього чужорідного тіла тобто чи є воно біологічної субстанцією, що необхідна для імплантації, металом або синтетичною речовиною, в будь-якому випадку добитися сприятливої

взаємодії та прийнятного співіснування обох середовищ того, що називають біосумісністю, є завданням в вищого ступеня складності.

Отже будь-який матеріал медичного призначення повинен володіти хорошою біологічною сумісністю. Швидше всього, поняття біосумісності слід охарактеризувати як звичку або спорідненість; саме такий зміст вкладають зазвичай в цей термін. Речовини, що володіють цією властивістю утворюють широку гамму. До неї входять матеріали для хірургічних швів, які після закінчення визначеного терміну повинні резорбуватися (як правило, ферментативно). З іншого боку, сюди ж відносяться матеріали, призначені для можливо більш тривалого функціонування в організмі без змін біодеградаційного характеру (вони використовуються наприклад, для створення штучних серцевих клапанів).

До біосумісних відносяться і такі матеріали які сприяють якнайшвидшому згортанню крові і такі які навпаки антитромбогенні, тобто матеріали діаметрально протилежного призначення. Таким чином вимоги, які пред'являються до матеріалів медичного призначення, виключно різноманітні і багатогранні, а тому чітко витлумачити поняття біосумісності і дати однозначним і разом з тим вичерпну його характеристику - задача найвищою мірою складна. Необхідно розглядати конкретний вміст, що вкладається в поняття сумісності, стосовно до цільового призначення кожного окремого біоматеріалу.

Коли в організм імплантують чужорідний матеріал, він відразу ж починає різко реагувати проти цієї речовини, причому спрямованість і механізм реакцій найрізноманітніший. Найголовніша умова, якій повинні відповідати матеріали медичного призначення полягає в тому, щоб організмові не була заподіяна шкода. Отже, необхідно мати вичерпну інформацію які чинники з боку матеріалу є шкідливими по відношенню до організму.

Основні вимоги до біоматеріалів.

З точки зору впливу на організм біоматеріал повинен відповідати таким основним вимогам:

- а) не викликати отруєння і не бути алергеном;
- б) не травмувати живу тканину,
- в) не бути канцерогеном;
- г) не викликати антигенної дії;
- д) не викликати згортання крові та гемолізу;
- е) не викликати денатурації і розкладання білків і ферментів;
- ж) не порушувати електролітичний баланс і не викликати відхилень у системі метаболізму.

Зазначаючи вплив з боку живого організму, біоматеріал в свою чергу не повинен :

- а) піддаватися стирання і механічному руйнуванню, тобто втрачати динамічні механічні властивості;
- б) міняти структуру, текстуру і конфігурацію своєї поверхні;
- в) хімічно трансформуватися і розкладатися ;
- г) екстрагуватися; д) адсорбуватися .

З усіх негативних впливів, які надають синтетичні матеріали на живий організм, слід вказати на інтоксикацію. З огляду на те, що отруєння виникають як наслідок абсорбування організмом звичайних речовин, високо - молекулярні сполуки не можуть викликати інтоксикацію, оскільки вони не розчиняються в рідинах організму. Треба зазначити, що вироби з полімерів зазвичай містять різноманітні низькомолекулярні домішки, що залишаються після виробничо-технічних процесів. Наприклад, в результаті синтезу і полімеризації залишаються мономер, розчинники, каталізатори та побічні продукти реакцій; після процесів обробки - стабілізатори, барвники та наповнювачі; крім того, можуть залишатися стерилізатори (бактерициди), пірогени та інші речовини. Допустимий (без шкідливих наслідків) вміст

таких домішок в організмі, а також рівень їх токсичності майже не піддаються точному визначенню. Зрозуміло, що якби вдалося отримати полімер абсолютно вільний від низькомолекулярних домішок, то матеріал з нього можна було б назвати абсолютно нешкідливим, тобто володіє абсолютною біосумісністю.

З будь-якої високомолекулярної речовини в більшому або меншому обсязі можна екстрагувати домішки отже в тій чи іншій мірі полімер обов'язково впливає на організм. Є всі підстави стверджувати, що ступінь такого впливу залежить не стільки від природи полімеру, скільки від способу його синтезу і головне від технології його переробки в конкретний медичний виріб або препарат. Так наприклад, медикаменти з одного і того ж полімеру, приготовлені за різними технологічними схемами по-різному впливають на організм. І все ж в якості загального висновку можна стверджувати, що силікони і тефлон менш шкідливі для живого організму, ніж нейлон і поліуретани. Відносно травмування та - канцерогенного впливу полімеру на живу тканину простежуються аналогічні кореляції, де визначальна роль належить хімічному складу та кількості екстрагуємих домішок.

Можна стверджувати, що найбільш важливим аспектом біологічної сумісності полімерів є їх спорідненість з кров'ю. Поки кров протікає по природних судинах, процес йде гладко і ніяких проблем не виникає, однак застосування апарату «серце - легені » або штучної нирки відразу ж викликає необхідність відводу крові з організму і створення поза органного циркуляційного ланцюга, а це загрожує небезпекою миттєвого згортання крові в тій чи іншій частині ланцюга. Так, катетеризація кровоносних судин (для дослідження стану їх поверхні або вимірювання кров'яного тиску) часто супроводжується утворенням тромбів, які обліплюють катетер і в кінцевому рахунку закупорюють судину. Зрозуміло, що здатність крові згортатися і перешкоджати тим самим кровотраті при травмуванні судин є один із проявів природного регулюючого механізму, зокрема адаптаційної здатності

організму до зовнішніх впливів. Однак при лікуванні з використанням штучних матеріалів типу полімерів, при діагностуванні і в багатьох інших випадках така властивість крові представляє значні незручності та перешкоди. Для подолання їх зазвичай використовують антикоагулянти типу гепарину які згодом виділяються з організму. Особливість дії останніх полягає в тому, що вони позбавляють здатності згортатися всю кров, що циркулює в біологічній системі і тим самим полегшують її виведення з організму. Антикоагулянтами можна користуватися лише протягом дуже короткого часу. Це звичайно, створює значні незручності.

Таким чином, найвищою мірою є створення такого синтетичного матеріалу який по-перше, не порушував би природного регулюючого механізму, тобто згортання крові, по-друге абсолютно не викликав би тромбоутворення.

Тривала циркуляція крові поза організмом при використанні синтетичних полімерів вкрай небажана також через небезпеку руйнування еритроцитів, тобто гемолізу. Звичайно тривалість існування еритроцитів досягає 4 міс, проте в умовах контактування з чужорідним тілом різко зростає небезпека фізичного травмування крові. Зрозуміло, що ступінь механічних пошкоджень залежить як від хімічних, так і від фізичних властивостей поверхні даного тіла, а тому при проектуванні апаратури, інструментарію і взагалі медичних виробів і препаратів найважливіше значення набуває вибір відповідного матеріалу.

Якщо підійти до поняття біологічної сумісності ширше, то доведеться говорити не просто про взаємне співіснування двох субстанцій, але і про те що штучна повинна виконувати функції природної. Підходячи до питання біосумісності саме з таких позицій, можна констатувати, що з якою б метою матеріал не використовувався, жоден із сучасних біоматеріалів не в змозі задовольнити всім зазначеним вимогам. Тут виникає нова проблема пов'язана з тим, що живий організм безперервно обновлюється в результаті

метаболізму, поповнюючись новими речовинами. Інакше кажучи, підтримується нормальний динамічний баланс, тоді як штучні матеріали знаходяться в стані статичної рівноваги, тобто являють собою абіотичну «мертву» матерію. Отже, перша ж спроба проникнути в сутність взаємодії біологічної та абіотичної субстанцій, виходячи з найпростіших однозначних положень і не враховуючи дисгармонії цих субстанцій повністю неспроможна. Таким чином, найбільш актуальне завдання полягає аж ніяк не в тому, щоб створювати абсолютно сумісну речовину, а в тому, щоб отримати біоматеріал, який виконував би свої функції в організмі людини, не викликаючи відповідних реакцій з її боку.

1.4. Основні методи дослідження біосумісних властивостей біоматеріалів

Виготовлення біосумісних матеріалів для медичних цілей потребує забезпечення їх механічної, хімічної та біологічної сумісностей. Під *механічною* сумісністю біоматеріалів розуміють міцність фіксації ендопротезів, їхню достатню твердість та оптимальну міцність при стискуванні штучних кровоносних судин (за їх належної еластичності). Усі ці параметри вимірюються відомими на сьогодні фізико-механічними методами. *Хімічна* сумісність передбачає знання швидкості корозії матеріалу та відсутність токсичних продуктів. Для вимірювання швидкості корозії найчастіше використовують електрохімічні методи аналізу, а для виявлення токсичних продуктів (зокрема мономерів, які можуть виникати при розкладі полімерів) використовують відомі нині методи хімічного аналізу.

Біологічна сумісність є найскладнішою для вивчення. Головними аспектами, які підлягають дослідженню є: токсичність, мутагенність та канцерогенність, імуногенність, реакції біологічних клітин і тканин на біоматеріал. Біологічна безпека виробів полягає у відсутності

патологічних і небажаних реакцій організму протягом усього часу функціонування того чи іншого конкретного виробу.

Під час загального оцінювання біологічної дії відповідних виробів необхідно враховувати:

- властивості вихідного матеріалу та кінцевого продукту;
- наявність та властивості домішок і залишкових продуктів виробництва, а також продуктів деградації й інших компонентів;
- продукти взаємодії між біосумісним матеріалом і середовищами живого організму.

Медичні вироби тестують на біологічну безпеку за допомогою стандартних методів на повірених приладах у спеціалізованих та атестованих лабораторіях.

Токсикологічні дослідження можуть здійснюватися на будь-якому етапі створення продукту, однак для оформлення документації з метою одержання дозволу на медичне застосування тестують саме його кінцевий варіант.

Випробування проводять в відповідності із затвердженими документами: міжнародний стандарт ISO 10993 для оцінки біологічних властивостей медичних виробів і методичними рекомендаціями МОЗ. Основна мета досліджень - оцінка безпеки виробу, або матеріалу для людини.

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 переробки (пресування, формування, екструзія, стерилізація та ін.), що може варіюватися залежно від природи матеріалу й має у своєму арсеналі такі методи, як: *хімічні* (перелік потенційних екстрагованих чи

вилужуваних домішок, фізико-хімічні тести, ідентифікація матеріалу за інфрачервоною спектроскопією та хроматографічним аналізом, а також визначення густини, вмісту вологи та слідів металів); *фізичні* (твердість, властивості поверхні, колір, прозорість/непрозорість, фізико-механічні властивості, термічний аналіз, в'язкість, точка плавлення, коефіцієнт заломлення);

➤ *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.

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.

Дослідження в умовах *in vitro* В основному зводяться до вивчення реакції клітин (життєздатність і вивільнення таких специфічних компонентів, як цитокіни, а також фактори росту тощо) на сторонній матеріал. Експерименти проводяться на різних типах клітин: фібробластах, моноцитах, лімфоцитах та макрофагах. Критерієм дослідження є:

- морфологія клітин;
- число живих клітин;
- проліферативна активність клітин;

- кількість загиблих клітин.

Використовують різні культури клітин: як первинні (одержані шляхом виділення з організму людини або тварини), так і клітинні лінії, що зберігаються у рідкому азоті в спеціальних банках для клітин. До клітинних ліній належать ті клітини, які можуть ділитися поза організмом. Якщо розмноження первинних клітин обмежене визначеною кількістю поділів, після чого вони починають утворювати дочірні, то клітинні лінії біологічно чистіші (складаються з одного виду клітин, що утворюють клон - групу дочірніх клітин, одержаних від однієї материнської клітини), але менш чутливі до різних реакцій, ніж первинні клітинні культури. Це потенційна перешкода для виявлення токсичності біоматеріалів. Водночас, одержані від людини або тварин клітини одного виду можуть давати різні реакції на біоматеріали, які зумовлені неоднаковою чутливістю до біологічних, хімічних та біологічних відкликів організму в цілому та його імунної системи зокрема.

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

Контрольні запитання

1. Дайте визначення поняття «біоматеріали».
2. Назвіть основні біологічні властивості матеріалів.
3. Як класифікуються матеріали за їх біологічною дією на живий організм?
4. Сформулюйте загальні вимоги до біоматеріалів.
5. Основні напрямки використання біоматеріалів в медицині..
6. Що таке біосумісність, основні принципи її визначення?
7. Біоактивні матеріали їх характеристика.
8. Для якого типу біоматеріалів головними є біологічні властивості матеріалу?

РОЗДІЛ 2

Матеріали медико біологічного призначення

2.1 Металеві матеріали

Метали неможливо об'єднати в одну групу через принципово різну природу хімічних зв'язків у них, електрохімічних процесів на їх поверхні, корозії і проникнення іонів металів в глибину тканин. Реакція на метал значно залежить від фізіологічного стану живого організму. Наприклад, обломок вуглецевої сталі може капсулюватися в волокнистих тканин і залишатися в організмі десятки років (як біоінертний матеріал) в той час, як в іншому організмі може проявитися як токсичний матеріал і привести до летального результату.

Металеві матеріали - це неорганічні речовини, як правило, поєднання металевих елементів (наприклад заліза, титану, алюмінія, золота), які можуть також містити невеликі кількості неметалевих елементів (наприклад, вуглецю, азоту і кисню). Метали рідко використовуються у вигляді чистого елемента, найчастіше поєднуються з іншими елементами і утворюють сплави. Це звичайно необхідно для отримання необхідних властивостей матеріалу. Наприклад, залізо в сплаві з вуглецем утворює нержавіючу сталь, а цинк в сплаві з міддю утворює латунь.

Фактори, що визначають вибір металів і сплавів в якості біоматеріалів:

- фізичні і механічні властивості;
- старіння матеріалу;
- біосумісність матеріалу.

Як правило, металеві матеріали використовуються для виготовлення медичного обладнання, інструментів для ортопедії, де суттєвою є їх висока міцність, у внутрішніх електричних пристроях, в ортодонтії та в штучних органах. В даний час серед найбільш важливих міцних біометалів можна назвати нержавіючі сталі, сплави кобальту, а також титан і його сплави.

Нітинол (нікелід титану) - метал, що володіє пам'яттю форми, також знаходить застосування внаслідок своїх незвичайних властивостей. Невеликі кількості срібла і благородних металів, зокрема таких, як платина й золото застосовуються в біомедичних цілях завдяки своїй хімічній інертності.

Властивості металевих матеріалів

Кожен матеріал повинен мати набір механічних, хімічних і технологічних властивостей, які забезпечують необхідну надійність і довговічність біомедичної апаратури та інструментів.

До механічних властивостей матеріалу належать:

Міцність - це здатність матеріалів витримувати загрузки без пошкодження. Її оцінюють розміром межі міцності при розтягуванні: $G_{міцн} = F / S$ кг/мм², де F - сила руйнування зразка; S - площа перетину зразка матеріалу. Сталь має $G_{міцн} = 30$ кг/мм² а свинець 0,25 кг/мм², тобто майже не має міцності.

Твердість металу - це можливість матеріалів впертися вдавнення в них якихось тіл (сталеві кульки діаметром 2,5, 5, 10 мм за методом Брінеля або діамантової піраміди за методом Роквелла).

Пружність - це здатність матеріалу змінювати свою форму під дією зовнішніх сил і відновлювати її після припинення дії. Високу пружність повинні мати матеріали для пружних інструментів - пінцети, голки і т.п.

Пластичність – здатність металів і сплавів змінювати свою форму і розміри під дією зовнішніх сил не пошкоджуючись і залишатися в цьому стані після припинення дії цих сил.

Втома - це здатність матеріалу до руйнування при дії багаторазово повторюваних навантажень, розмір яких не досягає межі міцності. Для всіх металів існує межа втоми обумовлена числом циклів навантаження, яке витримує зразок металу. Матеріали для стоматологічного та хірургічного інструменту повинні мати високу межу втоми.

2.1.1 Корозія металів під впливом біологічного середовища

Корозійне середовище (зокрема біологічні рідини організму) можуть часто чинити серйозний негативний вплив на властивості металевого матеріалу і даний фактор являє собою серйозну проблему підбору матеріалу для біомедичного застосування в силу корозійного характеру фізіологічних рідин організму. Під біологічним середовищем розуміють тілесні рідини (кров, плазма, сироватка, лімфа, слина, сеча, жовч, шлунковий сік, ексудати), а також прилеглі тканини і органи.

В результаті дії біологічного середовища метали покриваються продуктами корозії. При цьому механічні та біологічні властивості металів різко погіршуються, іноді навіть за відсутності видимих зовнішніх змін. Корозія металів в організмі може привести до поломки елемента, або невиконання відповідної функції а також створити шкідливі продукти корозії. В організмі корозія металів відбувається в результаті електрохімічного впливу, коли електрони переходять від одного хімічного виду до іншого.

Корозія (роз'їдання) - руйнування твердих тіл, викликане хімічними та електрохімічними процесами, що розвиваються на поверхні тіла при його взаємодії із зовнішнім (біологічним) середовищем. Продуктами корозії є оксиди, гідроксиди або солі, які містять атоми металів з позитивним ступенем окиснення. Отже, корозія - це процес окиснення металів, тобто їх перехід з вільного до окисненого стану.

За характером руйнування металів розрізняють такі типи корозії:

➤ *суцільна* (загальна)- кородує вся поверхня матеріалу, вона поділяється на: рівномірну нерівномірну та вибіркову;

➤ *місцева* корозія.

Місцеву корозію за виглядом її осередків поділяють на:

- корозія плямами- діаметр ураження більший за глибину;
- виразками – діаметр ураження приблизно дорівнює глибині;

- крапкова корозія (пітинг), коли осередки корозії мають вигляд булавочних уколів – діаметр ураження менший за глибину проникнення;

- щілинна корозія - це високо локалізована форма корозії, яка виникає всередині щілин і екранованих зон, як правило на стиках або під прокладками;

- міжкристалітна корозія – уражає метал на межі між кристаллами;

- селективна корозія – уражає один з компонентів сплавів

Підвищення корозійної стійкості металевих матеріалів досягається введенням в неї елементів, що утворюють на поверхні захисну плівку, яка міцно пов'язана з металом і запобігає його контакт з біологічним середовищем, а також підвищує електрохімічний потенціал матеріалу в агресивних середовищах. Проте, присутність ряду небажаних елементів, в кінцевому рахунку, позначається на біосумісності матеріалу. В результаті розвиваються токсикологічні, імунні, алергічні і навіть мутагенні і канцерогенні ускладнення.

2.1.2 Клінічні вимоги

До медичних інструментів висувається велика кількість вимог, але визначальним вважається функціональне призначення. Матеріал, з якого виготовляють медичний інструмент, повинен забезпечувати високу якість виробу і його високі функціональні властивості. Для отримання інструментів високої надійності і довговічності матеріал повинен зберігати високі функціональні властивості при експлуатації протягом заданого періоду часу. Високо ефективне виробництво медичних інструментів можливо за умови, якщо технологічні властивості матеріалу з якого їх виготовляють дозволяють забезпечити оптимальну в умовах заводу виробника технологію виробництва.

Визначення вимог, що висуваються до металевих матеріалів для медичних інструментів і вибір конкретних марок сталей і сплавів для їх

виготовлення залежать від функціонального призначення інструментів які можна розділити на: ріжучі, деталі виробів, вироби що імплантуються. В окремі групи з конструктивною ознакою виділяють мікроінструменти та стоматологічні. Основні показники якості медичних інструментів затверджені ГОСТом 22851-77. Медичні інструменти повинні відповідати наступним загальним для всіх інструментів вимогам:

- стійкість до зовнішніх впливів;
- стійкість до перед стерилізаційного очищення, стерилізації та дезінфекції;
- стійкість до впливу кліматичних факторів;
- корозійна стійкість;
- чистота обробки поверхні (шорсткість);
- якість поверхні (забоїни, вм'ятини тощо);
- ступінь блиску поверхні;
- твердість матеріалу;
- безвідмовність і довговічність;

Для того щоб матеріал використовувався як біоматеріал необхідно, щоб він володів адекватними фізичними та механічними властивостями для виконання своєї функції. Матеріал не повинен піддаватися корозії в організмі, повинен мати необхідний термін служби, який визначається числом циклів, що елемент повинен вистояти, або часом, який елемент повинен витримати всередині тіла людини. З урахуванням цього часто вибирають метали з поєднанням міцності і жорсткості (нержавіюча сталь, титанові сплави, сплави кобальту - які використовуються в ортопедичних сферах застосування) завдяки їх електричній провідності і інертності (золото, платина) або новим властивостям, таким як пам'ять форми і надпружності (нітинол).

2.1.3 Використання металевих матеріалів в медицині

Метали використовують як біоматеріали давно. Враховуючи той факт, що метали – це найміцніші матеріали, їх найчастіше використовують для виробництва медичних інструментів, обладнання та в ортопедичній практиці для фіксації різних медичних пристроїв.

Для виробництва медичних інструментів широко використовують самі різні матеріали: чорні і кольорові метали, сталі та сплави. Вибір раціональних матеріалів для конкретних видів інструментів визначається їх функціональним призначенням і конструкцією, умовами експлуатації і технологією виготовлення.

Використовуючи різноманітні технології виробництва металів, отримують *дві великі групи матеріалів*:

- сплави основу яких складають залізо – це чорні метали та сталі;
- кольорові метали.

Чорні метали - це сплави заліза з вуглецем. При вмісті вуглецю більше 2% отримують чавун, а при меншому вмісті - сталь. З чавуну відливають масивні основи і каркаси медичних столів, крісел. Для медичного обладнання застосовують чавуни з вмістом вуглецю (2,6 ... 2,9 %). Для відливу крісел, стійок, основ операційних столів застосовують сірі чавуни марок СЧ 12-28, СЧ 15-32 і СЧ 28-40. Перше число в маркуванні означає межу міцності при розтягуванні $G_{міцн.}=12; 15 \text{ і } 28 \text{ кг/мм}^2$, а друге - при згинанні. Міцність чавуну залежить в основному від вмісту кремнію.

Для виготовлення медичних ручок і ричагів які повинні витримувати ударні навантаження, застосовують ковкий чавун, який має значний опір на розрив $G_{міцн} = 37 \text{ кг/мм}^2$. У результаті малої вартості і хороших ливарних якостей чавун широко застосовується для виготовлення медичної техніки.

Сталь - сплав заліза з вмістом вуглецю менше 2 %. З неї виготовляють медичний інструмент, деталі медичного, лабораторного обладнання, інструменти, шафи стерилізаційні тощо. Завдяки стійкості сталі до високих

і низьких температур, а також стійкості сталі до впливу хімічних речовин, неіржавіючу сталь можна стерилізувати різними способами. Вироби з нержавіючої сталі менш схильні до механічних пошкоджень, таких як подряпини, що так само дозволяє зберегти стерильність інструментів та обладнання.

Сталі класифікуються за ознаками:

1) за хімічним складом:

- вуглецеві (низьковуглецеві - вміст вуглецю до 0,25%;
- середньовуглецеві - вміст вуглецю 0,25-0,6%;
- високовуглецеві - вміст вуглецю вище 0,6%);
- леговані (до складу крім вуглецю входять такі елементи як вольфрам, мідь, кобальт, молібден, титан, хром, цирконій і т.д., для придання сталі тих чи інших заданих властивостей);

2) за призначенням: конструкційні; інструментальні; спеціальні (нержавіючі, жароміцні, жаростійкі, електротехнічні та інші).

Завдяки стійкості сталі до високих і низьких температур, а також стійкості сталі до впливу хімічних речовин, неіржавіючу сталь можна стерилізувати різними способами. Вироби з нержавіючої сталі менш схильні до механічних пошкоджень, таких як подряпини, що так само дозволяє зберегти стерильність інструментів та обладнання.

Для медичних виробів застосовуються вуглецеві якісні сталі, що відрізняються від звичайних меншим вмістом шкідливих речовин - сірки (до 0,02 %) і фосфору (до 0,03%). Вони знижують пластичність сталі і роблять її крихкою. Крім цього сірка погіршує антикорозійні властивості сталі, які знижують експлуатаційні якості майбутніх медичних виробів.

Чим вищий відсоток вуглецю в сталі тим вища її міцність. Межа міцності сталі яка містить 0,15 % вуглецю, становить $G_{міцн.} = 30 - 40 \text{ кг/мм}^2$, а сталь, яка містить 1% вуглецю - $G_{міцн.} = 90 \text{ кг/мм}^2$. У зв'язку з цим високовуглецеві інструментальні сталі застосовують для виготовлення

хірургічного інструменту. Матеріалом для виготовлення колючих, ріжучих інструментів; фрези, ножиці, голки служить вуглецева сталь марки У8А, У10А або нержавіюча сталь 40Х13 із вмістом вуглецю 0,75- 0,85% (рис 2.1)



Рис. 2.1 Ножниці медичного застосування, виготовлені зі сталі 40Х13

Для виготовлення скальпелів які потребують уникнення розтріскування та найбільшої твердості леза використовують вуглецеві інструментальні сталі марки У10А та У12А із вмістом вуглецю 1,1-1,25% (рис.2.2).



Рис. 2.2 Сталеві змінні леза до скальпелів

Сталь для імплантації не повинна містити більше 0,08% вуглецю, щоб попередити розвиток корозії в тканинах організму. Застосовуються марки 40Х13 і 03Х17Н14М2. Ці марки стали дешеві, добре ллюються (рис.2.3).



Рис. 2.3 Імпланти виготовлені із неіржавійної сталі

З неіржавійних аустенітних марок сталей виготовляють шафи стерилізаційні, столи медичні, столи лабораторні, візки тощо. Найбільш широке поширення для цих цілей отримала марка неіржавійної сталі AISI 304.

2.1.4 Кольорові метали та їх сплави

Протягом багатьох років разом зі сталлю найбільшого застосуванням медицині набули кольорові метали та їх сплави. Найбільшого застосування в знаходять наступні матеріали: сплави на основі міді; сплави на основі алюмінію; сплави на основі титану. Для медичних виробів, які мають контакт з живими тканинами і середовищами (гнучкі зонди), використовується мідь з нікелевим покриттям.

У біології та медицині широко використовуються сплави міді з цинком - латунь Л62 і ЛС 59-1. Латунь Л62 містить 62% Си і 38% Зп, вона пластична в холодному стані і застосовується для виготовлення стерилізаторів, катетерів і зондів. Латунь ЛС 59-1 містить (59 % Cu , 1% Pb і 40% Zn) з неї виготовляють ранорозширювачі, насадки голок.

Практично не піддається корозії в органічних середовищах сплав міді з цинком (18...20%) нікелем і кобальтом (13,5-16,5%), який називається нейзильбером. З нього виготовляють горлові трубки, зонди.

Для виробництва корпусів портативних лабораторних приладів широко застосовують сплав алюмінію з міддю, марганцем, кремнієм і залізом - *дюралюміній*. Алюміній і його сплави не застосовують для медичних інструментів, що піддаються дезінфекції в лужному або кислому середовищі, тому що поверхневий окисел швидко пошкоджується і може потрапляти в організм. Іноді алюміній і його сплави нікелюють, або хромують для створення захисного покриття при виготовленні медичних ємкостей.

Сплави титану

Широкого застосування в медицині набув титан та його сплави, завдяки його протикорозійній стійкості в агресивних середовищах, легкості й міцності. Титан має високе відношення міцності до ваги, яке робить його привабливим при створенні легких у порівнянні зі сталлю конструкцій. Дуже стійкий, завдяки наявності оксидного шару. У порівнянні з іншими металами, які використовують в якості імплантатів в медицині, титан має ряд переваг:

- висока біосумісність;
- корозійна стійкість;
- біоінертність;
- амагнітність;
- низька теплопровідність;
- малий коефіцієнт лінійного розширення;
- відсутність токсичності.

Чистий титан використовується рідше, переважно для стоматологічних імплантатів і як матеріал для нанесення пористих покриттів на імплантати, так як його міцність нижче, ніж у сплавів з легуючими добавками. Модуль пружності для Ti становить близько 110 ГПа, а для Co-Cr-сплавів - 210 ГПа. Проте, його міцність приблизно в п'ять разів перевершує міцність кісткової тканини - 20 ГПа. Це робить даний метал дуже перспективним при створенні апаратів і пристроїв для остеосинтезу. Інші титанові сплави, включаючи β -

титан, використовуються в якості різних хірургічних імплантатів, ендопротезів, вимоги міцності для яких вище, ніж для чистого титану.

Сплави титану володіють високими технологічними та фізико - механічними властивостями, а також токсикологічною інертністю. Титан і його сплави знаходять широке застосування для виготовлення медичних інструментів, в результаті високої корозійної стійкості, в тому числі і в біосредах.

Технічно чистий титан марки VT1 -00 (99,53% Ti) застосовується для виготовлення хірургічних дзеркал і очних інструментів. Титан амагнітний, тому з нього роблять немагнітні інструменти для мікрохірургії. Недоліком титану є невисока міцність ($G_{міцн} < 50 \text{ кг/мм}^2$). Тому найчастіше застосовується сплави титану. Титановий сплав VT5 - має $G_{міцн} < 90 \text{ кг/мм}^2$, його застосовують для створення інструментів, призначених для з'єднання кісток. Інструменти з титану і його сплавів не потребують покриття.

Розробляються сплави титану з нікелем, які можна відливати традиційним методом, пізніше цей сплав стали називати *нікелід титану*. Спочатку цей сплав використовувався у військовій та авіаційній промисловості. Відкриття нікелід титану призвело до створення нового покоління біосумісних імплантатів. Важлива особливість імплантатів з нікелід титану вони фізично і біологічно інертні, володіють біомеханічної сумісністю з тканинами організму, мініатюрні. Висока антикорозійна стійкість і біологічна інертність конструкцій на основі нікелід титану дозволяють здійснювати їх довічну імплантацію. Створення нових матеріалів на основі нанотехнологічно структурованого нікелід титану зі спеціальними властивостями, такими як біосумісність, ефект запам'ятовування форми і надпружність дозволило їх впровадити в клінічну практику і запропонувати нові високоефективні методи лікування різних захворювань.

Одним з найбільш перспективних напрямків є використання стентів з нікелід титану. Сплав Ni-Ti має 49,5–57,5% нікелю, а решта – Ti. Нікелід

титану використовується для виготовлення саморозширювальних стентів здебільшого через ефект пам'яті форми. Саморозширювальні стенти мають менший діаметр при кімнатній температурі і розширюються до заданого діаметра при температурі тіла. Такі стенти почали застосовувати для усунення гострих ускладнень ангіопластики. Перевагами стентів з нікелід титану є їх аерактивність, легкість, безпека і точність доставки, висока гнучкість, оптимальна адаптація до форми і фізіологічним вигинам судини. Використання судинних ендопротезів - стентів суттєво змінило підхід до лікування багатьох захворювань серцево - судинної системи.

Ендопротези з нікелід титану використовуються при стентуванні трахеї, бронхів, стравоходу у разі їх стенозу різної етіології. Використання саморозкриваючих окклюдерів з нікелід титану дозволяє виконувати малоінвазивну транскатеторную корекцію дефекту міжпередсердної перегородки.

Механічні властивості сплаву з нікелід титану є ідеальними для маніпуляції із зміщеними від центру зубами в ортодонтії, що в результаті забезпечує більш швидке переміщення зубів і скорочує необхідність у повторному регулюванні в порівнянні з загальноприйнятою методикою використання дроту з нержавіючої сталі.

2.2 Біокераміка і її роль в імплантації.

В останні роки увагу вчених і технологів багатьох країн залучено до кераміки - твердого матеріалу неорганічної природи. Цей матеріал знайшов широке застосування в багатьох областях науки і техніки, кінець ХХ століття став ерою кераміки. Висока механічна міцність, що зберігається навіть при екстремальних температурах, велика корозійна стійкість, високі електроізоляційні властивості обумовлюють всезростаюче застосування кераміки в різних областях техніки і виробництва. Керамічні матеріали застосовуються для виготовлення деталей та виробів, призначених для

роботи в будь-яких агресивних середовищах (кислотах, лугах розплавлених металах).

Основна риса нового тисячоліття - зростаючий інтерес до збільшення якості та тривалості людського життя. Досягнення подібної мети передбачає, зокрема, створення матеріалів для штучних органів і тканин. За останні 30 років використано більше 40 різних матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, відновлення і заміни більше 40 різних частин людського тіла, включаючи шкірні покриви, м'язову тканину, кровоносні судини, нервові волокна, кісткову тканину. Розробка заміників кісткової тканини знаменує, за словами проф. Л. Хенч, революційний етап у розвитку людства: "Тисячоліття тому відкриття того, що вогонь може перетворити безформну глину в керамічне начиння, призвело до виникнення землеробської цивілізації і радикально поліпшило якість і тривалість життя. Інша революція відбулася вже в наші дні в галузі використання кераміки в медичних цілях». Це інноваційне застосування спеціально спроектованих керамічних матеріалів для заміни та лікування хворих або пошкоджених частин тіла. Цю область сучасного матеріалознавства іменують біокерамікою, вона охоплює матеріали для ендопротезів в травматології та ортопедії, пломбувальні матеріали в стоматології, імплантати в щелепно - лицевій хірургії, медико-косметичні засоби, матеріали для медичного інструменту.

Кераміка – це група матеріалів на основі оксидів, карбідів, нітридів, боридів та інших хімічних сполук. Їх отримують шляхом високотемпературного спікання порошків під високим тиском. Залежно від того, яка сполука формує кераміку, будуть змінюватися властивості. Керамічні матеріали мають високу твердість, хімічну стійкість в організмі людини, ізносостійкість.

Як і всі біоматеріали, біокераміка повинна мати певні хімічні властивості: відсутність небажаних хімічних реакцій із тканинами і

міжтканинними рідинами організму (як і корозії так і реакцій із боку імунної системи).

Біокераміка належить до найбільш сумісним з організмом людини матеріалами, які мають найменший негативний ефект на імунну систему і найкращі біохімічні та механічні властивості порівняно з іншими матеріалами імплантатів. Вона адаптується в організмі людини виконує відповідні функції і перебуває в ньому тривалий час. Кераміка витримує великі стискаючі зусилля, має високу твердість, технічні властивості і низьку хімічну активність. Але разом з тим кераміка досить крихка і тому сама по собі не використовується так часто, як метали, полімери і композити.

Сьогодні застосовують високотехнологічні імплантати, які майже повністю відновлюють природну здатність до руху. Імплантація штучного тазобедременного суглоба - це звичайна операція яку наприклад у Німеччині щороку роблять близько 180 тисяч осіб, 25 000 замінюють зношений протез на новий (ревізійна операція), а колінні ендопротези імплантують понад 50 000 пацієнтів. Відомо, що штучний суглоб стегна відчуває великі навантаження. У лежачому стані навантаження лише від напруги м'язів становить майже одноразову вагу тіла, а при ходінні відповідає триразовій вазі тіла. При умовах більш інтенсивного навантаження (наприклад стрибки, біг) навантаження збільшується в 6-8 разів (тобто становить близько 600 кг). Тому для підвищення тривалості служби протеза слід знизити тертя між головкою і чашкою суглоба для попередження їх зносу, поліпшити механічний контакт між ніжкою протеза і кісткою і підвищити корозійну стабільність всіх компонентів. Всі ці вимоги неможливо виконати, використовуючи один матеріал. З цієї причини сучасні ендопротези складаються з комбінації матеріалів, які дозволяють досягти бажаних якостей принцип поділу функцій (рис.2.4). Надзвичайна нестабільність параметрів біологічних систем веде до створення великої кількості різних моделей протезів. Якби біомедичні характеристики визначалися так само точно, як

хімічні і фізичні, можна було б рекомендувати для кожного конкретного випадку оптимальний протез. Для досягнення ж оптимальних результатів з



Рис. 2.4 Штучний тазостегновий суглоб

використанням різних матеріалів необхідно вирішити цілий комплекс питань. Власне суглоб закріплюється на металевій ніжці протеза (наприклад з титану або сталі), яка імплантується у верхню частину стегна. Використання лише біоінертного металу може не забезпечити необхідного механічного зчеплення з кісткою. Тому метал покривають біологічно активним фосфатом кальцію, щоб поверхня стала шорсткою (безцементний протез), або ніжка протеза закріплюється за допомогою кісткового цементу, який твердне в кістці (цементний протез).

Кераміку, яку використовують у медицині, можна класифікувати за процесами виготовлення, хімічною активністю, кристалічністю базової фази, температурою плавлення, використанням у клінічній практиці та методами виготовлення.

Згідно хімічній активності, кераміка може бути *біоінертна*, *біоактивна*. Біоактивна біорезорбна кераміка буває як пориста (1-1000мкм) так і не пориста. Пориста кераміка дозволяє тканинам зрошуватися з нею і тим самим

стабілізувати механічні властивості імплантатів без втрати хімічної інертності керамічного матеріалу.

Типи найпоширеніших у медицині керамік наведено у табл.2.1

Таблиця 2.1

Сфери застосування біокераміки

Матеріал	Біологічний стан	Типові сфери застосування
Фосфат кальцію	Біосумісний, найчастіше резорбний	Заміна кісток, покриття на імплантати
Біоскло	Біосумісний, найчастіше резорбний	Заміна кісток
Оксид алюмінію	Біосумісний, нерезорбний	Головки суглобів, їхні чашечки в ендопротезах, замінники зубів
Діоксид цирконію	Біосумісний, нерезорбний	Головки суглобів, їхні чашечки в ендопротезах, штифти зубних коренів
Склокераміка на основі SiO_2 (K_2O – Na_2O – Al_2O_3)	Біосумісний, нерезорбний	Зубна техніка: облицювання і коронки, штучні зуби

Кераміка охоплює широкий клас матеріалів із різними складом, типом хімічного зв'язку і структурними особливостями, вона має й різні властивості та сфери застосування.

2.2.1 Біоінертна кераміка на основі оксидів алюмінію і цирконію

Оксид алюмінію (α - Al_2O_3 корунд) - біоінертна тверда кераміка. Є одним із найважливіших керамічних матеріалів у сучасній медицині, не руйнується і застосовується переважно для імплантатів, що несуть механічне навантаження - це головки і чашки для ендопротезів суглобів (рис.2.5).



Рис. 2.5 Головки і чашки кульшових суглобів, виготовлених з біоінертної кераміки.

Оксид алюмінію існує у вигляді декількох кристалічних модифікацій з яких найстійкішою є модифікація яка називається корундом. Звідси і назва керамічного матеріалу. За своєю структурою кераміка представляє полікристалічний матеріал її також називають полікристалічним сапфіром або рубіном. Унікальні фізичні та хімічні властивості корундових матеріалів визначаються характером хімічного зв'язку в молекулі Al_2O_3 та її кристалічною будовою. Корундова кераміка має високу стійкість до всіх видів механічних навантажень. Так межа міцності корундової кераміки при вигині досягає 3000 кг/см^2 , а при стисненні - більше 10000 кг/см^2 . На відміну від пластмас і металів вона не деформується при ударі, нагріванні, високому тиску. Така висока міцність кераміки пояснюється великою енергією кристалічної решітки (3681 ккал/моль), яка визначає міцність зв'язків у кристалі.

В результаті експериментів було доведено, що корундова кераміка відповідає основним вимогам, що пред'являються до біоматеріалів, а саме - відсутність токсичності та біологічна сумісність. Даний матеріал є біоінертним тобто здатний на протязі тривалого часу зберігати сталість свого складу і структури завдяки відсутності локальної взаємодії з тканинами

і системного впливу на організм, або мінімально вираженому хімічному, електрохімічному і каталітичному прояву на поверхні матеріалу.

Встановлено, що специфіка корундової кераміки пов'язана з її властивостями, зумовленими хімічним складом і структурою. Навколо даного біоматеріалу не спостерігається некрозу оточуючих тканин. Для корундової кераміки характерна:

- ✓ нерозчинність;
- ✓ здатність переносити високі механічні навантаження;
- ✓ біоінертність.

Також, корундова кераміка володіє такою важливою властивістю, як *остеотропізм* (наявність прямого контакту з кістковою тканиною без утворення сполучнотканинного прошарку). У разі застосування корундової кераміки з шорсткою поверхнею або пористих зразків, з'являється важлива властивість *остеокондуктивність*. Це означає - вростання кровоносних судин в пори керамічного матеріалу, що сприяє утворенню грубоволокнистої або пластинчастої кісткової тканини (залежно від діаметра пор). За рахунок утворення кісткової тканини в порах корундової кераміки формується міцне кістково-керамічне з'єднання, що дозволяє використовувати даний вид кераміки в ділянках скелета, що піддаються постійним навантаженням.

Альтернативою твердій кераміці оксиду алюмінію є діоксид цирконію (ZrO_2), який використовується для виготовлення головок шийки стегна та як стоматологічний матеріал. Кераміка на основі стабілізованого оксиду цирконію, має межу міцності при стискуванні на рівні 1000-1200 МПа, що відповідає міцності титанових сплавів. Цирконієва кераміка виробляється з нанопорошків діоксиду цирконію, в який вводять до 9% оксидів магнію або ітрію, які є стабілізаторами мікроструктури. методами пресування і спікання (або гарячого пресування) Для поліпшення механічних властивостей і забезпечення стабільності кераміки на основі діоксиду цирконію вводять інші метали: магній, ітрій, церій. Так

комбіноване введення добавок ітрію і церію дозволяє створити дисперснішу структуру з підвищеною міцністю, еластичністю матеріалу.

Кераміка на основі тетрагонального діоксиду цирконію ($T\text{-ZrO}_2$) стабілізованого оксидами ітрію, магнію або церію близька за сумісністю до корундової кераміки має вищу міцність згину і тріщиностійкість, але разом з тим нижчі значення модулю Юнга й міцності на стискування та мікротвердість. Іншими перевагами цирконієвої кераміки є нижчий коефіцієнт тертя і менший знос. Ці властивості сприяють виготовленню з неї стегових головок, менших за розмірами порівняно з головками з Al_2O_3 .

До нових розробок керамічних матеріалів для медичного використання належить наноструктурований міцний та корозійно-стійкий, біосумісний і частково стабілізований ZrO_2 . Така кераміка має поєднання таких властивостей:

- ✓ підвищена міцність, твердість;
- ✓ незначний коефіцієнт тертя;
- ✓ хімічна та біологічна інертність;
- ✓ рентгеноконтрастність;
- ✓ висока хімічна стійкість до агресивних середовищ.

Великі розміри кристалів частково стабілізованого ZrO_2 дозволяють виготовляти з них різучий хірургічний інструмент будь-яких розмірів, який можна використовувати для широкого кола операцій, що вимагають високої точності різання й мінімального травматизму, в кардіо- та нейрохірургіях, а також у судинній, щелепно-лицьовій, косметології, ембріональній та очній хірургіях. Наявність даних властивостей робить її перспективним матеріалом для виготовлення надгострого хірургічного інструменту: скальпелів, мікрохірургічних ножиц свердел і долот для операцій на кістці (рис.2.6).



Рис. 2.6 Хірургічний скальпель з керамічним лезом

Перспективним біокерамічним матеріалом для імплантатів, що не піддаються в процесі експлуатації високим навантаженням, є використання високопористої комірчастої пінокераміки на основі композицій Al_2O_3 , ZrO_2 . Макроструктура матеріалу подібна до макроструктури губчастої кістки, що дозволяє кістковим тканинам проростати всередину порового простору, а шорстка поверхня перемичок сприяє якісному зчепленню з ними. Щільність цієї пінокераміки складає $0,4 \pm 0,02$ г/см³, пористість - 75-95%, розміри пор - 200-1000 мкм, а межа міцності на стискування не перевищує 0,8-1,0 МПа. Через свою незначну міцність цей матеріал використовується в офтальмологічних імплантатах (протезах очей), що вживляються за рахунок проростання м'яких тканин у пори. Конструкція імплантата дозволяє добитися надійного косметичного ефекту, забезпечуючи наближені до природних рухи очного яблука протягом усього терміну служби протезу.

Подібний комірчастий матеріал може також бути використано у вигляді блоків і великих гранул для заміщення кісткових дефектів що утворюються після видалення пухлин чи внаслідок осколочний переломів, інших складних травм в ортопедії і щелепно-лицьовій хірургії. Такий імплантат слугує каркасною основою для регенерації кісткових тканин.

Пористу кераміки на основі оксиду алюмінію використовують, як джерело пролонгованого локального виділення антибіотиків в область рани. Також перспективним при використанні пористих імплантатів є їх комплексна іммобілізація не лише антибіотиками, але й остеогенними препаратами, які стимулюють утворення остеобластів (рис.2.7).

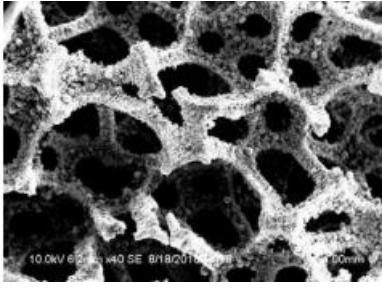


Рис. 2.7 Макропористий керамічний матеріал

Біоінертна кераміка на основі сапфіру

Біоінертна кераміка на основі сапфіру, не використовується у вигляді компактних порошків. Основна її форма – монокристали. Використання монокристалів забезпечує високу якість робочої поверхні завдяки повній відсутності пористості, але ускладнюється фіксація імплантату. Сапфір не токсичний біоінертний матеріал, який не викликає ніяких алергічних реакцій і не має токсичної дії. Не має мутагенного чи канцерогенного впливу на організм. Сапфір використовується для виготовлення цілої гамми імплантатів та інструменту (рис.2.8).

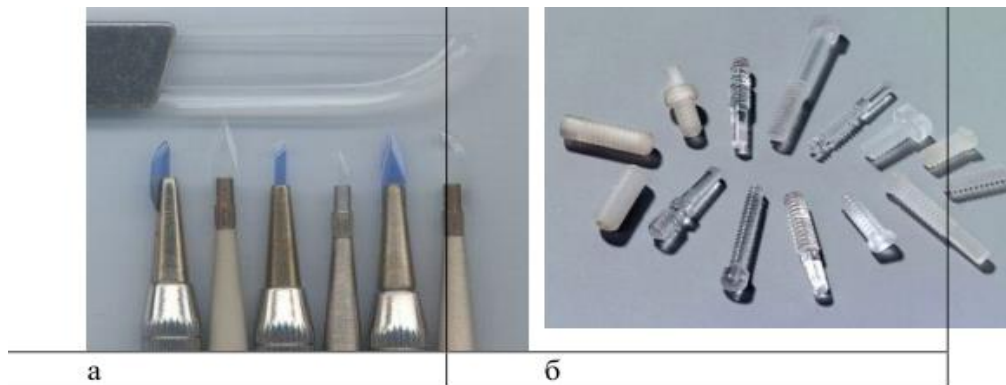


Рис. 2.8 Використання сапфірової кераміки. а – для виготовлення різальної крайки хірургічного інструменту, б – для імплантатів

Унікальна інертність, електролітична пасивність, біосумісність, стійкість проти корозії та твердість сапфіру визначили основні області його застосування у медицині, якими є імплантологія й хірургія та виготовлення

медичного інструменту. Сапфір нетоксичний для організму, не викликає змін у функціях центральної нервової системи, печінки й нирок та обміну речовин.

2.2.2 Біоактивна кераміка

Для відновної хірургії актуальними залишаються біоактивні матеріали, які не тільки біосумісні, а й здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з оточуючими тканинами живого організму (як твердими, так і м'якими). Біоактивна кераміка – єдиний матеріал, здатний забезпечити повне відновлення кістки. Взаємодія кераміки з живими тканинами спостерігається, якщо біоактивна кераміка містить нанорозмірні частинки. Взаємодія наночастинок із мембранами і ядрами клітин, а також із ДНК і протеїнами – це перспективний шлях розробки нового покоління ліків, засобів генної інженерії та терапії.

Виділяють два види біоактивних керамічних матеріалів – *резорбні та поверхнево активні*. Резорбний керамічний матеріал після імплантації в кісткову тканину поступово розчиняється макрофагами і остеобластами. Піддається деградації через механізм хімічного розчинення і замінюється кісткою. Фіксацію таких імплантатів називають біологічною. Хімічний же зв'язок між кістковими тканинами і поверхнею імплантату може носити іонний, ковалентний або ж комплексоутворюючий характер. Такий зв'язок сприяє надійній фіксації імплантату в кістковій тканині.

В останні роки інтенсивно вивчається і застосовується біоактивна кераміка на основі кальцію і фосфору. Відмінною особливістю кальцій - фосфатної кераміки (КФК) від корундової є близькість КФК за властивостями до природного гідроксиапатиту.

Кераміку на основі кальційфосфату використовують як індивідуально, так і в складі полімерних, скляних, вуглецевих та інших композитів для виготовлення штучних імплантатів і наповнювачів

кісткових дефектів, а також для створення покриттів на металевих імплантатах, пломбування зубів тощо. Ця кераміка відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, що відбуваються в організмі людини.

Матеріали на основі гідроксиапатиту

Пошук матеріалів для відновлення чи заміни пошкоджених кісток, суглобів і зубів триває давно. Намагалися застосовувати різні матеріали. Однак організм активно бореться з будь-яким вторглися в нього чужорідним тілом: метали піддаються корозії, а пластмаси руйнуються. Навіть хімічно інертні золото, корунд і тефлон не вирішують проблеми біосумісності, бо ці матеріали відрізняються від кісткової тканини своїми механічними властивостями (міцністю, пружністю) і все одно рано чи пізно викликають реакцію відторгнення.

Приблизно чверть століття тому було виявлено, що кераміка на основі гідроксиапатиту, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, є аналогом будівельного матеріалу кісток і зубів і не тільки не викликає реакції відторгнення, але і володіє здатністю активно зв'язуватися зі здоровою кістковою тканиною.

Для імплантації синтетичні апатити можна виготовляти як щільними (з об'ємом пор не більше 5%), так і пористими: щільний гідроксиапатит (ГАП) використовують для заповнення дефектів кісток у дентальній та черепній хірургіях, а пористі форми ГАП знаходять ще більш різноманітне використання, сприяючи пророщуванню клітин при заміні ушкоджених ділянок натуральних кісток. Успішність використання імплантата визначають також за розміром і розподілом пор в ньому. Пористість найчастіше визначається двома рівнями: макропористістю (з діаметром пор >100 мкм) та мікропористістю (<5 мкм).

Використовуючи пористі та шорсткі матеріали, слід враховувати тип тканин, що проростають у порах. Йдеться про те, що на початку спостерігається утворення фізичного зв'язку між імплантатом і кісткою, а

потім поступово відбувається пророщування тканин у пори і, що важливо, у випадку використання саме біорезорбного матеріалу – розсмоктування синтетичного матеріалу імплантату та його заміна натуральною кісткою.

ГАП є натуральним матеріалом, який виробляється остеобластами, доцільно використовувати його разом із синтетичним аналогом в якості наповнювача або ж покриття для покращення інтеграції з суміжними кістками. Одержані плазмовим напиленням на металевий імплантат покриття з ГАП забезпечують проростання кісткової тканини і утворення міцних зв'язків між кістками і імплантатом, а також мінімізують часові втрати й запобігають відторгненню імплантата від кісток.

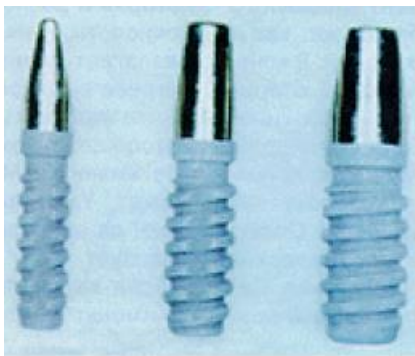


Рис. 2.9 Імплантат, покритий шаром гідроксиапатиту

Вирішення цих завдань є достатньо важким і затратним, тому матеріали на основі ГАП дуже дорогі. Частіше за його допомогою покривають поверхні металевих імплантів. Це можуть бути титанові сполучні штифти чи зубні імплантати, покриті тонким шаром активної біокераміки (рис.2.9).

Металевий штифт, поверхня якого покрита шаром кераміки товщиною всього близько 50 мкм, дозволяє надійно з'єднати зламану кістку, тому що через нетривалий час штифт зростається з кісткою досить міцно. Особливо перспективно застосування цього методу в стоматології, де втрата зубів «лікується» вживленням в щелепу штучних коренів.

Біоматеріали, що претендують на роль ортопедичних імплантатів, мають відповідати згідно з вимогами біосумісності – за структурою, складом і властивостям натуральним кісткам і тканинам, тобто мати наступні властивості:

- хімічні – відсутність небажаних хімічних реакцій із тканинами, відсутність корозії;
- біологічні – відсутність реакцій з боку імунної системи організму;
- зрощування з кістковою тканиною та стимулювання процесу утворення кісткової тканини (остеосинтезу).

При цьому «ідеальний» матеріал для заміщення кісток має характеризуватися:

- остеогенністю;
- остеоіндукцією;
- остеокондукцією;
- остеопротекцією.

Поверхнево активна щільна кераміка. Якщо ГАП застосовувати в якості інертного матеріалу в організмі, то основними вимогами до нього є біологічна сумісність і відсутність резорбції. В цьому випадку необхідно використовувати стехіометричний гідроксиапатит високого ступеня кристалічності.

Такий гідроксиапатит вводять до складу пломбувальних матеріалів, коли необхідно максимально наблизити фізичні та фізико-хімічні властивості пломби до властивостей зубних тканин.

Заповнення щелепних дефектів. Часто при видаленні зубів залишається значний дефект. Якщо його залишити незарощеним, то вживлення зубів у це місце буде неможливим.



Рис. 2.10 Заповнення щелепного дефекту порошком гідроксиапатиту

Для запобігання цього, відразу після видалення зуба порожнина заповнюється спеціальною пастою, яка містить активну біокераміку – природнього чи штучного походження (рис.2.10). Через деякий час ця паста замінюється власною кістковою тканиною. Вона відрізняється від початкової, але її властивостей достатньо для вживлення імплантата.

Замість пасти часто використовують подрібнену кісткову тканину – власну чи чужорідну. У випадку з власною тканиною її необхідно тільки подрібнити до необхідного розміру (зазвичай, це відбувається автоматично, при зніманні тканини), очищення від згустків крові. Така тканина вживлюється відразу після отримання і приживається дуже швидко, забезпечуючи повне відновлення щелепної кістки.

Джерелом гідроксиапатиту може бути донорська кістка від людини чи від тварини. Така заміна наносить найменшу травму організму, і забезпечує високий (але не повний) ступінь відновлення кістки. Такий трансплантат можна підбирати за групою крові і резус-фактором.

2.3 Полімери медичного призначення

Медицина є галуззю, яка безперестанку розвивається де знаходять застосування найрізноманітніші матеріали і технології, своє місце в медицині

знайшли і полімери. На сьогоднішній день полімери в медицині застосовуються практично всюди. Полімери міцно увійшли в сучасну медицину і успішно використовуються в різних її областях наприклад в якості матеріалів стоматологічного призначення, а також для виготовлення штучних органів людського тіла. Найбільш важливими є ті полімерні матеріали, які можуть використовуватися у фармакології, або для протезування частин тіла та внутрішніх органів. Широко застосовуються полімери в медицині завдяки своїй економічності, крім того багато виробів мають високий ступінь стійкості до негативного впливу різних середовищ. Полімери стали в основі необхідних в медицині одноразових виробів. Застосування в сфері медицини полімерів в сукупності з сучасними технологіями дозволило зробити великий крок вперед в питанні імплантації і порятунку життя людей.

До полімерів відносяться природні сполуки: білки нуклеїнові кислоти, целюлоза, крохмаль, каучук. Величезне число полімерів отримують синтетичним методом на базі простих з'єднань і частин нафтового, вуглекислого і мінерального походження в результаті реакцій полімеризації, поліконденсації і хімічних перетворень одних полімерів в інші.

Термін " полімерія " був введений у науку І.Берцеліусом в 1833 для позначення особливого виду ізомерії, при якій речовини (полімери), що мають однаковий склад, володіють різною молекулярною масою. Ряд полімерів було, отримано ще в першій половині 19 століття.

Полімери - високомолекулярні сполуки, це речовини з довгими молекулами, що складаються з однотипних груп атомів – мономерів, з'єднаних хімічними зв'язками через процес, що називається полімеризацією. Речовини, які мають молекулярну масу від 5000 до декількох мільйонів належать до високомолекулярних. Такі великі

молекули побудовані методом повторення одних і тих самих груп атомів.

Мономер - це низькомолекулярна речовина, що складається з молекул, кожна з яких здатна багаторазово з'єднуватися одна з одною в результаті хімічних реакцій синтезу і внаслідок цього здатна утворювати одне або декілька складових ланок в молекулах полімеру, що утворюється. Схематично процес перетворення великої кількості молекул мономера в довгі молекули полімеру являють наступним чином: $nM-[-M-]_n$. Кількість мономерних одиниць у полімері позначають, як ступінь полімеризації n .

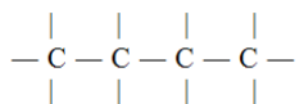
В даний час існує ряд різноманітних класифікацій полімерів, в основу яких закладено різні ознаки: походження, хімічна природа, ставлення до нагрівання, полярність, стереохімічна структура, напрям використання.

За походженням полімери діляться на природні і синтетичні. *Природні полімери* утворюються незалежно від діяльності людини в результаті реакцій фото- і біосинтезу під впливом УФ- променів і ферментів. Найпоширенішими природними полімерами є крохмал, білки, ДНК, натуральний каучук, желатин, хітозан.

Синтетичні полімери це високомолекулярні сполуки, які одержують шляхом синтезу із простих низькомолекулярних сполук (мономерів). Прикладом таких полімерів є: поліетилен, поліпропілен, полістирол, полівінілхлорид, полівінілацетат, фенолформальдегідні смоли, капрон, найлон та деякі інші.

Полімери залежно від хімічного складу поділяють на *органічні, елементоорганічні та неорганічні*. До органічних полімерів належать сполуки, які складаються не тільки з атомів вуглецю і водню, а із атомів кисню, азоту, сірки, галогенів.

Полімери, основний ланцюг яких побудований тільки з атомів вуглецю, називаються карболанцюгові (поліетилен, поліпропілен та ін.):



Полімери, основний ланцюг яких побудований не тільки з атомів вуглецю, а й містять кисень, азот, сірку, фосфор, називаються гетероланцюговими:



До групи гетероланцюгових полімерів, крім синтетичних (капрон, лавсан та ін.), належать природні полімери (клітковина, крохмаль, білки, нуклеїнові кислоти), які відіграють основну роль в життєдіяльності рослинного і тваринного організмів.

За полярністю полімери діляться на *неполярні*, *полярні*. Що стосується полярності то полярні полімери володіють високою клейовою здатністю (адгезійними) властивостями. Неполарні полімери - хороші електроізолятори.

За просторовою будовою макромолекул, полімери діляться на лінійні або розгалужені ланцюги, а також просторові тривимірні структури.

По відношенню до нагрівання полімери поділяють на *термопласти* (термопластичні) і *реактопласти* (термореактивні). В даний час частка термопластів складає в різних країнах від 70 до 80 %, а реактопластів - від 20 до 30%. Причому частка реактопластів поступово знижується.

Термопластичні матеріали - це матеріали, які зберігають здатність плавиться при повторному нагріванні і затвердівати при охолодженні. При формуванні виробів з термопластичного матеріалу молекули полімеру практично завжди мають лінійну або розгалужену структуру. До їх числа відносяться такі відомі пластики, як поліетилен, полістирол, поліаміди і полікарбонати. Якщо ж у процесі формування виробу відбувається зшивання макромолекул і полімер, твердне, набуває сітчастої будови, то таку пластмасу вже не можна повернути в в'язкотекучий стан нагріванням або

розчиненням. Ці пластмаси називаються *термореактивними*. Серед них - пластики на основі фенолформальдегідних, алкідних, епоксидних смол.

Подібно до інших біоматеріалів, біополімери можна класифікувати не лише за походженням, а і за дією на організм:

- *інертні;*
- *біоактивні;*
- *біодеградовні.*

Історично першими у медицині застосували інертні, що й на сьогодні широко використовуються (особливо при тривалому використанні): наприклад, для протезів грудей. Поширенню полімерів посприяв прогрес сучасної полімерної хімії, яка пропонує дедалі новіші й досконаліші методи виготовлення біоматеріалів і широкого варіювання їхніми властивостями - шляхом зміни хімічної природи полімерних ланцюгів та ініціювання переходів від гідрофільного до гідрофобного і навпаки, від еластичного до твердого.

2.3.1 Взаємодія полімерів медичного призначення з біологічним середовищем організму

Сьогодні полімери проникли в усі галузі медицини. Для медичних цілей використовують полімерні матеріали медико-технічного призначення, а також спеціальні полімерні матеріали медичного призначення.

Полімерні матеріали медико-технічного призначення, з них виготовляють будівельне та санітарно - технічне обладнання для лікувальних установ, посуд, предмети догляду за пацієнтами, деталі різних приладів, лікувальної апаратури, інструментів, посуду для аналітичних лабораторій та інше. Застосування полімерних матеріалів замість традиційних матеріалів (металів, скла) обумовлено їх кращими технологічними властивостями, комплексом фізико - механічних характеристик, можливістю переробки у виробі масового випуску і одноразового застосування. Крім

загальнотехнічних до цих полімерним матеріалів застосовуються додаткові санітарно - гігієнічні вимоги:

- нерозчинність у миючих розчинах;
- можливість стерилізації дезінфікуючими розчинами, УФ-опроміненням, гамма- випромінюванням.

Спеціальні полімерні матеріали медичного призначення використовуються для безпосереднього контакту з живим організмом як імплантати в відновній хірургії, травматології, ортопедії, урології, стоматології, для розділення і дифузії речовин. полімерні матеріали медичного призначення застосовуються в медицині для виготовлення протезів судин, суглобів, клапанів серця, кришталіків ока, як шовний, медичні катетери (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Використання полімерів у медичних виробках

Поліестер	Покриття ран, шовний матеріал, остеосинтез, заміна кісток
Колаген тварин	Покриття ран, шовний матеріал, тканинна інженерія
Поліетилен	Штучні суглоби, заміна сухожилок і зв'язок
Поліуретан	Штучні кровоносні судини, зубні протези, штучні серцеві клапани
Полісилоксани (силікони)	Суглоби пальців, протези грудей, штучні кровоносні судини, штучні серцеві клапани
Дакрон і тефлон	Трансплантати судин
Поліакрилати	Пластичні матеріали для внутрішньоочних і контактних лінз, цементування кісток, зубних та вушних протезів, хрящів, матриць для клітинної інженерії, системи доставки лікарських засобів
Гідрогельні полімери	Інженерія тканин для регенерації штучних хрящів і утворення подібних до кісткових апатитів

Оснoву таких полімерних матеріалів складають синтетичні і природні високомолекулярні з'єднання, що не мають на живий організм шкідливого впливу.

За характером взаємовпливу з організмом біосумісні полімерні матеріали поділяють на біоінертні, біоактивні.

Біоінертні полімери – призначені для довготривалого забезпечення функціонування органів і тканин. Такі полімери повинні володіти:

- високою стійкістю до дії середовищ організму;
- не міняти своїх первинних характеристик при багаторазових деформаціях;
- допускати теплову, радіаційну і хімічну стерилізаційну обробку.

До *біоінертних полімерів* відносять: поліетилен, поліпропілен, фторопласт, силікони, поліметилметакрилат та інші, вони практично не змінюють своїх властивостей під впливом середовищ живого організму. У вигляді готових виробів або матеріалів їх використовують для створення штучних судин (поліетилентерафталат, поліпропілен, фторопласт), клапанів серця (силікон, фторопласт, поліпропілен, поліетилентерефталат), кришталіків очей (поліметилметакрилат), частин ендопротезів суглобів (поліаміди, фторопласт), як штучні сухожилля, м'язові зв'язки (поліпропілен, поліетилентерефталат), деталі апаратів штучна нирка, штучне серце - легке (поліетилен, поліпропілен, поліакрилати, силікони).

Біоактивні (біодеградовані) *полімери* здатні поступово піддаватися біодеструкції або розчиненню в біологічних середовищах, що дозволяє найбільш сприятливо здійснювати відновлювальні хірургічні операції, використовуючи регенераторні функції організму. Біоактивні полімерні матеріали акриламід, поліамід, полігліколід та інші використовують у вигляді сіток, плівок, листових матеріалів, піно матеріалів, клейових композицій, що застосовують для тимчасового заміщення тканин при

резекціях, зміцнення стінок порожнистих органів, закриття ранових поверхонь внутрішніх органів, заповнення післяопераційних порожнин, з'єднання резектованих тканин.

Біодегратовані полімери - це матеріали які надають організму тимчасову підтримку, для того щоб пошкоджені тканини могли відновитися і виконавши свою функцію розчиняються, залишаючи тканини вільними від інородного матеріалу. Біодегратовані полімерні матеріали розпадаються під дією гідролізу, виробляє кислоту в якості проміжного продукту і метаболізується в вуглекислий газ і воду а потім природним шляхом виводиться з організму. Ці матеріали повинні мати здатність, розчинятися або деструктувати під впливом рідких середовищ з утворенням нетоксичних продуктів, з подальшим виведенням їх з організму. Швидкість перетворення твердих біодегратованих полімерів в рідкі продукти під впливом біологічного середовища повинна відповідати швидкості регенерації тканин організму і становити від декількох тижнів при протезуванні м'яких тканин до декількох місяців при протезуванні кісткових тканин.

2.3.2 Природні полімерні матеріали

В останні десятиліття безперервно зростає інтерес до природних (біологічних) полімерів: альгінату, колагену, желатину, хітозану. До недоліків природних біополімерів відносять високу вартість їх отримання, складність оброблення, недостатню механічну міцність. Досить широке в медицині знайшли поширені природні полісахариди хітозан і альгінат. У медичній практиці їх застосовують у вигляді плівок, губок і гідрогелів для покриття раньової опікової поверхні, в системах доставки клітин, лікарських речовин і різних факторів росту, в якості шовних матеріалів і тканинних адгезинів.

Серед полісахаридів увагу привертає хітозан, отриманий гідролізом хітину, який виділяють з панцирів ракоподібних. Біосумісність, здатність до біодеградації дозволяють використовувати хітозан в якості перев'язувального матеріалу, для закриття опікових поверхностей, а також в клітинній та тканинній інженерії в якості матриксів для вирощування клітин. Недоліком хітозану є відома крихкість і зміна структури при стерилізації різними методами, включаючи радіаційний.

Альгінат у вигляді волокон (суміш альгінату натрію і кальцію) і плівок використовують для первинної обробки ран і опіків. Здатність альгінату полімеризуватися і формувати гелі в присутності двухвалентних металів, використовують матеріал в якості матриксів для культивування клітин (хондроцитів, стромальних клітин кісткового мозку) і різних факторів наприклад нейротрофічного фактора головного мозку. Альгінат, стабілізований полілізином, використовують для іммобілізації острівцевих клітин підшлункової залози (гібридна підшлункова залоза), генетично трансформованих фібробластів, гематопоетичних клітин кісткового мозку, паратеріодних клітин, клітин що продукують моноклональні антитіла, комплексні біомолекули (антибіотики, гормони, вакцини, ензимит). Однак внаслідок втрати альгінатним гелем іонних зшивок властивості альгінатних матриксів в часі погіршуються.

Гіалуронова кислота - глікозаміноглікан, природний компонент міжклітинної речовини м'яких тканин хребетних, являє собою один з перспективних матеріалів в відновній хірургії і тканинній інженерії. Одна молекула гіалуронової кислоти здатна зв'язувати до 1 000 молекул води. Гіалуронова кислота і композити на її основі використовують в медицині при офтальмологічних операціях, захворюваннях суглобів в ортопедії, опікові покриття, а також в косметології.

Поширеним в медицині природним полімерним матеріалом є *колаген*. Цей фібрилярний білок є одним з основних компонентів кісткової і хрящової

тканин, а також сполучної тканини, що входить до складу сухожиль. Молекула колагену має стержневидну форму і складається з трьох так званих α ланцюгів, формуючих правозакручену потрійну спіраль. Області застосування колагену - це створення ендопротезів м'яких тканин, компоненти матеріалів для лікування уражень шкірного покриву, ендопротезування органів зору, основи шовних волокон. Створення імплантатів артеріальних судин, ендопротезів зв'язок і компонентів нервової системи.

Для поліпшення властивостей імплантованих матеріалів на основі колагену і додання їм більшої механічної міцності запропоновано отримувати композити колагену з кераміки і синтетичними полімерами (поліетіленом, полівініловим спиртом, полісілоксанів). Композити колагену і гідроксиапатиту розглядаються в якості остеозамінюючого матеріалу для відновлення дефектів кісткової тканини в щелепно-лицевій хірургії та стоматології. Недоліком колагену є нерегульований час біодеградації і обмежений термін функціонування

Желатин - денатурована форма колагену, в даний час знаходить застосування в якості матриксів для вирощування клітин *in vitro* в клітинній та тканинній інженерії. Матрикси з желатину придатні для успішного вирощування клітин різного походження.

2.3.3 Основні вимоги стосовно біосумісності полімерних матеріалів

У першу чергу виробы з полімерів високо економічні, а в ряді випадків володіють підвищеною стійкістю до впливу різних середовищ. Випуск виробів можливий для разового використання.

Основні вимоги полімерів і матеріалів на їх основі медичного призначення:

- відсутність токсичності, канцерогенності, алергічних реакцій;

- необхідний комплекс фізико - механічних властивостей, що залежить від конкретного призначення матеріалу;
- підвищена хімічна стійкість, яка обумовить стабільність виробів під впливом агресивних середовищ, в тому числі стерилізуючих рідин;
- мінімальний вміст низькомолекулярних домішок, стабілізаторів, каталізаторів та інших технологічних добавок;
- тривала і функціональна придатність реконструйованого органу або тканини.

Особливе значення для визначення біосумісності полімерів медичного призначення має:

- ✓ виявлення токсикологічної небезпеки полімерних матеріалів на підставі якісного та кількісного визначення складу низькомолекулярних продуктів;
- ✓ вивчення закономірностей міграції домішок з полімерів в залежності від їх хімічної природи і середовищ живого організму;
- ✓ дослідження процесів метаболізму;
- ✓ зміни функціональних систем організму, шляхів виведення з нього продуктів біодеградації .

Особливе значення має токсикологічна оцінка полімерних матеріалів, що застосовуються у медицині в умовах безпосереднього контакту з живим організмом. Необхідність ретельної токсикологічної оцінки полімерів, що володіють високою хімічною стійкістю і інертністю, пов'язана з тим, що процеси їх переробки часто здійснюються при температурах близьких, або вище початкових температур розкладання цих полімерів.

Встановлено, що імплантація полімерів у вигляді порошку або перфорованих пластин не викликає утворення пухлин і надає слабкий бластоматозний ефект. Бластомогенна дія біоінертних полімерів обумовлено не їх хімічної природою, а механічним тривалим подразненням стінок

сполучнотканинної капсули, що виникає навколо імплантованого матеріалу і порушенням нормального обміну в ній.

Контрольні запитання

1. Основна характеристика металів. Механічні властивості матеріалу.
2. Назвіть фактори, які визначають вибір металів і сплавів в якості біоматеріалів.
3. Корозія металів під впливом біологічного середовища.
4. Властивості чорних металів і сталі. Застосування в медичній техніці.
5. Кольорові метали їх сплави, використання їх в медицині.
6. Кераміка на основі оксиду алюмінію і цирконію.
7. Назвіть основні вимоги біосумісності кераміки, як до біоматеріалу.
8. Застосування полімерних матеріалів для медичних цілей їх класифікація.
9. Поділ полімерних матеріалів в залежності від їх біологічних властивостей, застосування в медицині.
10. Основні вимоги біосумісності до полімерних матеріалів.

РОЗДІЛ 3

Матеріали медичного призначення, що використовуються в реконструктивних медичних технологіях

Досить широкою областю застосування біоматеріалів в даний час стала реконструктивна хірургія, яка дозволяє проводити реконструкцію дефектів різних тканин і органів і поліпшити якість життя пацієнтам без застосування трансплантатів та штучних органів.

Полімери стали використовуватися в якості трансплантатів. В даний час з полімерів виготовляється більше трьох тисяч різних видів медичних виробів. Успіхи в цій області залежать від творчої співдружності між хіміками і медиками. Хімічна промисловість випускає різні полімери з точним дотриманням тих вимог які до них пред'являються. Однак спеціальних полімерів для застосування в медицині випускається мало.

Полімерні матеріали, що застосовуються в відновній хірургії призначені для постійної або тимчасової заміни уражених, або втрачених тканин і органів живого організму. Можливість використання полімерного матеріалу для ендопротезування визначається не тільки його біологічною інертністю, а і комплексом фізико-механічних властивостей, які задовільняють експлуатційним умовам. При виборі матеріалу для ендопротезування враховують його властивості міцності і біомеханічні особливості експлуатації (наприклад характер і величина діючих навантажень), а також вид конструкції (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Області застосування біосумісних полімерів і виробів з них

Розділ медицини	Застосування біосумісних полімерів	Вид виробу
Хірургія внутрішніх органів і тканин	- Заміщення тканин або органів при їх резекції; -зміцнення стінок порожнистих	- комбіновані протези, сітки, листові матеріали;

	<p>органів;</p> <ul style="list-style-type: none"> - закриття раньових поверхонь внутрішніх органів; - заповнення після операційних порожнин; - з'єднання резектованих тканин, герметизація анастомозів. 	<ul style="list-style-type: none"> - плівки, листові матеріали; - піноматеріали; - клейові композиції, шовний матеріал
травматологія	<ul style="list-style-type: none"> -заміщення дефектів кісткової тканини; -з'єднання трубчастих трубчастих кісток за допомогою інтрамедулярного введення з'єднувальних елементів; - склеювання кісткової тканини. 	<ul style="list-style-type: none"> - сполучні елементи типу штифтів; - Клейові композиції для кісткової тканини.
Серцево-судинна хірургія	<ul style="list-style-type: none"> -протезування судин; -зміцнення м'язових стінок серця; - зміцнення стінок судин, лікування аневризм; -герметизація анастомозів. 	<ul style="list-style-type: none"> - комбіновані протези судин; -плівки, пінокомпозиції; - клейові композиції.
офтальмологія	<ul style="list-style-type: none"> -терапевтичне лікування хвороб очей; -з'єднання тканин при хірургічних операціях на органі зору. 	<ul style="list-style-type: none"> - плівки з лікарськими препаратами; -клейові композиції для м'яких тканин; - шовний матеріал.
стоматологія	<ul style="list-style-type: none"> -з'єднання тканин при хірургічних операціях на тканинах порожнини рота; -з'єднання кісткових відламків. 	<ul style="list-style-type: none"> -пломбувальні композиції; -клейові композиції для м'яких тканин; -клейові композиції для кісткової тканини.
Виробництво лікарських форм	<ul style="list-style-type: none"> -лікарські плівки; -лікарські мазі; -терапевтичні засоби пролонгованої дії; -мікрокапсулювання лікарських препаратів. 	<ul style="list-style-type: none"> -основи з полімерів у вигляді плівок; -гідрофільні основи мазей; -полімерні матриці пролонгатори; - полімери для оболонок мікрокапсул.

3.1 Матеріали для реконструкції внутрішніх органів і тканин

Полімерні матеріали для відновлення зв'язок і сухожиль.

В якості ендопротезів зв'язок і сухожиль можна використовувати ксенотрансплантати і конструкції з синтетичних і природних матеріалів. Можливе застосування ендопротезів, виготовлених тільки з синтетичних матеріалів, а також їх комбінування. В якості синтетичних матеріалів використовують поліетилентерефталат (лавсан). Його застосовують у виробництві поліефірного волокна, а також плівок, стрічок, тканин, сіток медичного призначення.

Лавсанова тканина як пластичний матеріал отримала широке застосування у пластичній хірургії, для закриття дефектів передньої черевної стінки післяопераційних гриж, для пластики дефектів діафрагми і при ряді інших операцій. Вироби з лавсану широко застосовують у травматології й ортопедії. При конструюванні лавсанових стрічок для пластики зв'язок і сухожиль враховують їх анатомічні та функціональні особливості. Лавсанові стрічки у звичайних функціональних умовах не піддаються розтягуванню, що досить важливо для штучних сухожиль. Лавсанові стрічки доступні, дешеві, легко стерилізуються, добре зберігаються в стерильному вигляді в спирті. Міцність і не розтяжність лавсанових стрічок дозволяє використовувати їх в самих складних ситуаціях, з якими приходиться стикатися травматологу - ортопеду.

Актуальним залишається пошук високоміцних біосумісних матеріалів для відновлення зв'язок і сухожиль. Поліпропіленові еластичні і пористі шнури, підсилені вуглецевими волокнами, використовують для кріплення і армування ксенотрансплантатів зв'язок. На основі колагенових волокон конструюють моделі зв'язок, які здатні до біодеградації. Для прискорення імплантації ендопротезу зв'язок перед імплантацією в конструкцію вводять

біологічно активні речовини (фактори росту), або функціонуючі клітини (сітчастий колаген, засіяний фибробластами).

Широкий розвиток отримали роботи по створенню полімерів для внутрішнього протезування суглобів, ділянок кісток, сухожильних і м'язових зв'язок. Встановлено доцільність застосування комбінованих протезів, в яких поряд з металевими деталями використовують частини з поліолефінів (тазостегновий, колінний суглоби). Полімери з низьким коефіцієнтом тертя можна наносити на поверхню металевих протезів суглобів для поліпшення їх функціональних властивостей.

Актуальна проблема травматології - створення різних сполучних елементів (штифтів, скоб) з біосумісних полімерів. Це дозволить відмовитися від операцій з витягання цих елементів після завершення регенерації кісткових тканин. Створені різні з'єднувальні елементи (штифти, скоби) з фізіологічно активних полімерів, що поступово біодеградують, це дозволяє відмовлятися від повторних операцій для вилучення цих пристосувань.

Ендопротезування пошкодженої м'язової тканини являє собою більш складне завдання і носить в даний час пошуковий характер. Для цих цілей був використаний високоміцний і еластичний композит на основі етілендиметакрилата і сополімера 2-гідрокси- етілметакрилат, наповненого поліетилентерефталатом. Ендопротези розроблені з цього матеріалу, не мали здатності імітувати м'язові скорочення. В даний час імітувати функціональні властивості м'язової тканини намагаються з використанням полімерних гелів, здатних змінювати свою форму під впливом зовнішньої сили, рН або електричного імпульсу.

Штучні покриття шкіри

Порушення цілісності шкірного покриву загрожує ускладненнями і супроводжується больовим відчуттям. Шкіра виступає в якості бар'єру і захищає від зовнішніх впливів, токсинів і інфекційної мікрофлори, а також бере участь у виведенні продуктів обміну з організму. Шкіра складається:

- з епідермісу (або зовнішнього шару), який постійно регенерує;
- дерми (власне шкіри), ерма не регенерує, а забезпечує механічну підтримку для епідермісу;
- шару підшкірної клітковини.

Найбільша потреба в штучній шкірі виникає після опіків. Опіки першого ступеня руйнують епідерміс. Опіки другого ступеня руйнують обидва шари, але залишають епідерміс навколо волосяних мішечків, допускаючи певну регенерацію у вигляді шрамів. Опіки третього ступеня руйнують всю шкіру, оголюючи жир і м'язи.

Кращим покриттям для опіків є аутотрансплантати. Однак у пацієнта може виявитися недостатньо шкіри для трансплантації. Шкіра тварин або шкіра трупів не придатна для пересадки, так як швидко відторгається організмом господаря. Альтернативою є використання штучних шкірних пов'язок і накладок.

В залежності від ступеня ураження шкіри і фази її відновлення (фаза запалення, регенерації та фаза утворення нової епітеліальної шкіри) вимоги, що пред'являються до замінників шкіри, розрізняються.

Вимоги до замінників шкіри в залежності від ступеня ураження шкіри і фази її відновлення:

- фаза запалення - штучна шкіра на першій стадії повинна забезпечувати очищення ран;
- фаза регенерації - штучна шкіра повинна створювати умови для зростання нової сполучної тканини;
- на третій - створювати умови для зростання і міграції клітин епітелію формування нового епідермісу.

Для розробки штучної шкіри використовуються різні природні та синтетичні матеріали у вигляді гелів, текстильних і нетканих матеріалів, плівок, порошків, волокон, пористих покриттів. Традиційні перев'язувальні текстильні матеріали, які використовуються, як правило при наданні першої

допомоги, сьогодні витісняються більш досконалыми матеріалами і системами, що володіють очисними, сорбційними і гемостатичними властивостями.

Сорбційні матеріали на основі полімерів випускаються у вигляді волокнистих виробів, губок і порошоків. З природних полімерів для отримання сорбційних шкірних покриттів використовують колагенові композиції у вигляді губок, на основі колагену і зшитого полівінілового спирту, що містить антисептик. Застосовуються також гелеві системи на основі агарози.

До складу дренуючих полімерних покриттів вводять біологічно активні сполуки, що стимулюють процес очищення і загоєння шкірних ран. Це протеолітичні ферменти і низькомолекулярні лікарські препарати.

Розробляють функціональні раньові покриття, що складаються з декількох шарів: верхнього гідрофобного через який не проникають мікроорганізми, але проникає для кисень і пари води. Наступні (один або кілька) гідрофільні шари, забезпечують сорбцію рідини і контакт з раньовою поверхнею. Покриття являє собою прозору киснево проникаючу поліуретанову плівку, ефективну при опіках першого ступеня. Введення лікарських препаратів в гідрофільний шар, що прилягве до рани, сприяє більш швидкому відновленню епітелію і загоєнню рани.

3.2 Матеріали та виробы для реконструкції систем кровообігу

Серцево-судинна система забезпечує всі життєво важливі функції організму. Головними компонентами якої є кров, кровоносні судини і серце їх узгоджена дія, забезпечує доставку тканинам кисню та інших необхідних речовин, а також виведення продуктів обміну.

Захворювання або відмова будь-якої зі складових частин серцево-судинної системи може мати катастрофічні наслідки, включаючи необоротні зміни в органах і тканинах, порушення функції мозку, зупинку

серця і смерть. Незважаючи на розвиток терапевтичних та хірургічних методів лікування серцевих патологій, захворювання серцево-судинної системи як і раніше займають перше місце, і на них припадає понад 40% всіх випадків смерті. Найбільш поширена патологія серцево-судинної системи - це коронарна хвороба серця.

Серед біоматеріалів медичного призначення найбільшою є група матеріалів для серцевому судинної хірургії. До матеріалів, що мають контакт із кров'ю, відносять як допоміжні (ємності із зберігання крові), так і головні: протези кровоносних судин і катетерів, систем штучного кровообігу, штучних клапанів серця. Матеріали для серцево-судинної хірургії, які використовують для виготовлення судинних протезів, штучних клапанів серця, стентів передусім мають бути придатними для тривалого контакту з кров'ю, перешкоджати її згортанню.

3.2.1 Біосумісність біоматеріалів призначених для контакту з кров'ю

Вимоги до матеріалів і виробів призначених для контакту з кров'ю, можна сформулювати у такий спосіб, що медичні вироби мають зберігати функціональні властивості протягом усього терміну експлуатації, а також не повинні:

- викликати місцеві запальні реакції;
- чинити токсичний і алергійний вплив на організм у цілому;
- провокувати утворення тромбів і тромбоемболій;
- активувати фібринолітичну систему, а також системи згортання крові та комплементу і ферментні системи;
- чинити негативну дію на білкові та формені елементи крові;
- провокувати розвиток інфекції і порушувати електролітичний баланс рідкого середовища живого організму;

- змінювати свої медико-технічні властивості в процесі небажаної кальцифікації або біодеградації.

Гемосумісність судинних протезів

Гемосумісність судинних протезів залежить від багатьох факторів, а саме:

- типу і властивостей матеріалу матеріалу;
- техніки виготовлення, форми і розміру ендопротезу;
- фізико-механічних властивостей (це, зокрема, стосується еластичності);
- властивостей поверхні;
- місця імплантації;
- умов гемодинаміки в області імплантації протезу;
- згортання крові пацієнта й тактики антитромбогенної терапії;
- усунення можливості розвитку інфекції і післяопераційних ускладнень.

Взаємодія полімеру з складовими крові. Будь-яка синтетична речовина при контакті з кров'ю взаємодіє з її інгредієнтами. Так швидкість адсорбції білка плазми поверхнею полімеру визначається властивостями полімеру, природою білка. Величина адсорбційного насичення змінюється в залежності від природи полімеру. Любий гідрофільний полімер шляхом фізичної адсорбції необоротно формує мономолекулярний шар білка тобто відбувається моношарова адсорбція. Адсорбційна здатність різних полімерів по відношенню до одного й того білку плазми крові неоднакова і залежить від хімічної будови цих полімерів.

Вплив потоку крові. Раніше розглядалася переважно кров у статичному стані. На практиці речовини, що застосовуються як медичні матеріали, вступають в контакт з кров'ю, яка безперервно циркулює. Швидкість утворення тромбу на поверхні чужорідного матеріалу, залежить від стану

поток крові. Венозна кров, що протікає з невеликою швидкістю, більш схильна до згортання, ніж артеріальна, що протікає швидше. Нерівномірність, низька швидкість потоку крові, або там де потік завихрюється і набуває турбулентності процес тромбоутворення йде набагато легше.

Імплантування судинних ендопротезів запускає каскад відповідних біохімічних, клітинних і гістохімічних реакцій організму, які включають:

- утворення на внутрішній і зовнішній поверхнях протеза відкладень білків і формених елементів крові;
- запальні реакції судинної стінки;
- формування сполучно-тканинної капсули.

Передусім ендонротези судин мають бути без швів та інших нерівностей поверхні. Рівень їхньої еластичності повинен забезпечувати можливість згинання під гострим кутом (але без перекручування й зі збереженням механічної міцності та цілісності). Матеріал для ендопротезу та його конструкція не мають ускладнювати хірургічну техніку операцій, легко стикуватися з судинами та іншими елементами серцево-судинної системи.

На сьогодні також особливо актуальною є потреба в ендопротезах малого діаметру для використання при аорто-коронарному шунтуванні ішемізованих коронарних судин та протезуванні малих артерій (вен). При цьому використовують найрізноманітніші варіанти протезів - щільні, пористі, в'язані, плетені, ткані тощо.

До найбільших проблем при роботі з малими судинами слід віднести складність їх з'єднання з судинами, а також той факт, що через малий діаметр вони більшою мірою піддаються закупорці й утворенню тромбів.

З урахуванням усіх цих проблем і вимог, які висувають до якості біоматеріалів судинно-серцевої хірургії, існує нагальна потреба у відповідному об'єднанні зусиль науковців різного профілю в галузі

біоматеріалознавства. При цьому розробка нових медичних виробів неможлива без знання процесів, що відбуваються на межі між середовищем організму та імплантатом й індукують певні зміни в навколишніх тканинах і самих виробках. Першою стадією взаємодії сторонньої поверхні з кров'ю є адсорбція білків. Надалі ж, за наявності твердої поверхні, спостерігається адгезія тромбоцитів, зміна їх форм, секреція вмісту цитоплазматичних гранул і утворення агрегатів. Усі ці процеси пов'язані зі зміною складу зовнішніх мембран клітин і можуть викликати згортання крові.

3.2.2 Матеріали для протезів кровоносних судин

Першими матеріалами, які намагалися використати для конструювання штучних протезів судин, були метали. Ці спроби датуються кінцем XIX століття. Надалі ж коло матеріалів розширювалося і при виготовленні протезів стали застосовувати алюміній, срібло, скло з парафіновим покриттям і поліметилметакрилат. А з середини 1950-их почали залучати полімерні матеріали: поліетилен, полівініловий спирт, поліактилонітрил тощо. Однак розроблені з використанням цих матеріалів судинні ендонротези не мали необхідної міцності.

Найуспішнішою розробкою того періоду визнано виготовлені у США ендонротези судин у формі в'язаних трубок, вироблені з поліетилентерифталату марки «Дакрон». Ці протези набули достатньо широкого розповсюдження і стали серійно випускатися багатьма фірмами. Успішною виявилася й конструкція ендопротезу гофрованої форми. Застосування ж пористих і спінених полімерних матеріалів дозволило виготовляти суцільні (негофровані) пористі ендопротези: наприклад, вироблені зі спіненого поліуретану із метою підвищення міцності армовані у місцях згинання зовнішніми кільцями чи сіткою.

Штучні протези кровоносних судин, що застосовуються в кардіохірургії різноманітні, серед них: ксенопротези на основі кровоносних судин великої рогатої худоби, аллопротези з стегнових вен пацієнта; протези з природних і синтетичних матеріалів. Біодеградуєчі протези з біорезорбних полімерів, гібридні протези з синтетичних матеріалів з біологічними покриттями (фібрином або колагеном) або засіяні клітинами (тканино-інженерні протези судин). Головна вимога, щодо матеріалів для ендoprотезів судин, полягає в тому, що вони повинні мати високу гемосумісність.

За останні роки найпоширенішими у клінічній практиці стали судинні протези на основі політетрафторетилену (ПТФЕ). Це найбільш хімічно стабільний та біологічно інертний полімерний матеріал, тож імплантація виготовлених із нього протезів супроводжується мінімальною реакцією оточуючих тканин, а сам цей матеріал тривалий час під дією біологічних середовищ не змінює своїх медико-біологічних та фізико-хімічних властивостей (рис.3.1).

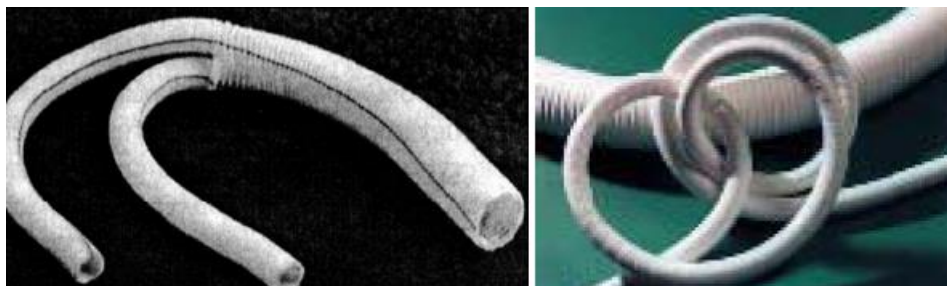


Рисунок 3.1 – Протези кровоносних судин із ПТФЕ

Для створення судинних ендoprотезів стали застосовувати біорезорбні полімери. В результаті резорбції матеріалу імплантованого ендoprотеза відбувається поступове заміщення новоствореною тканиною, що знижує травмованість елементів крові та реакцію судинної стінки. Такі протези «проростають» живою тканиною і мають властивість із часом

подовжуватися. В якості матеріалів для виготовлення біорезорбних (тимчасових) ендопротезів використовують полілактид, полігліколід та фібрин.

3.2.3 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. Якісний стент також характеризується спеціально розробленою конструкцією осередків, нетравматичною при встановленні і яка забезпечує надійну фіксацію в поєднанні з низькою металізацією судини. Основним матеріалом для виготовлення стентів на сьогоднішній день служить медична сталь, а також сплави нікелю і титану, кобальту і танталу.

Основні вимоги до стентів

Балонорозширювальні стенти повинні мати здатність зазнавати пластичну деформацію, а потім підтримувати необхідний розмір після розгортання. З іншого боку, саморозширювальні стенти повинні володіти достатньою еластичністю для стиснення, а потім розширення в цільовій області.

Загалом, стент повинен мати:

- ✓ стент повинен піддатися достатньому розширенню і відповідати стінці судини;
- ✓ стент повинен долати сили, що накладаються атеросклеротичною артеріальною стінкою, і не повинен руйнуватися;
- ✓ достатню гнучкість;

- ✓ адекватну сумісність з рентгеноконтрастністю / магнітно-резонансною томографією, щоб допомогти клініцистам в оцінці розташування стента in-vivo;
- ✓ тромборезистентність – матеріал повинен бути сумісним з кров'ю і не стимулювати адгезію і осадження тромбоцитів;
- ✓ здатність до доставки ліків.

Стенти являють собою металеві каркаси (маленькі металеві трубочки) з ажурною, сітчастою будовою стінки. Матеріали, які використовують для виготовлення стентів, являють собою нержавіючу сталь 316L (316L SS), сплав платини та іридію (Pt-Ir), тантал (Ta), нітинол (Ni-Ti), сплав кобальту і хрому (Co-Cr), сплави титану (Ti), чистого заліза (Fe) і магнію (Mg). З перерахованих вище матеріалів як для власне стентів, так і для покриття останнім часом найбільше використовується нержавіюча сталь 316L SS (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Зовнішній вигляд стенту

Слід розглянути основні групи стентів, для розуміння того, який стент, все-таки слід застосувати в тій, чи іншій ситуації. На даний момент, серед стентів, можна виділити:

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

➤ стенти, покриті спеціальним полімером, який дозовано виділяє лікарську речовину. Вони дозволяють істотно зменшити ризик ре стенозу.

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. Голометалічні стенти можуть застосовуватися і в лікуванні стенозів великих по діаметру коронарних артерій, без загрози повторного гемодинамічно значимого (впливає на потік крові в судині і кровопостачання серцевого м'яза) рестенозу, оскільки проліферація (розростання) внутрішньої вистилки судини, у великих артеріях не завжди приведе до виникнення звужень, які можуть вплинути на виникнення повторної клініки захворювань

Стенти з лікарським покриттям. Аббревіатура - DES (Drug eluting stent). Ці стенти знайшли широке застосування в області лікування ішемічної хвороби серця. Маючи на своїй поверхні лікарське покриття – цитостатик, ці стенти перешкоджають розвитку такого ускладнення, як рестеноз і реоклюзія в стенті.

Стенти мають кілька генерацій і тільки стенти трьох останніх генерацій (частина 2-ого, 3-го і 4-го поколінь) мають ходове застосування в лікуванні. Стенти другого покоління або біосумісні (Biosocompatible), характеризуються менш вираженою реакцією з боку судини, зокрема запальної, тромбогенної і т.д.. Стенти 3-ого покоління – polymer-free DES system group, без полімерного покриття, які дозволяють контролювано, поступово вивільняти ліки (наприклад, це фіксація ліків на пористих поверхнях стінки стента, що контактує з інтимою судини).

Розвиток технологій виробництва стентів, отримала у вигляді появи стентів четвертого покоління, які є деградуєчими протягом певного часу. Група біодеградуєчих стентів отримала назву «скафолд». Аббревіатура BRS, BVS (Bioresorbable vascular scaffold). Найбільш широковідомий

біодеградуєчий стент – «Absorb» фірми Abbott (рис. 3.3), є каркасом або скафолдом (скафолд – scaffold – тимчасово-підтримуюча структура), на основі полілактиду і виділяє ліки – цитостатик еверолімус. Основною перевагою скафолдів є повне розсмоктування каркаса, і ремоделювання стінки судини, таким чином, що протягом часу повного розсмоктування стента, діаметр просвіту судини стає таким же, або трохи більше вихідного діаметра судини, що є найбільш фізіологічним для серця пацієнта (рис.3.3).



Рисунок 3.3 – Біодеградуєчий балонорозширюваний скафолд «Absorb», фірми Abbott.

Більш ефективними виявилися стенти з лікарськими засобами, які стимулюють функції ендотелію і прискорюють репаративні процеси в судинній стінці, що зумовлює швидке припинення міграції і проліферації (розростання) гладком'язових клітин. В даний час найбільш перспективними препаратами для покриття ендопротезів є ті, які мають імунносупресивні і протипухлинні властивості. Саме в цьому руслі ведуться останні активні розробки, націлені на пошук препарату, здатного ефективно гасити клітинний ріст і не володіє побічними ефектами.

3.4 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 властивостями, в результаті яких відзначається набагато менше пошкодження еритроцитів і менший ризик виникнення тромбів. Однак, їх основним недоліком є обмежений термін служби.

Механічні клапани серця сьогодні є найбільш надійними і дозволяють пацієнтові жити нормальним життям. Більшість механічних клапанів служать мінімум протягом 20 - 30 років. Одним з головних недоліків механічних клапанів серця є те, що пацієнти з такими клапанами змушені постійно приймати препарати, що розріджують кров. Тромби, які формуються в результаті руйнування еритроцитів і тромбоцитів можуть блокувати просвіт судин, що веде до серйозних наслідків. Моделі механічних клапанів серця схильні до утворення тромбів. Кульковий дизайн клапана призводить до впливу на стінки, що пошкоджує клітини, а також розділу потоку крові. Двостулкові клапани характеризуються високою стресовою активністю та уповільненням струму крові.

Основні вимоги до штучних клапанів серця:

- ✓ розмір клапана при повному його відкритті повинен забезпечувати нормальний кровотік і не перешкоджати йому;
- ✓ геометрія клапана повинна забезпечувати оптимальну гемодинаміку;
- ✓ рухомі елементи клапана повинні забезпечувати повне його відкриття при мінімальній втраті тиску, повне герметичне закриття, не роблячи шуму;
- ✓ матеріал і елементи клапана не повинні викликати коагуляції білків крові, гемолізу, тромбоутворення;
- ✓ клапани повинні бути механічно міцними і функціонувати тривалий час (в середньому протягом року клапани відкриваються і закриваються до $3,7 \times 10^7$ раз у рік);

- ✓ клапани не повинні піддаватися інфікуванню;
- ✓ простота конструкції штучних клапанів серця повинна полегшувати імплантацію.

Механічні клапани стали застосовувати в клінічній практиці з середини 1950-х рр. З тих пір їх конструкції безперервно вдосконалюються; в даний час їх налічується понад 100. Штучний клапан серця складається з таких основних елементів:

- пришивних манжетів;
- закриваючих елементів;
- корпусу.

Жорсткі елементи клапанів виготовляють з нержавіючої сталі, сплавів молібдену; для корпусів і стулок використовують піролітичний вуглець і поліефіруретани.

Перші моделі штучних клапанів серця являли найбільш прості кулькові конструкції. У закритому положенні це була сфера, яку виготовляли з металу або синтетичного пластика; під час відкриття клапана сфера фіксувалася на металевому кільці (рис.3.4).

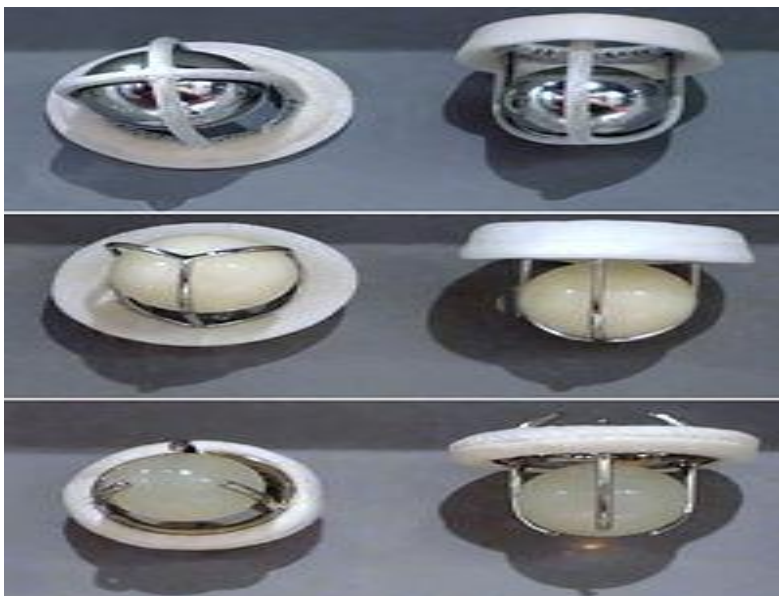


Рис. 3.4 Моделі штучних клапанів

Невдовзі було створено дискові клапани серця. Дисковий клапан складається з одного кругового обтуратора, який регулюється металевою розпіркою. Вони виробляються з металевого кільця, покритого пористим політетрафторетиленом в якому підшиті нитки для утримування клапана на місці. Металеве кільце за допомогою двох металевих опор, тримає диск, який відкривається і закривається під час виконання серця своїй насосної функції (рис.3.5). Сам диск такого клапана зазвичай робиться з надзвичайно твердого вуглецевого матеріалу (піролітичний вуглець), для того щоб клапан міг працювати без зношування протягом багатьох років.

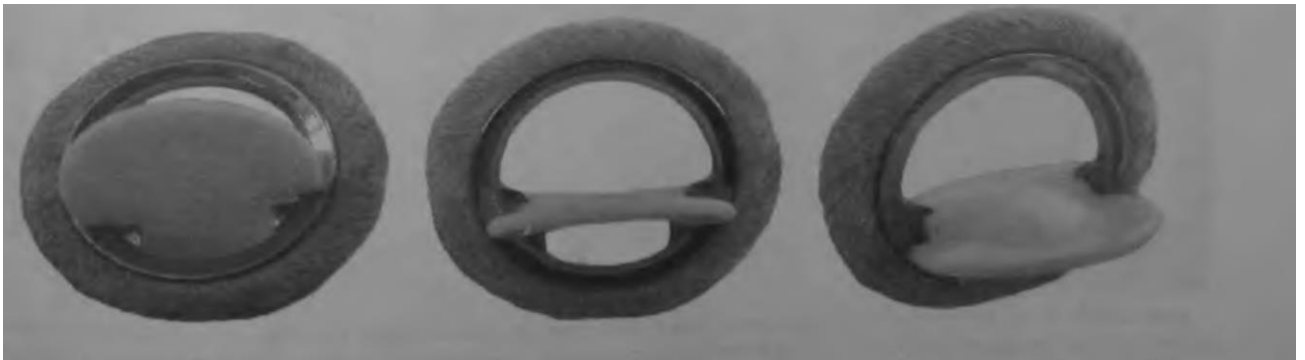


Рис. 3.5 Дисковий клапан

У деяких моделях механічних клапанів серця диск розділений на дві частини, які відкриваються і закриваються як двері. Двостулковий клапан, складається з двох півколових клапанів, які обертаються навколо розпірки прикріпленою до основи клапана. Двостулкові клапани схильні до наявності зворотного струму крові (регургітації) і тому вони не можуть вважатися ідеальними. Однак двостулкові клапани забезпечують більш природний потік крові, порівняно з кульковими або дисковими клапанами.

Основні вимоги до біоматеріалів для виготовлення штучних клапанів серця:

✓ збереження механічних властивостей протягом тривалого часу: міцність, гнучкість, довговічність, гладкість поверхні;

- ✓ біосумісність: відсутність кальцифікації запальної, антигенної, імуногенної та алергічної відповіді ;
- ✓ гемосумісність: відсутність тромбозів і тромбоемболічних ускладнень, гемолізу, денатурації білків;
- ✓ хімічна інертність;
- ✓ корозійна стійкість;
- ✓ рентгеноконтрастність.

Додаткові вимоги до матеріалів, з яких виготовляють замикаючі елементи штучних клапанів серця:

- матеріали з яких виготовляють замикаючі елементи штучних клапанів серця повинні мати питому вагу, близьку до питомої ваги крові;
- гладку поверхню, що сприяє зниженню утворення на ній турбулентних потоків крові;
- матеріали не повинні викликати відкладення фібрину на своїй поверхні і не проростати сполучною тканиною.

Матеріали, що використовуються для пришивної манжета, призначені для фіксації клапана до навколишніх тканин, повинні добре проростати сполучною тканиною, щоб забезпечити надійний і тривалий зв'язок протеза з тканинами організму.

Біоматеріали які застосовують для виготовлення протезів клапанів серця поділяються на:

- ✓ *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.

Біологічні клапани - це клапани, які створюються з тваринних тканин, наприклад, з тканини клапанів серця свині. Ксенотрансплантати клапанів серця виготовляють з тканин домашніх тварин (свині і великої рогатої худоби), які для зниження імунологічних реакцій фіксують матеріалами типу глутарового альдегіду. Ксенотрансплантати біологічних клапанів можуть бути представлені цілими клапанними системами, або містити тільки одинарні стулки клапанів тварин, які фіксують до метавого кільця. Клапани можуть бути сформовані з тканин свинячого перикарда. Ксенотрансплантатна тканина може піддаватися кальцифікації і більш схильна до механічних пошкоджень, тому термін їх служби значно коротший, ніж механічних протезів.

3.4 Біоматеріали для хірургічного шва

Шовні матеріали, або матеріали для хірургічного шва застосовують при оперативному втручанні для зшивання різних тканин. Рідко хірургічна операція проводиться без накладення швів. В якості шовного матеріалу використовують шовк, кетгут, синтетичні нитки, металеві дужки, металевий дріт, кінський волос, нитки з оленьчих сухожилів та інші. Така різноманітність матеріалів пояснюється відмінностями властивостей зшиваючих тканин і термінів їх зрощення. Це вимагає матеріалів різної механічної міцності. Найбільш часто для швів використовують хірургічний шовк і кетгут, які служать основним шовним матеріалом в хірургічній практиці. Решта матеріали, перелічені вище, застосовують лише в особливих випадках (рис.3.6).

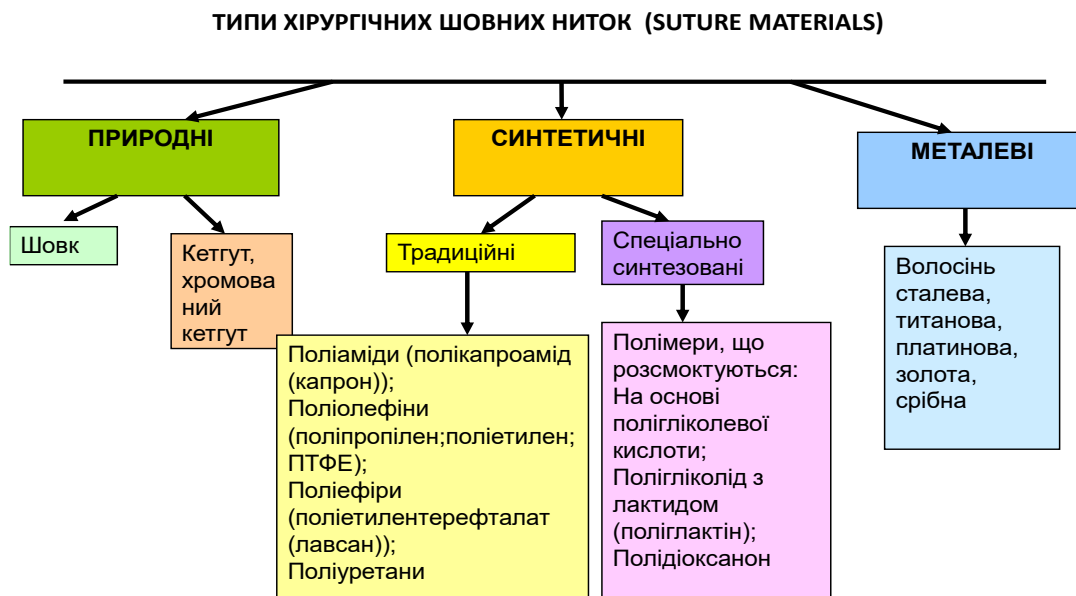


Рис. 3.6 Типи хірургічних шовних ниток

Хірургічні шовні нитки розділяються як і інші біоматеріали на нитки на металевій, природній і синтетичній основі і залежно від галузі застосування мають різні діаметри.

До натуральних (природних) матеріалів, що розсмоктуються відносять *кетгут простий*, *кетгут хромований* оброблений спеціальним способом солями хрому для збільшення терміну розсмоктування всі інші матеріали не розсмоктуються. Кетгут широко застосовують для зшивання внутрішніх органів і тканин, що пояснюється його здатністю розсмоктуватися в організмі через 2-4 тижні залежно від товщини нитки.

Шовк хірургічний має високу міцність і стійкість, внаслідок чого є найбільш часто вживаним шовним матеріалом, що не розсмоктується.

До шовних матеріалів що не розсмоктуються відносяться вітчизняний капрон (кручений поліамід), плетені поліамід, монофіламентні поліаміди, лавсан, Дакрон (плетені поліестер), шовк, сталь, монофіламентний поліпропілен.

В останні роки значна увага приділяється пошуку матеріалу для створення біорезорбних хірургічних ниток. Біорезорбний шовний хірургічний матеріал повинен надійно утримувати операційні шви і мати достатню еластичність, поступово резорбуватися зі швидкістю адекватній швидкості відновлення тканин. Продукти деструкції матеріалу повинні легко виводитись із зони імплантації, бути абсолютно нешкідливими для організму і не викликати негативних реакцій як з боку оточуючих тканин, так і організму в цілому.

Синтетичні шовні матеріали що розсмоктується: *полігліколідна нитка* на основі модифікованого полігліколід лактида має високу міцність і гнучкість, *дексон*, як синтетичний сополімер гліколевої кислоти, *полісорб*.

Властивості шовного матеріалу:

- ✓ висока міцність на розрив в вузлі;
- ✓ атравматичність - виражається в тому, що поверхня нитки повинна бути гладкою і рівномірною, щоб не травмувати додатково тканини при проходженні через канал проколу;
- ✓ нитка повинна мати якомога меншу масу, оскільки чим менша маса імплантованого чужорідного тіла, тим менша реакція тканин організму і тим швидше відбудеться загоєння рани з рівним і малопомітним рубцем;
- ✓ шовна нитка повинна в'язатися в хірургічні вузли простої конфігурації, при цьому міцність на розрив у вузлі повинна бути максимально наближена до розривної міцності нитки;
- ✓ резистентність до інфекції - відсутність «гнійного ефекту», тобто не переносити інфекцію з одного кінця рани в іншій;
- ✓ стійкою до впливу біологічного середовища організму. Шовна нитка не змінює своїх хімічних і фізико - механічних властивостей під дією біологічного середовища;
- ✓ біосумісність шовної нитки з тканинами організму;

✓ стійкою до стерилізації. Стійкість до стерилізації означає максимальне збереження властивостей нитки після стерилізації.

Традиційний шовний матеріал, виявляється неспроможним для з'єднання тканин при операціях на паренхіматозних органах, схильних до кровотечі (наприклад, печінці, селезінці, підшлунковій залозі, нирках, легенях, надниркових). Хірургів давно приваблювала можливість використання тканинного клею замість швів або як додаток до них, для досягнення герметизації з'єднань, меншої травматизації прилеглих тканин, зупинки паренхіматозної кровотечі.

Медичні клеї забезпечують безшовне з'єднання тканин живого організму. Міцність склеювання поверхні визначається адгезією клею до поверхні.

Тканинні клеї можна умовно розділити на дві категорії: *біологічні та синтетичні*. Найбільшого поширення серед біологічних тканинних клеїв отримали композиції з використанням фібрину. Фібринові клеї застосовуються в порожнинних операціях, однак застосування їх обмежене по ряду причин. По-перше шви склеєні фібриновими клеями, не витримують великої напруги. По-друге, до їх складу входить біологічний матеріал, що пов'язано з потенційною можливістю вірусного зараження. Нарешті, вони дуже дорогі у виготовленні.

Першими і найбільш поширеними до теперішнього часу синтетичними клеями є ціаноакрилат. Основу таких клеїв складають ефіри ціаноакрілової кислоти. Вони відрізняються високою реакційною здатністю і швидко полімеризуються на повітрі. Наприклад «Ціакрін» полімеризується у вологому середовищі за 1...4 хв. Він застосовується для склеювання тканинних поверхонь печінки, нирок і залоз внутрішніх секретії, які практично не піддаються зшивання. Позитивний результат досягається при склеюванні кровоносних судин.

Недоліки ціаноакрилатних клеїв

- гідрофобність композиції і необхідність висушування перед застосуванням клею поверхні тканин (у ряді випадків - агресивними осушувачами);

- загальна та місцева гістотоксичність, що призводить до серйозних ускладнень;

- екзотермічні ефекти, що супроводжують полімеризацію клею порушують локальний тепловий баланс і можуть призвести до опіку тканин, некротичним явищам, посиленню спайкового процесу і запально інфільтративних змін в оточуючих оперований орган тканинах;

- наявність в клейовій композиції для забезпечення еластичних властивостей полімеризуючої плівки, пластифікаторів типу дибутилфталата, що відрізняється токсичними властивостями;

- надмірно висока швидкість затвердіння клейової плівки в результаті, слабке зчеплення з тканинами, можливість у зв'язку з цим відторгнення клейової плівки в ранній термін після операції з відновленням кровотечі або порушенням герметичності рани;

- недостатня еластичність полімеризованої плівки, що порушує функціональну активність рухомих органів;

- тривалі (до 1,5 років) строки біодеградації клейових композицій;

Медичний клей «Сульфакрилат» є останнім поколінням клеїв на основі альфа ціанакрилату. При його створенні були враховані всі ті недоліки, які були притаманні більш раннім аналогам, а саме сильний токсичний вплив на тканини, утворення крихкої не еластичної плівки після полімеризації, високої швидкості затвердіння, погане забезпечення механічної міцності і герметичності.

Клей унікальний, оскільки володіє місцевою бактерицидною дією відносно збудників хірургічних інфекцій: кишкової палички, золотистого стафілокока. Ця властивість «Сульфакрилата» дозволяє виконувати

оперативні втручання в інфікованій тканині, або попереджати розвиток післяопераційних гнійно- септичних ускладнень.

3.5 Полімери медичного призначення для розділу і дифузії речовин.

Полімери медичного призначення широко використовуються в штучних системах, що імітують функції клітинних мембран людини, для поділу і дифузії: кисню і вуглекислого газу, водяної пари, поживних речовин, метаболітів та інших речовин.

Будь-який живий організм з різних газових і рідких сумішей вміє вибрати потрібний компонент і отримати його в чистому вигляді. Природа винайшла свій інструмент, здатний розділяти атоми і молекули за відмінностями в масі, розмірі, хімічних і фізичних властивостях. Інструмент цей називається напівпроникна мембрана. Назва виникла з властивостей мембрани вибірково пропускати одну речовину і затримувати іншу.

Людина являє собою живий мембранний апарат, площа мембран в якому обчислюється гектарами. Клітинні оболонки, слизові та шкіра - це все напівпроникні мембрани. Коли вони виходять з ладу - людина хворіє. Тоді на допомогу йому приходять штучні апарати, створені інженерами мембранною технології: штучна нирка (гемодіаліз), штучна печінка (мембранний плазмаферез), штучна легеня.

Мембрани для діалізу

В даний час гемодіалізних мембран багато. Для практичної роботи важливо знати гідравлічну проникність мембрани, так як нею обумовлений коефіцієнт ультрафільтрації гемодіалізатора. За даним параметром мембрани поділяють на:

- мембрани з нормальною проникністю (low - flux);
- мембрани з високою проникністю (high - flux).

Крім того мембрани для гемодіалізу можна класифікувати за матеріалом, з якого виготовлені мембрани. За цією класифікацією мембрани, застосовувані в гемодіалізі, можна розділити на два класи:

- мембрани на основі целюлози;
- синтетичні мембрани.

Мембрани на основі целюлози - найчастіше гомогенні, до них відносяться ацетат целюлоза, купрофан, гемофан;

синтетичні мембрани-гетерогенні існує підложка і селективний шар, матеріали які використовують: поліакрилонітрил, полісульфон, полікарбонат, поліметилметакрилат.

Вимоги до діалізних мембран:

✓ мембрани для гемодіалізу повинні забезпечувати високий кліренс (тобто високий ступінь очищення) і високу проникність, це дозволить знизити тривалість сеансу гемодіалізу і підвищити якість очищення;

- ✓ динамічна міцність;
- ✓ біосумісність.

Характеристика діалізних мембран по здатності активувати запальні реакції організму. Деякі діалізні мембрани викликають активацію елементів імунної системи, що активують запальні реакції, або беруть участь у продукції білків гострої фази.

Запальні реакції проявляються:

- активацією комплементу;
- підвищенням окислювального метаболізму фагоцитів;
- агрегацією лейкоцитів, або адгезією на діалізної мембрані;
- продукцією, транскрипцією і експресією рецепторів цитокінів;
- дегрануляцією нейтрофілів і активацією інших клітинних систем крім гранулоцитів або моноцитів, наприклад, тромбоцитів натуральних клітин-кілерів і лімфоцитів.

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 ця відповідь не настільки виражений. Не всі целюлозні мембрани індукують однаково виражену активацію комплементу або запальну відповідь, так само як не всі синтетичні мембрани проявляють інертність по відношенню до системи комплементу і запалення. Навіть так звані біосумісні мембрани в незначній мірі в порівнянні з целюлозними здатні активувати комплемент можуть викликати певну діалізну лейкопенію або запальні реакції.

Відмінності між мембранами щодо їх здатності до індукції запальної відповіді не завжди є наслідком відмінностей у ступені стимуляції, але можуть бути проявом наявності або відсутності у мембран здатності до виведення або адсорбції запальних агентів. Мембрани з целюлози є більш потужним активатором комплементу, ніж мембрани з немодифікованої целюлози. Деякі мембрани з низькою здатністю до активації комплементу адсорбують компоненти цитокінової системи. Прикладом тому - адсорбція ІЛ-1, 6, 8, ФНП альфа на мембранах з поліметилметакрилату і полісульфону.

3.6 Матеріали для клітинних технологій та тканинної інженерії

Аналіз робіт в області трансплантології і штучних органів, що з'явилися до кінця ХХ - початку ХХІ ст., дає підставу говорити про виникновении принципово нового підходу до відновлення функцій пошкоджених тканин і життєво важливих органів - *клітинної і тканинної інженерії*. Останні досягнення в галузі молекулярної і клітинної біології відкрили широкі перспективи для створення принципово нових і ефективних біомедичних технологій, за допомогою яких стає можливим вирішення багатьох проблем відновлення пошкоджених тканин, органів і лікування ряду важких захворювань людини метаболічного ряду (біоштучні печінку, нирки,

підшлункова залоза). Мета таких технологій полягає в тому, щоб використовувати власні клітини пацієнта, або імунотолерантні «універсальне» джерело клітин для вирощування тканин, органів з метою заміни *in vitro* (тканинна інженерія, інжиніринг тканин) з подальшою трансплантацією пацієнтові. В інших варіантах клітини, отримані за допомогою інжинірингу тканин, можуть бути імплантовані в організм пацієнта, де вони будуть стимулювати регенерацію пошкоджених тканин і органів. Однак для розвитку і вдосконалення методів реконструктивної медицини на базі 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. Метою тканинної інженерії є конструювання поза організмом живих функціональних компонентів, які можуть бути використані для регенерації пошкоджених тканин, або органів. 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 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.

Найбільш відповідальним етапом використання культивованих клітин є трансплантація їх в зону пошкодження і залежить, яка частина клітин потрапить в зону дефекту, чи культивовані клітини адгезуються на носії, збережуть активний функціональний стан. 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.

Проблема, що стоїть перед тканинною інженерією, полягає в тому, щоб оптимізувати виділення, розмноження і диференціювання клітин, сконструювати каркаси (матрикс), що сприяє підтримці і координації зростання тривимірних тканин в лабораторії. Одна з ідеальних стратегій тканинної інженерії полягає в заборі стовбурових клітин у пацієнта, подальшому розмноженні їх в клітинній культурі і висіванні клітин на матрикс. Стовбурові клітини дають початок різним типам спеціалізованим клітинам в результаті диференціювання, під впливом впливати біологічних стимулів. Матрикс (каркаси) діють, як шаблон і стимул для розмноження і диференціювання стовбурових клітин в спеціалізовані клітини, які генерують специфічну нову тканину.

3.6.1 Біоматеріали для клітинних матриксів

Актуальним залишається питання створення ідеальних матриксів, що задовільняли б усім необхідним вимогам стосовно властивостей культивування клітин.

Основні вимоги щодо конструювання матриксу:

- матрикс як каркас майбутніх тканин повинен мати структуру, що діятиме в якості шаблону чи матриці для стимулювання зростання тканини в трьохвимірній структурі у заданій формі;
- матрикс має бути мережею з'єднаних одна з одною великих пор (макропор) діаметром понад 100 мкм, щоб структурні елементи тканини заповнювали її у трьох вимірах. Така взаємопов'язана мережа пор необхідна з метою забезпечення клітинам здатності мігрувати матриксом і сприяти зростанню тканини. В умовах зростання тканин мережа пор має забезпечувати доставку компонентів середовища до всіх клітин, постачаючи

їм необхідні живильні речовини. Після імплантації тканинно-інженерної конструкція (матрикс+клітини), матеріал матриксу формує систему взаємопоєднаних пор. Це необхідно для того, щоб у всьому об'ємі матриксу циркулювали кров і тканинна рідина (з метою забезпечення клітин і тканин живильними речовинами). Ідеальні матрикси мають стимулювати зростання кровоносних судин (ангіогенез) усередині мережі пор. Мінімальний діаметр пор для ангіогенезу та остеобластів (інжиніринг кісткової тканини) складає порядку 100 мкм;

➤ для створення оптимального матриксу, окрім необхідної конфігурації та пористості, необхідно забезпечити відповідну структуру та властивість поверхні. Для забезпечення проліферації клітин, необхідно, щоб клітини приєднувалися до субстрату. На проліферативну активність клітин впливають поверхнева текстура матеріалу матриксу;

➤ необхідною властивістю ідеальних матриксів є здатність до біоруйнування. Продукти руйнування (розпаду) матеріалу матриксу мають бути нетоксичними й виводитися з організму. Швидкість біодеградації матеріалу матриксу повинна відповідати швидкості утворенню нової тканини у місці дефекту;

➤ ідеальні каркаси мають стимулювати клітини тканини до саморегенерації, оскільки вони повинні функціонувати в якості систем доставки і контрольованого виходу активуючих клітини речовин. В матеріал матриксу можна включати біологічно активні сполуки, фактори росту клітин та лікарські препарати;

➤ механічні властивості матеріалу матриксу мають відповідати механічним властивостям тканини яку вони реконструюють. Структура й міцність матеріалу, що піддається біодеградації повинна зберігатися певний термін в залежності від регенеративних властивостей тканини, що замінюється.

Біологічна сумісність матриксів для створення тканинно-інженерних конструкцій:

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

Всі необхідні властивості матеріалу матриксу визначаються властивостями вихідного матеріалу та технологією переробки. 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 матриксів

Матеріали для матриксу можуть бути одержані з біологічних тканин шляхом видалення клітинних компонентів із збереженням тривимірної структури. Для виготовлення матриксів використовують біостабільні й біодеградувальні матеріали як неорганічної, так і органічної природи: метали/сплави, полімери, кераміку, ГАП, композитні матеріали, корали, колаген, желатин, еластин, фібронектин, альгінат, хітозан. Актуальним є формування матриксів із біодеградувальних полімерів. Імплантований матрикс із біодеградувального матеріалу з функціонуючими клітинами діє як тимчасовий каркас, що сприяє формуванню зрілої тканини.

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.

Застосування таких біоконструкцій, додатково навантажених лікарськими препаратами (антибіотиками, гормонами, вітамінами, білковими факторами і ін.), є революційним напрямом в реконструктивній хірургії, трансплантології і має величезні перспективи. Для біодеградіруємих матриксів найбільш важлива властивість - регульований час біодеградації. Матрикс повинен деградувати на біологічно безпечні з'єднання зі швидкістю зростання нової функціонуючої тканини і повністю замінитися тканиною того чи іншого органу. Матрикс можна розділити на дві категорії: імплантати і екстракорпоральні системи. Імплантовані матрикси поділяють на закриті і відкриті системи. Основним елементом закритого матриксу є мікропориста напівпроникна мембрана, що обмежує взаємодію імплантованих з внутрішнім середовищем організму «господаря».

Відкриті системи служать субстратом для формування тканин з клітинного матеріалу *in vitro*, а після імплантації нова тканина структурно інтегрує з тканинами «господаря». Аутотрансплантація дозволяє уникнути труднощів, пов'язаних з імуногенними реакціями і відторгненням, а також допускає інтеграцію імплантату з тканиною пацієнта. Головні особливості «відкритих» матриксів - пористість і здатність пороутворення при контакті з біологічними середовищами; контрольований час біорезорбції в організмі з поступовим заміщенням новою тканиною в місці дефекту. Відкриті матрикси отримують у вигляді двомірних плівок, мембран, а також тривимірних структур у вигляді пористих губок, гелів, щільних і пористих об'ємних конструкцій.

Двомірні матрикси (2D). До матриксу такого типу відносяться мембрани, плівки та сітки; це найбільш простий тип відкритих систем. Плоска поверхня плівок найкращий субстрат для культивування клітинних культур *in vitro*.

Об'ємні матрикси (3D) являють собою більш складні системи у вигляді губок, гелів, об'ємних конструкцій. При конструюванні матриксів у вигляді гелів необхідно контролювати ряд параметрів з метою надання матриксу властивостей, необхідних для успішного вирощування клітин. В ході утворення гелю слід контролювати параметри процесу для забезпечення необхідної цілісності і міцності гелю, біосумісності, необхідних адгезійних характеристик по відношенню до клітин, заданих швидкостей біорозпаду, відповідних дифузійних характеристик.

Загальні властивості гідрогелів

Спільною особливістю гідрогелів є здатність до желатинізації це дозволяє клітинам, субстратам і метаболітам переміщатися в такій системі і формувати з неї задану конфігурацію. Особливістю застосування гідрогелю в тканинній інженерії в якості матриксу (каркаса клітин) є необхідність виконання об'ємно зберігаючої функції. Крім цього, може виникнути необхідність, щоб каркаси передавали механічні стимули клітинам в міру необхідності для їх диференціювання і подальшого зростання тканин.

Властивості гідрогелів, пов'язані з транспортуванням речовин і клітин, дуже важливо для тканинної інженерії, оскільки вони повинні забезпечувати відповідне транспортування поживних речовин, відведення метаболітів, газів по тканинним каркасів. Дифузія поживних речовин всередину матриксу, а продуктів обміну - назовні, залежить як від властивостей матеріалу матриксу, так і від типу і властивостей транспортованих молекул. Пористість структури гелю залежить від властивостей використовуваних матеріалів і від умов желатинізації. На процеси дифузії речовин і клітин може також позначатися

заряд або інші взаємодії між ланцюгами полімеру і дифундуючими молекулами.

Гідрогелі повинні бути біосумісними по відношенню до клітин, а також тканин, куди згодом вони будуть імплантовані. Для того щоб усередині гідрогелевих каркасів з проліферуючих клітин формувалися тканини, гідрогель повинен;

- сприяти міграції клітин в об'ємі матриксу;
- адгезивним властивостям, їх прикріпленню;
- поділу та диференціювання.

Гідрогелі, утворені з природних білків (наприклад, колагену), можуть сприяти клітинному прикріпленню і поділу клітин. Гіалуронова кислота також забезпечує реалізацію багатьох клітинних функцій. Однак багато гідрогелів не мають клітинних рецепторів і за своєю природою є гідрофобними в результаті цього прикріплення клітин до гідрогелю утруднено. Відсутність розпізнавання і зв'язування з клітинними рецепторами було подолано шляхом модифікації полімерів, зокрема таких, як альгінат і поліетиленгліколь, прищепленням різних пептидів і білків з адгезивними властивостями.

Гідрогелі використовують в якості матриксів функціонуючих клітин і для росту тканин з метою розробки широкого діапазону тканин, включаючи хрящі, кістки, печінку, нейрони, м'язи і жирову тканину. В цілому гідрогелі не володіють механічними властивостями тканин наприклад кісткової, як правило, використовуються в інжинірингу м'яких тканин, де не передбачається навантаження. Серед інших напрямків застосування гідрогелю - використання колагену для інжинірингу кровоносних судин, як матриксу для шванновських клітин при пересадці нервів, фібробластів для формування шкірних лоскутів.

Контрольні запитання

1. Полімери, що використовують в серцево-судинній хірургії, специфічні вимоги до них.
2. Застосування полімерів в травматології, ортопедії та офтальмології.
3. Основні вимоги біосумісності діалізних мембран.
4. Характеристика мембран на основі целюлози.
5. Характеристика діалізних мембран з синтетичного матеріалу.
6. Назвіть біоматеріали, що застосовують для виготовлення штучних клапанів серця.
7. Основні вимоги біосумісності біоматеріалів, що застосовують для виготовлення штучних клапанів серця.
8. Які матеріали використовують для реконструкції систем кровообігу?
9. Матеріали для реконструкції м'яких тканин і внутрішніх органів.
10. Які матеріали використовують для тканинної інженерії?

СПИСОК ВИКОРАСТОНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Біосумісні матеріали для медичних виробів: навч. посіб. / І. В. Уварова, В. Б. Максименко. - Київ Видавництво КІМ – 2013 – 231 С.
2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М.: ИЦ ВНИИ геосистем, 1999. – 368 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. Канюков В.Н., Стрекаловская А.Д., Килькинов В.Н., Базарова Н.В. Материалы для современной медицины: Учебное пособие.- Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. -113 с.
7. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии: уч. пособие Сибирского федерального университета. – Красноярск: ИПК СФУ, 2009. – 262 с.
8. 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 данні (1 файл: 6,19 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. – 147 с.
9. Мельник О.С., Якименко Ю. Біомедичні матеріали: Навч. посібник. – К.: НТУУ «КПІ», 2000.-228 с.
10. Наноматериалы: учебное пособие. Рыжанков Д.И., Левина В.В., Дзидзигури Э.Л. Изд.-во: Бином, 2008.-365 с.

11. Національний стандарт України ДСТУ 3627:2005. Вироби медичні. Розроблення і ставлення на виробництво. Основні положення. – Київ. – 2005
12. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение. Учеб. для мед. вузов. В.Н. Трезубов, М.З. Штейнгарт, Л.М. Мишинев: Под ред. В.Н. Трезубова. -3-е изд. испр. и доп.- Спб.: Спец. Лит. 2003.-384 с.
13. Россихин Василий Вячеславович. Биоматериаловедение : учеб. пособ. для студ. биотехнологического направления, в том числе иностранных / В.В. Россихин, 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.
14. 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.
15. 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.
16. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжириинг тканей. Москва: Техносфера, 2007.-304 с.
17. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. – М. : ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
18. International Standart ISO 10993-1. Biological evaluation of medical devices. Reproduced By Global Engineering Documents With The Permission of ISO Under Royalty Agreement.
19. 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.

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

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