

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

Берладір Х. В., Говорун Т. П., Олешко О. М.

БІОМЕДИЧНІ МАТЕРІАЛИ: ВІД ІСТОРІЇ ДО СЬОГОДЕННЯ

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2022

УДК 606:61(075)

Б 14

Рецензенти:

О. Д. Погребняк – доктор фізико-математичних наук, професор, завідувач кафедри наноелектроніки та модифікації поверхні Сумського державного університету;

В. В. Кривецький – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 13 від 23 червня 2022 року)*

Берладір Х. В.

Б 14 Біомедичні матеріали: від історії до сьогодення : навчальний посібник / Х. В. Берладір, Т. П. Говорун, О. М. Олешко. – Суми : Сумський державний університет, 2022. – 223 с.

ISBN 978-966-657-901-3

Навчальний посібник містить теоретичні відомості про біомедичні матеріали і технології, застосовувані в різних галузях медицини, залежності їх властивостей від хімічного складу, структури, способів оброблення та умов експлуатації.

Рекомендований для студентів інженерно-технічних спеціальностей закладів вищої освіти III–IV рівнів акредитації.

УДК 606:61(075)

© Сумський державний університет, 2022

© Берладір Х. В., Говорун Т. П.,

Олешко О. М., 2022

ISBN 978-966-657-901-3

ЗМІСТ

	С.
Передмова.....	6
Вступ.....	9
Розділ 1 Біоматеріалознавство: загальні поняття й визначення, важливість та актуальність розвитку.....	17
1.1 Актуальність розроблення біоматеріалів для медицини.....	17
1.2 Загальні поняття та визначення.....	23
1.3 Система контролю якості медичних виробів.....	27
Питання для самоконтролю.....	33
Список літератури.....	34
Розділ 2 Історія розвитку біоматеріалів.....	37
2.1 Передісторія біоматеріалів.....	38
2.1.1 «Біоматеріали» перед цивілізацією.....	38
2.1.2 Зубні імплантати в ранніх цивілізаціях.....	38
2.1.3 Шви тисячі років тому.....	39
2.1.4 Штучні серця та перфузія органів.....	40
2.1.5 Контактні лінзи.....	42
2.1.6 Основні поняття біосумісності того часу...	51
2.1.7 Розвиток пластмаси.....	52
2.2 Епоха «героя-хірурга».....	53
2.2.1 Інтраокулярні лінзи.....	55
2.2.2 Протези стегна та коліна.....	57
2.2.3 Зубні імплантати.....	59
2.2.4 Штучна нирка.....	61
2.2.5 Штучне серце.....	63
2.2.6 Грудні імплантати.....	65
2.2.7 Судинні трансплантати.....	67
2.2.8 Стенти.....	68
2.2.9 Кардіостимулятори.....	69
2.2.10 Клапани серця.....	71

2.2.11 Доставлення ліків і контрольоване випускання.....	73
2.3 Розроблені нові біоматеріали та інженерні пристрої.....	74
2.3.1 Силікони.....	74
2.3.2 Поліуретани.....	75
2.3.3 Тефлон.....	75
2.3.4 Гідрогелі.....	76
2.3.5 Поліетиленгліколь.....	77
2.3.6 Полімолочно-гліколева кислота.....	78
2.3.7 Гідроксіапатит.....	79
2.3.8 Титан.....	79
2.3.9 Біоскло.....	80
2.4 Сучасна епоха.....	81
Питання для самоконтролю.....	82
Список літератури.....	84
Розділ 3 Сучасні біоматеріали.....	88
3.1 Класифікація матеріалів біомедичного призначення.....	88
3.2 Вимоги, поставлені до матеріалів біомедичного призначення.....	93
3.3 Металеві матеріали.....	98
3.3.1 Нержавіюча сталь.....	103
3.3.2 Сплави на основі кобальту.....	111
3.3.3 Титан і сплави на його основі.....	126
3.4 Неметалеві матеріали.....	132
3.4.1 Полімери.....	132
3.4.1.1 Класифікація полімерів.....	134
3.4.1.2 Властивості полімерів.....	139
3.4.1.3 Полімери для медичного застосування.....	147
3.4.2 Кераміка.....	169
3.4.2.1 Характеристика, структура та властивості гідроксіапатиту.....	172

3.4.2.2 Кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту.....	177
3.4.2.3 Біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію.....	179
3.4.2.4 Методи осадження кальційфосфатних покриттів.	179
3.4.3 Графен.....	189
3.4.3.1 Структура і властивості графену....	189
3.4.3.2 Похідні графену та їх властивості...	191
3.4.3.3 Застосування графену в медицині...	200
3.4.3.4 Проблеми розвитку графену та його похідних як біомедичних матеріалів.....	209
Питання для самоконтролю.....	211
Список літератури.....	216

ПЕРЕДМОВА

Основною рисою третього тисячоліття є прагнення до підвищення якості та тривалості людського життя. Істотну роль у досягненні цього відіграють успіхи в розробленні та використанні нових біоматеріалів, тобто матеріалів, застосовуваних у медицині для підтримання життєдіяльності й нормального функціонування організму. За останні 50 років використано понад 40 різних матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, відновлення та заміни різних частин людського тіла, враховуючи шкірні покриви, м'язову тканину, кровоносні судини, нервові волокна, кісткову тканину тощо.

Актуальність та необхідність розроблення нових біоматеріалів обумовлена існуючим високим попитом на полімерні матеріали для різних сфер діяльності, насамперед біомедицині.

Розроблення нових матеріалів медичного призначення, необхідних для контакту живого організму із середовищем, є завданням високої складності. Особливо затребувані спеціалізовані біосумісні матеріали для нового напрямку медичного матеріалознавства, сформованого в останні роки – клітинної та тканинної інженерії, пов'язаного з реконструктивною хірургією й розробленням біоштучних органів. Ці дослідження реалізуються на стику хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної та клітинної біології й медицини і містять комплекс взаємозв'язаних фундаментальних завдань.

У результаті стрімкого прогресу різних складових частин фізико-хімічної біології виник новий напрямок у науці та виробництві, що отримав назву біотехнології. Цей напрямок сформувався за останні два десятиліття років і вже

зараз набув потужного розвитку. Знання про процеси життєдіяльності, що стрімко розширюються, дозволяють не лише пристосовувати ці процеси для практичних цілей, а й керувати ними, а також створювати досить перспективні в практичному відношенні нові системи, що не існують у природі, хоча й аналогічні існуючим.

Біотехнології загалом є системою прийомів спрямованого використання процесів життєдіяльності живих організмів для отримання промисловим способом цінних продуктів. Ці технології базуються на використанні каталітичного потенціалу різних біологічних агентів та систем – мікроорганізмів, вірусів, рослинних і тваринних клітин та тканин, а також позаклітинних речовин і компонентів клітин. На цей час розроблення та освоєння біотехнології займають важливе місце в діяльності практично всіх країн.

Біотехнологічні процеси багатогранні за своїм історичним корінням і за своєю структурою, вони поєднують елементи фундаментальних наук, а також низку прикладних галузей, таких як хімічна технологія, машинобудування, економіка. Сучасні біотехнології гостро потребують науково-обґрунтованого опрацювання технології та апаратного оформлення. Тому необхідний органічний зв'язок із технічними науками: машинобудуванням, електронікою, автоматикою. Суспільні та економічні науки також важливі в розвитку екологічної біотехнології, оскільки вирішувані нею практичні завдання мають велике соціально-економічне значення для будь-якого суспільства.

Навчальний посібник призначений для вивчення та організації самостійної роботи студентів із курсу «Біомедичні матеріали та технології» напряму підготовки магістрів спеціальності 132 «Матеріалознавство».

Предметом вивчення навчальної дисципліни є

біомедичні матеріали та технології, застосовувані в різних галузях медицини, залежності їх властивостей від хімічного складу, структури, способів оброблення та умов експлуатації.

Метою навчальної дисципліни є формування знань про новітні напрямки біотехнологічної науки і практики; розроблення нових біомедичних матеріалів, методів їх модифікації і перероблення на спеціалізовані вироби біомедичного призначення; оцінювання фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей біоматеріалів та виробів із них; огляд та аналіз сучасних досягнень у біомедичних технологіях.

Після успішного вивчення навчальної дисципліни здобувач вищої освіти зможе:

- знати загальну характеристику різних біоматеріалів, їх застосування в біомедицині; основні напрямки виробництва, розроблення і модифікації нових біоматеріалів та розвитку біотехнологій;

- вміти рекомендувати відповідний біоматеріал для обраних біомедичних застосувань, аналізувати та порівнювати фізико-механічні властивості різних біоматеріалів;

- вміти орієнтуватися в сучасних напрямках і новітніх методах біотехнологій, генерувати інноваційні ідеї та застосовувати одержані знання в подальшій роботі за фахом.

Матеріал підготовлено в рамках виконання НДР «Визначення остеокондуктивних та остеоіндуктивних властивостей полімер-нано-гідроксиapatитних біодеградуючих скафолдів» (№ держреєстрації 0122U000770) та проекту «Сучасні європейські тенденції в галузі біомедичної вищої освіти: біонаноматеріали» програми ЄС Еразмус+ згідно Грантової угоди № 620717-EPP-1-2020-1-UA-EPPJMO-MODULE.

ВСТУП

Ринок біоматеріалів сегментований за типом і застосуванням. За типом ринок біоматеріалів поділяють на металеві біоматеріали, полімерні біоматеріали, кераміку та природні біоматеріали (рис. 1).

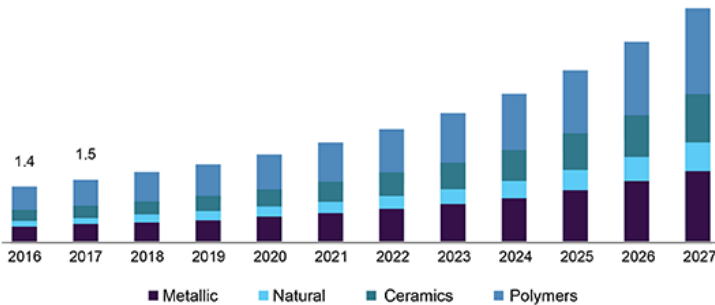


Рисунок 1 – Розмір ринку біоматеріалів у Великобританії за типом матеріалу 2016–2027 рр. (млрд дол. США) [www.grandviewresearch.com]

Металеві біоматеріали – нержавіюча сталь, титан і титанові сплави, кобальто-хромові сплави, золото, срібло та магній.

Полімерні біоматеріали – поліетилен, поліестер, поліметилметакрилат, полівінілхлорид, силіконовий каучук, нейлон, поліефіретеркетон та ін.

Кераміка – фосфат кальцію, цирконій, оксид алюмінію, сульфат кальцію, вуглець і скло.

Природні біоматеріали – гіалуронова кислота, колаген, желатин, фібрин, целюлоза, хітин, альгірати та шовк.

Ринок біоматеріалів сегментований на основі застосування на серцево-судинну, ортопедичну, пластичну

хірургію, офтальмологію, стоматологію, загоєння ран, тканинну інженерію, неврологічну / центральну нервову систему та інші програми (рис. 2).

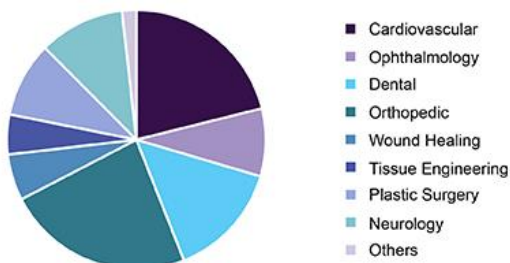


Рисунок 2 – Частка світового ринку біоматеріалів за сферами застосування, 2019 (%)
[www.grandviewresearch.com]

Серцево-судинний сегмент поділений на катетери, стенти, імплантовані серцеві дефібрилятори, кардіостимулятори, датчики, клапани серця, судинні трансплантати, провідники та ін.

Ортопедичний сегмент передбачає заміну суглобів, фіксацію біорозсмоктуваної тканини, хребта, пристрої для фіксації переломів та синтетичні кісткові трансплантати.

Заміна суглоба поділена на заміну колінного суглоба, кульшового суглоба, плеча та ін.

Біорезорбувальна фіксація тканин була додатково поділена на шовні анкери, інтерференційні гвинти, фіксатори для відновлення меніска та сітки.

Хребетний сегмент також поділений на операції зі зрощення хребта, мінімально інвазивні операції зі зрощення хребта, операції зі збереження руху та динамічної стабілізації.

Операції зі збереження руху та динамічної стабілізації поділені на стрижневі системи на ніжках, міжкостисті спейсери та штучні диски.

Пристрої для фіксації переломів – кісткові пластини, гвинти, штифти, стрижні та дроти.

Сегмент офтальмології був далі сегментований на контактні лінзи, інтраокулярні лінзи, функціональні заміни очних тканин, синтетичні рогівки та інші.

Стоматологічний сегмент поділений на зубні імплантати, зубні кісткові трансплантати та замітники, зубні мембрани та регенерацію тканин.

Сегмент пластичної хірургії – філери м'яких тканин та черепно-лицьова хірургія.

Сегмент загоєння ран також поділений на пристрої для закриття ран (шви та скоби), хірургічні гемостати, внутрішні тканинні герметики, адгезійні бар'єри та грижові сітки.

Сегмент тканинної інженерії далі сегментований на каркаси для регенеративної медицини, наноматеріали для біосенсорів і пошиття неорганічних наночастинок.

Сегмент застосування неврологічної / центральної нервової системи поділений на системи шунтування, кортикальні нейронні протези, гідрогелеві каркаси для відновлення ЦНС та інкапсуляцію нервових стовбурових клітин.

Інший сегмент передбачає системи доставлення ліків, застосування в шлунково-кишковому тракті, баріатричну хірургію та застосування сечовипускання.

Прогнозується, що обсяг світового ринку біоматеріалів досягне 47,5 мільярдів доларів США до 2025 року з 35,5 мільярдів доларів США у 2020 році за сукупного середньорічного темпу зростання (CAGR) 6,0 % упродовж прогнозованого періоду (рис. 3).

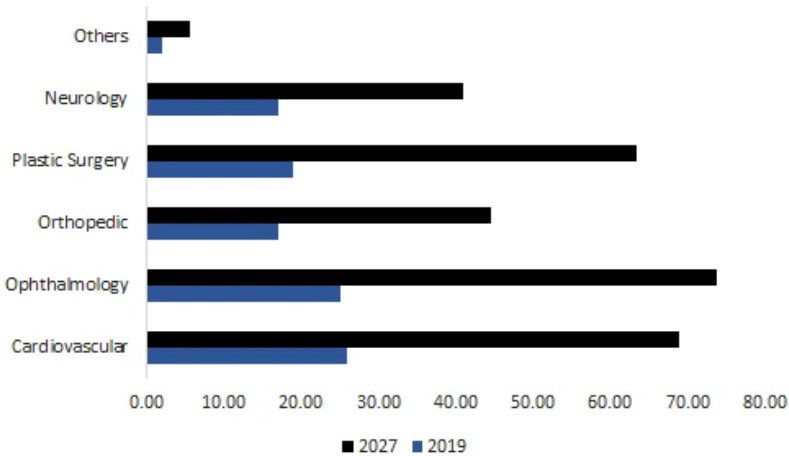


Рисунок 3 – Ринок біоматеріалів: динаміка застосування (млрд дол. США) [www.emergenresearch.com]

Зростання ринку біоматеріалів зумовлюється переважно такими факторами, як збільшення коштів та грантів державних органів у всьому світі для розроблення нових біоматеріалів, підвищення попиту на медичні імплантати, зростання серцево-судинних захворювань, збільшення досліджень у сфері регенеративної медицини. Крім того, очікується значне збільшення пластичної хірургії та загоєння ран, що стимулюватиме зростання ринку біоматеріалів найближчими роками.

Останніми роками величезну популярність набули ортопедичні імплантати з пористим покриттям і повністю або частково пористі. Це пояснюється тим, що пористі структури зменшують модуль пружності та стимулюють ріст кістки навколо імплантату. Порошкова металургія, 3D-друкування й адитивне виробництво є одними з потенційних методів виробництва пористих металевих і керамічних імплантатів.

Очікується, що зростання попиту на розумні біоматеріали, які виробляють і передають біоелектричні

сигнали, подібні до рідних тканин для точних фізіологічних функцій, також спричинить зростання ринку. П'єзоелектричні риштування – це розумні матеріали, які відіграють важливу роль у тканинній інженерії. Вони стимулюють сигнальні шляхи і, отже, покращують регенерацію тканин на ураженій ділянці.

Сегмент полімерної продукції домінував на ринку з погляду доходу в 2019 році і, як очікується, продовжить лідирувати впродовж прогнозованого періоду завдяки широкому спектру застосування продукції. Очікується, що широка доступність біополімерів і сучасних полімерів для біорозсмоктувальної фіксації тканин та інших ортопедичних застосувань також прискорить отримання прибутку в сегменті.

Полімерні біоматеріали є одним із наріжних каменів тканинної інженерії. Постійний розвиток технологій, таких як мікровиробництво, модифікація поверхні, доставлення ліків, нанотехнології та високопродуктивний скринінг, відіграє невід'ємну роль у розширенні використання полімерних матеріалів у галузі тканинної інженерії.

Очікується, що природні біоматеріали будуть «свідками» прибуткових темпів зростання впродовж прогнозованого періоду завдяки різноманітним перевагам продукту над синтетичними біоматеріалами з погляду біологічного розкладання, біосумісності та ремодельовання. Завдяки цим перевагам їх здебільшого використовують для заміни чи відновлення структури та функції пошкоджених органів або тканин.

Розмір світового ринку біоматеріалів обумовлений факторами, зокрема збільшенням населення літнього віку, сприйнятливим до захворювань, таких як серцево-судинних, стоматологічних, ортопедичних та неврологічних. Біоматеріали широко використовують під час операцій із заміни кульшового та колінного суглобів.

Високий попит на імплантовані пристрої, які широко використовують за хронічних дегенеративних захворювань, таких як ортопедичних та серцево-судинних, прискорив зростання ринку.

Сегмент ортопедичних додатків домінував на ринку біоматеріалів, зважаючи на отримання доходів у 2019 році. Зростання використання металевих біоматеріалів в ортопедичних операціях через їх високу несучу здатність є одним із факторів, що стимулюють зростання сегмента. Крім того, очікується, що постійне розроблення щодо впровадження передових ортопедичних імплантатів ринковими постачальниками також буде стимулювати прибуток.

Очікується, що застосування пластичної хірургії буде зростати значними темпами в найближчі роки через збільшення кількості косметичних процедур і збільшення використання біоматеріалів у цих операціях. Згідно з публікацією Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії за 2019 рік у США в 2018 році було виконано близько 4,3 мільйона косметичних процедур, що позитивно вплинуло на зростання сегмента.

Технологічний прогрес у медичних технологіях, такий як розроблення розумних біоматеріалів та покращання інфраструктури охорони здоров'я, стимулює зростання ринку. Урядові та приватні ініціативи підвищили обізнаність щодо застосування біоматеріалів та збільшили частоту неврологічних розладів, таким чином стимулюючи зростання ринку в усьому світі.

Проте висока вартість, пов'язана з виробництвом біоматеріалів, абразивне зношування імплантованих виробів, а також проблеми з біосумісністю продукції гальмують зростання ринку.

Різні типи біоматеріалів, такі як біоінертні, біологічно активні, біоабсорбувальні тощо, були

розроблені для особливих цілей у різних застосуваннях. Наприклад, біоінертні біоматеріали розробляють так, щоб вони були інертними або неактивними під час введення в організм. Мета полягає в тому, щоб запобігти згортанню крові в судинній хірургії. Розроблення кожного унікального типу біоматеріалу сприяло розширенню сфери застосування і більшенню прибутку на ринку. Останнім часом був винайдений широкий спектр біоматеріалів, таких як металеві, керамічні полімерні та природні. Кожен із цих типів став початком застосування в спеціальних сферах, починаючи від неврології та закінчуючи пластичною хірургією.

Використання біоматеріалів для доставлення ліків є одним із перспективних застосувань, яке залишає свій відбиток на вивченому ринку. У міру розроблення нових і вдосконалених біоматеріалів їх застосування розширюється. У найближчі роки очікується, що більше винаходів і вдосконалень біоматеріалів стимулюватиме зростання досліджуваного ринку.

Промисловість біоматеріалів Північної Америки отримала значну віддачу в недавньому минулому, що пояснюється зростанням популярності пластичної хірургії та фінансуванням досліджень на основі біоматеріалів.

Паралельно очікується, що Азіатсько-Тихоокеанський регіон стане прибутковим напрямком зростання світового ринку біоматеріалів у наступні роки, що пояснюється підвищенням поширеності серцевих захворювань, що згодом призведе до збільшення кількості процедур кардіостимуляторів.

Північна Америка становить найбільшу частку доходів у 2019 році завдяки ініціативам кількох державних та приватних організацій (рис. 4). До них належать Національний науковий фонд та Національний інститут стандартів і технологій, які надають знання та допомогу,

що стосуються використання біоматеріалів у біомедичних застосуваннях. Це призвело до розширення використання біоматеріалів у цьому регіоні. Крім того, такі фактори, як сприятлива державна політика та наявність кількох основних гравців ринку в цьому регіоні, сприяли збільшенню частки регіонального ринку.

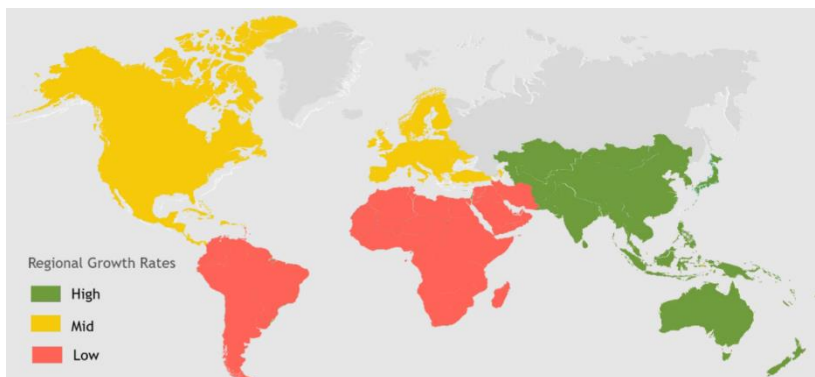


Рисунок 4 – Темпи зростання ринку біоматеріалів за регіонами, 2020 р. [Mordor Intelligence]

Ринок біоматеріалів в Індії зростає швидкими темпами. Значну частку на ринку біоматеріалів Індії займають ортопедичні, стоматологічні та серцево-судинні біоматеріали. Збільшення кількості ортопедичних процедур, стоматологічних та серцево-судинних операцій є причиною високої частки ринку ортопедичних та серцево-судинних біоматеріалів.

Через високу поширеність серцевих розладів та збільшення кількості процедур кардіостимуляторів в Індії очікується, що ринок кардіостимуляторів матиме постійний попит і стабільний темп зростання впродовж прогнозованого періоду.

РОЗДІЛ 1

БІОМАТЕРІАЛОЗНАВСТВО: ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ Й ВИЗНАЧЕННЯ, ВАЖЛИВІСТЬ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗВИТКУ

1.1 Актуальність розроблення біоматеріалів для медицини

Створення екологічно чистих матеріалів із корисними властивостями є однією з ключових проблем сучасності. Значною проблемою є розроблення нових матеріалів медичного призначення для контакту із середовищем живого організму, необхідних для реконструктивної медицини.

Проблема використання нових матеріалів у різних сферах медицини, крім фундаментальних питань, пов'язаних із вивченням взаємодії матеріалу з тканинами організму, становить великий інтерес для практичної медицини. Ці дослідження реалізуються на стику медицини, хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної та клітинної біології і передбачають виконання таких взаємозв'язаних завдань:

- розроблення нових матеріалів, методів їх модифікації і перероблення їх на спеціалізовані вироби біомедичного призначення;
- вивчення механізму взаємодії біоматеріалів із кров'ю і тканинами;
- оцінювання фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей біоматеріалів та виробів із них;
- експериментально-клінічне дослідження і застосування нових матеріалів та виробів.

Освоєння нових біосумісних матеріалів і створення спеціалізованих біомедичних виробів із них стає

лідуючим напрямом досліджень і комерціалізації в цей час. Щорічний бюджет медичних центрів у Європі, Японії і США, що займаються проведенням фундаментально-прикладних досліджень у галузі тканинної й клітинної інженерії, становить сотні мільйонів доларів США. Основна увага дослідників сьогодні фокусується на пошуку технологій для створення біоштучних матеріалів і органів, які становлять систему з матеріалів штучного або біологічного походження, що вміщують функціонуючі клітини органів і тканин, або такі, що стимулюють регенерацію відповідних клітин у зоні імплантації. Особливо гострою є потреба в резорбованих матеріалах, що мають високу біосумісність. Однак, незважаючи на значні капіталовкладення розвинених країн у цей напрямок, результати багаторічної роботи вчених поки що не привели до створення, зокрема штучної поверхні, аналогічної за своїми властивостями до природної біологічної тканини. А також не вдалося створити матеріал, повністю сумісний із живим організмом, незважаючи на проведені дослідження.

На сьогодні гостро затребувані біосумісні матеріали для загальної та серцево-судинної хірургії (протезів кровоносних судин, штучних клапанів серця, систем штучного і допоміжного кровообігу), ортопедії та стоматології, розроблення лікарських препаратів нового покоління, сорбентів тощо. З розвитком серцево-судинної хірургії і трансплантології стає актуальним пошук матеріалів, придатних для використання в умовах тривалого контакту з кров'ю. Водночас гемосумісність є найбільш важливим аспектом біологічної сумісності біоматеріалів.

Особливою та істотною проблемою є необхідність створення біоруйнівних матеріалів, здатних імітувати властивості біологічних структур. Дослідження таких матеріалів найбільш актуальні та затребувані на цей час.

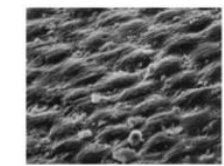
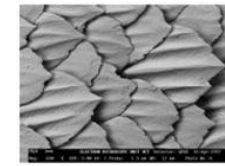
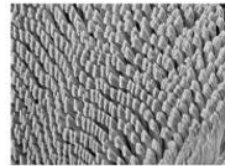
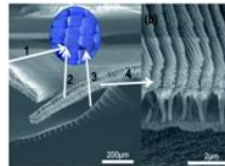
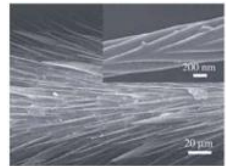
Це пов'язано з революційними змінами, що відбуваються сьогодні в медицині в зв'язку з появою і розвитком новітніх робіт у галузі трансплантології та штучних органів, які базуються на принципово новому підході до відновлення функцій життєво важливих органів. Це використання технологій генної, клітинної та тканинної інженерії для розроблення біоштучних (гібридних) органів і тканин, клонування органів та тканин із власних стовбурових клітин пацієнта *in vitro* (пер. з лат. «у склі»).

Призначення біоштучних систем – повністю або частково, тимчасово або постійно замінити функції життєво важливих органів і тканин. Кінцевою метою є відновлення тривимірної структури тканини в місці дефекту. Розуміючи механічні властивості, інтерфазні перетворення, мікро- та наноморфологію, нові матеріали можуть бути розроблені для покращання або набуття бажаних механічних, електричних та оптичних властивості. Крім того, можна створювати унікальні морфології, які демонструють регулярні структури пор, часто зі складними геометричними формами. Такі структури можуть імітувати мікроскопічні структури, що трапляються в природі. Цю галузь матеріалознавства називають біоміметикою.

Біоміметика – це міждисциплінарна галузь, у якій принципи інженерії, хімії та біології застосовують до синтезу матеріалів, синтетичних систем або машин, які мають функції, що імітують біологічні процеси. Біоміметика не є нещодавнім дослідженням чи тенденцією, але ідея шукати натхнення в природі вже давно використовується на практиці. Його називають різними назвами, наприклад, «інтелектуальна структура» в Японії та «розумний матеріал» у США. Біоміметика зосереджена на ідеї, що не має кращої моделі, ніж природа, для розроблення чогось нового, і вона дала чудові результати в продуктивності та функціональності (рис. 1.1).



Тварини та комахи



20

Супергідрофобна функціональна поверхня

Оптично функціональна поверхня

Поверхня

Розумна поверхня з функцією адгезії

Функція зменшення опору поверхні

Поверхня функції захоплення води

Функція

Рисунок 1.1 – Біоміметичні багатофункціональні поверхні, зразками для розроблення яких стали тварини та комахи

Біоміметичні конструкції можуть бути використані в регенеративній медицині, тканинній інженерії та доставленні ліків. Сфера застосування таких матеріалів достатньо широка. Це трансдермальні або імплантовані пристрої з контрольованим і регульованим виходом біологічно активних речовин для лікарської, клітинної та генної терапії, вироби з «пам'яттю форми» для ортопедії й серцево-судинної хірургії, біосенсиори, біодеградуювальні вироби для реконструктивної хірургії, біотехнологічні пристрої для сепарації, очищення та ідентифікації біологічних структур на молекулярному і клітинному рівнях тощо.

Хірургія належить до тих медичних наук, які відчувають найбільш гостру потребу в розробленні та впровадженні в клінічну практику нових біосумісних біоматеріалів. Насамперед ця потреба відчувається в реконструктивних технологіях, де в цей час активно досліджуються не лише матеріали і вироби для серцево-судинної системи, а й різні хірургічні елементи та ендопротези, високоміцний шовний матеріал, пристрої та засоби для абдомінальної хірургії, травматології й ортопедії, щелепно-лицьової хірургії.

Серйозною проблемою сучасної відновної хірургії в травматології та ортопедії, щелепно-лицьовій хірургії і стоматології є пластика дефектів кісткової тканини, що утворюються під час хірургічного лікування низки захворювань і пошкоджень кістки. Результати хірургічного відновлення дефектів кісткової тканини більшою мірою залежать від проходження процесу репаративного остеогенезу. Віддалені терміни клінічних досліджень свідчать про те, що репаративний остеогенез у посттравматичних дефектах кісткової тканини проходить повільно – місяці й роки, а в деяких випадках кісткові дефекти взагалі не заповнюються кістковою тканиною.

Зважаючи на високий травматизм і велику кількість ортопедичних маніпуляцій, розроблення нових ефективних методів і матеріалів для реконструкції дефектів кісток, а також лікарських засобів для цього є однією з найважливіших проблем травматології та ортопедії, щелепно-лицьової хірургії і стоматології. На сьогодні гостро затребуваними є адекватні матеріали для пластики великих кісткових дефектів, що виникають у результаті хронічних запалень, після видалення кіст, хондром, пухлин.

Не менш гострою є потреба в біодеградувальних матеріалах у фармакології. На цей час у практиці лікування низки системних і хронічних захворювань найбільш перспективним та ефективним способом застосування медикаментів визнані лікарські форми довгострокової дії з контрольованим виходом препаратів. Такі форми особливо необхідні в трансплантології під час пересадження донорських та біоштучних органів, для лікування хронічних інфекцій, зокрема тих, що виникають унаслідок травм або післяопераційних ускладнень у хірургічній практиці. Успіх конструювання таких лікарських систем неможливий без наявності адекватного матеріалу, використовуюваного як матрикс для депонування ліків. Такі матеріали повинні бути абсолютно нешкідливими для організму, мати певні фізико-механічні властивості, володіти біоруйнуванням без утворення токсичних продуктів, не інеактивувати лікарські препарати і змішуватися з ними в різних фазових станах.

Таким чином, пошук, вивчення й упровадження в біомедичну практику нових матеріалів і виробів із них є актуальним і гостро затребуваним напрямком, успіх розвитку якого сприятиме прогресу в багатьох сферах медицини та в кінцевому підсумку покращуватиме якість лікування і життя людини.

1.2 Загальні поняття та визначення

Біомедицина (медична біологія) – розділ медицини, що вивчає з теоретичних позицій організм людини, його будову та функції в нормі, а також патології, патологічні стани, методи їх діагностики, корекції та лікування.

Біомедицина:

- вивчає (патологічні) фізіологічні процеси за допомогою методів біології, хімії та фізики;
- накопичує відомості та дослідження медицини, ветеринарії, стоматології та фундаментальних біологічних наук (хімія, біологічна хімія, біологія, гістологія, генетика, ембріологія, анатомія, фізіологія, патологія, біомедичний інжиніринг, зоологія, ботаніка та мікробіологія).

Результати біомедицини роблять можливим:

- появу нових лікарських засобів, стовбурових клітин для клітинної терапії;
- більш глибоке, молекулярне розуміння механізмів, що є основою хвороби, в такий спосіб створюючи фундамент для всіх медичних додатків, діагностики та лікування.

Із найбільш розвинених галузей біомедицини можна відзначити такі, як:

- **біомедична технологія** та її застосування у вигляді терапевтичного клонування;
- **біомеханіка** та її застосування у вигляді біомеханіки людини, клінічної біомеханіки, біомеханіки спорту;
- **біоматеріали**.

Галузь біоматеріалів – яскраво виражена міждисциплінарна галузь, у якій використовують досягнення хімії, фізики, медицини, біотехнології, металургії, електроніки.

Основні напрямки використання біоматеріалів:

- матеріали, використовувані для створення імплантатів і ендопротезів, зокрема здатних до біодеградації, та застосовують у серцево-судинній, кістковій хірургії, офтальмології, зуболікарській техніці, для заміщення м'яких тканин, оброблення ран і опіків, у процесі виготовлення розсмоктувальних шовних матеріалів тощо;

- матеріали, застосовувані під час створення систем, що мають біологічну, зокрема лікарську, активність;

- матеріали, використовувані в біоінженерних технологіях (клітинній, тканинній та генній) як носії та підкладки для вирощування нової живої тканини і доставлення генетичного матеріалу до клітини;

- матеріали, застосовувані для створення роздільних, зазвичай сорбційних і мембранних, систем та у медико-біологічних сферах, наприклад в апаратах, використовуваних у гемодіалітичних і гемосорбційних пристроях, зокрема з електрочутливим покриттям;

- матеріали для біохімічних методів аналізу і синтезу, використовувані, зокрема, під час створення мікрочипів, носіїв для поліпептидного та полінуклеотидного синтезу;

- матеріали, застосовувані для отримання систем, які мають ензиматичну активність, зокрема ті, що містять іммобілізовані ферменти, органели та клітини;

- матеріали, використовувані для створення виробів, які не контактують під час застосування безпосередньо з кров'ю і лімфою, наприклад контактні лінзи та пристрої для зовнішнього остеосинтезу;

- біодеградувальні матеріали загального призначення, зокрема, які руйнуються після використання мікроорганізмами.

У таблиці 1.1 наведені приклади використання різних біоматеріалів у різних частинах тіла людини. Показано, що постійно використовується широкий спектр матеріалів, але жодному досліднику не буде зручно синтезувати та проектувати з усіма цими матеріалами. Таким чином, спеціалізація є правилом. Однак широка оцінка властивостей і застосування цих матеріалів, палітра, з якої вчений із біоматеріалів обирає, є відмінною рисою професіоналів у цій галузі.

Таблиця 1.1 – Приклади застосування біоматеріалів

Вид матеріалу	Застосування
1	2
Скелетна система	
Титан, Ti-Al-V-сплав, нержавіюча сталь, поліетилен	Спільні заміни (стегно, коліно)
Нержавіюча сталь, сплав кобальт-хром	Кісткова пластина для фіксації перелому
Поліметилметакрилат	Кістковий цемент
Гідроксилапатит	Відновлення кісткового дефекту
Тефлон, Дакрон	Штучне сухожилля і зв'язки
Титан, Ti-Al-V-сплав, нержавіюча сталь, поліетилен. Титан, глинозем, фосфат кальцію	Зубний імплантат для фіксації зуба
Серцево-судинна система	
Дакрон, тефлон, поліуретан	Протез кровоносних судин

Продовження таблиці 1.1

1	2
Оброблена тканина, нержавіюча сталь, вуглець	Серцевий клапан
Силіконова гума, тефлон, поліуретан	Катетер
Органи	
Поліуретан	Штучне серце
Силікон-колагеновий композит	Шаблон відновлення шкіри
Целюлоза, поліакрилонітрил	Штучна нирка (гемодіаліз)
Силіконова гума	Серцево-легеневий апарат
Почуття	
Платинові електроди	Кохлеарний імплант
Поліметилметакрилат, силіконовий каучук, гідрогель	Внутрішньоочна лінза
Силікон-акрилат, гідрогель	Контактні лінзи
Колаген, гідрогель	Пов'язка рогівки

Біоматеріалознавство на сьогодні виділяють як окрему галузь знань, самостійну наукову дисципліну, спрямовану на вирішення фундаментальних та прикладних питань створення й застосування штучних і природних матеріалів медичного призначення, які викиривують для відновлення втрачених чи пошкоджених органів та тканин. Проблема має міждисциплінарний характер і її вирішують фахівці різних галузей науки: хімії, фізики, біології, медицини та матеріалознавства.

Процес інновації біоматеріалу або медичного обладнання визначається клінічною потребою: пацієнт або лікар визначає потребу, а потім ініціюється відповідний винахід. Більше, ніж будь-яка інша галузь сучасних

технологій, наука про біоматеріали об'єднує дослідників із різним академічним досвідом, які повинні чітко спілкуватися.

На рисунку 1.2 проілюстровано міждисциплінарні взаємодії в процесі дизайну біоматеріалів. Показана перспектива того, як різні дисципліни взаємодіють, починаючи з виявлення потреби в біоматеріалі через розроблення, виготовлення, імплантацію та видалення з пацієнта.

До властивостей виробів біомедичного призначення ставлять спеціальні вимоги. Імплантований матеріал повинен бути стійким до корозійно-активних середовищ організму і зберігати свої функціональні якості впродовж певного часу, не змінюючи істотно своєї структури та біомеханічних властивостей.

1.3 Система контролю якості медичних виробів

Розроблення, дослідження і виробництво матеріалів медико-біологічного призначення та виробів із них регулюється стандартами групи належної виробничої практики (від англ. Good Manufacture Practice).

Належна виробнича практика (GMP) – це правила, що встановлюють вимоги до організації виробництва й контролю за якістю лікарських засобів для медичного та ветеринарного застосування. Вона призначена для мінімізації ризиків, пов'язаних із будь-яким фармацевтичним виробництвом, який не можна усунути випробуванням кінцевого продукту.

ІДЕЯ	
ДІЯ	ВИКОНАВЕЦЬ
Ідентифікувати необхідність: ○ лікувати стан; ○ замінити орган; ○ косметичний	○ лікар / стоматолог; ○ дослідник; ○ винахідник
Пристрій. Дизайн	○ лікар; ○ інженер
Матеріали. Синтез	○ кераміст; ○ металург; ○ хімік-полімер
Випробування матеріалів: ○ механічні властивості; ○ токсичність; ○ біореакція на матеріал: • білкова взаємодія; • активація клітин; • тканинна реакція; ○ біостабільність: • механічна; • хімічна	○ біоінженер; ○ інженер-механік; ○ біохімік; ○ ветеринар
Виготовлення	○ інженер; ○ машиніст
Стерилізація та пакування	○ біоінженер; ○ промисловий дизайнер
Випробування пристрою: ○ токсичність; ○ взаємодія in vitro (в пробірці); ○ випробування на тваринах	○ біоінженер; ○ лікар / стоматолог
Регулювання: ○ попереднє затвердження; ○ обмежене клінічне дослідження; ○ клінічні випробування; ○ тривале спостереження	○ спеціаліст із регуляції; ○ регулювальний орган; ○ конгрес
Клінічне використання	○ лікар; ○ стоматолог; ○ окуліст
Аналіз пояснень: ○ реєстр пояснень; ○ патологічне дослідження; ○ тестування для розуміння невдачі	○ патологоанатом; ○ біоінженер
ПАЦІЄНТ	

Рисунок 1.2 – Шлях від потреби до виробництва медичного пристрою

Ці правила містять мінімальні актуальні вимоги до належної виробничої практики для методів та умов, що передбачають вимоги до системи забезпечення якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, вимоги до виробництва продукції (зокрема, за контрактом), контролю якості, рекламаций та відкликання продукції, проведення самоінспекцій та інших аспектів виробничої діяльності, що використовуються під час виготовлення, упакування та випуску в обіг лікарських засобів із метою усунення ризиків для споживача. Правила періодично уточнюються, до них вносять доповнення у зв'язку з різними інцидентами.

GMP застосовують на стадіях життєвого циклу від виробництва досліджуваних лікарських засобів, перенесення технології, через промислове виробництво до припинення виробництва. Однак фармацевтична система якості може поширюватися й на таку стадію життєвого циклу, як фармацевтичне розроблення.

Правила GMP не поширюються на питання охорони праці персоналу, зайнятого у виробництві, забезпечення промислової, пожежної, вибухо-, хімічної, санітарно-гігієнічної та іншої безпеки під час виробництва лікарських засобів, а також не торкаються питань охорони довкілля.

Правила GMP Європейського Союзу містяться у розділі 4 Звід правил та нормативних актів Євросоюзу щодо лікарських засобів. Принципи та посібники з належної виробничої практики щодо лікарських засобів для людини та досліджуваних лікарських засобів встановлені Директивою Єврокомісії 2003/94/ЕС від 08.10.2003 р.

Правила GMP Євросоюзу містять три частини:

- Частина I. Основні вимоги до лікарських

препаратів.

- Частина II. Основні вимоги до фармацевтичних субстанцій, які використовують як вихідну сировину.

- Частина III. Документи, пов'язані з GMP.

За розроблення та затвердження правил GMP Євросоюзу відповідає Генеральний директор Єврокомісії з охорони здоров'я та захисту споживачів. Контроль за додержанням правил виробниками лікарських засобів здійснюють медичні агенції країн-членів ЄС.

У США за розроблення та контроль за додержанням правил GMP відповідає Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA). Правила належної виробничої практики США викладені в розділі 21 Зводу федеральних нормативних актів США в частинах 210 і 211:

- Частина 210: Чинна належна виробнича практика у виробництві, переробленні, пакуванні та зберіганні ліків; загальні положення.

- Частина 211: Належна виробнича практика, що діє, для готових лікарських препаратів.

Щодо виробництва активних фармацевтичних субстанцій у США застосовують правила Міжнародної конференції з гармонізації (International Conference on Harmonisation) ICH Q7 «Належна виробнича практика для активних фармацевтичних субстанцій».

У березні 2017 року США та Євросоюз підписали угоду про взаємне визнання результатів інспекцій виробників лікарських засобів на відповідність вимогам правил GMP.

В Україні Наказом МОЗ від 14 грудня 2001 р. № 506 була затверджена і введена в дію Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Нова редакція Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 прийнята з метою її актуалізації відповідно до останньої

редакції «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»). Цей документ гармонізований із документом Європейської комісії «Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)». Він є обов'язковим до виконання в країнах ЄС. Настанова – це кваліфікований переклад відповідного документа ЄС із незначними модифікаціями.

Основні вимоги GMP:

1) усі виробничі процеси повинні бути чітко визначені; їх необхідно систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду; необхідно, щоб була продемонстрована можливість постійно виробляти лікарські засоби необхідної якості згідно зі специфікаціями;

2) критичні стадії виробничого процесу й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію;

3) повинні бути в наявності всі засоби для GMP, враховуючи:

- навчений персонал, що має необхідну кваліфікацію;
- відповідні приміщення та площі;
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування;
- належні матеріали, контейнери (первинні) й етикетки;
- затверджені методики та інструкції згідно з фармацевтичною системою якості;
- відповідне зберігання і транспортування;

4) інструкції та методики повинні бути викладені у формі розпоряджень чітко й однозначно і конкретно застосовні до наявних засобів;

5) процедури необхідно виконувати правильно, а оператори повинні бути навчені правильному виконанню;

6) під час виробництва необхідно складати протоколи рукописним способом і/або з використанням записувального приладу, які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, які потребують установлених методик та інструкцій, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам;

7) будь-які значні відхилення повинні бути повністю запротокольовані й досліджені з метою визначення основної причини та здійснення відповідних коригувальних і запобіжних дій;

8) протоколи виробництва, враховуючи дистрибуцію, що дозволяють простежити вичерпну історію серії, зберігаються у зрозумілій і доступній формі;

9) за дистрибуції продукції зведений до мінімуму ризик зниження її якості та враховані вимоги належної практики дистрибуції;

10) повинна бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції з продажу або постачання;

11) необхідно розглядати рекламації на продукцію, виявляти випадки дефектів якості та приймати відповідні заходи як щодо дефектної продукції, так і для запобігання подібним випадкам.

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань (відповідно до ситуації) та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний

із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Забезпечення якості – основне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього повинна бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що передбачає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система повинна бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована.

Контроль якості – це та частина належної виробничої практики, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування та видання дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозвалені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

Усі частини фармацевтичної системи якості повинні бути належним чином забезпечені компетентним персоналом, достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів. Власник ліцензії на виробництво й уповноважена (-і) особа (-и) додатково несуть юридичну відповідальність.

Питання для самоконтролю

- 1 Дайте визначення поняття «біомедицина».
- 2 Що передбачає наука «біомедицина»?
- 3 Розкрийте сутність поняття «біоміметика».
- 4 Які найбільш розвинені галузі біомедицини?
- 5 Основні напрямки використання біоматеріалів.

- 6 Наведіть приклади застосування біоматеріалів.
- 7 Що таке «біоматеріалознавство»?
- 8 Що таке стандарти групи GMP (Good Manufacture Practice)?
- 9 Дайте визначення поняття «належна виробнича практика (GMP)».
- 10 Перелічіть основні вимоги GMP.

Список літератури

1. Ratner B. D. New ideas in biomaterials science – a path to engineered biomaterials / B. D. Ratner // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1993. – Vol. 27, No. 7. – P. 837–850.
2. Speck O. An Overview of Bioinspired and Biomimetic Self-Repairing Materials / O. Speck, T. Speck // *Biomimetics (Basel, Switzerland)*. – 2019. – Vol. 4, No. 1. – DOI: 10.3390/biomimetics4010026.
3. Biomimetic multifunctional surfaces inspired from animals / Z. Han et al. // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2016. – Vol. 234. – P. 27–50. – DOI: 10.1016/j.cis.2016.03.004.
4. Biomimetics: forecasting the future of science, engineering, and medicine / J. Hwang et al. // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 8, No. 10. – P. 5701–5713. – DOI: 10.2147/IJN.S83642.
5. Штильман М. И. Биоматериалы – важное направление биомедицинских технологий / М. И. Штильман // *Вестник РГМУ*. – 2016. – № 5. – С. 4–15.
6. Штильман М. И. Биоматериалы / М. И. Штильман // *The Chemical Journal*. – 2017. – № 6. – С. 20–24.
7. Біоматеріали: аналіз сучасних тенденцій розвитку на основі даних про інформаційні потоки /

М. А. Тихоновський, А. Г. Шепелев, К. В. Кутній, О. В. Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. Серия: Вакуум, чистые материалы, сверхпроводники. – 2008. – № 1 (17). – С. 166–172.

8. Лысенко Л. Н. Биоматериаловедение: вклад в прогресс современных медицинских технологий / Л. Н. Лысенко // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 2. – С. 56–61.

9. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine / B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons. – USA : Academic Press, 1996. – 497 p.

10. Carradò A. Interface and in bulk residual stress analysis in biomedical systems by non-destructive techniques / A. Carradò, H. Palkowski // Surface and Coatings Technology. – 2014. – Vol. 243. – P. 10–14.

11. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions / F. Barrère, T. A. Mahmood, K. de Groot, C. A. van Blitterswijk // Material Science and Engineering: R: Reports. – 2008. – Vol. 59. – P. 38–71.

12. Parida P. Classification of Biomaterials used in Medicine / P. Parida, A. Behera, S. C. Mishra // International Journal of Advances in Applied Sciences (IJAAS). – 2012. – Vol. 1, No. 3. – P. 125–129.

13. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine / B. D. Ratner et al. – 2nd ed. – Elsevier Inc., 2004. – 879 p.

14. Бесов А. В. Металеві сплави для ортопедичної стоматології / А. В. Бесов // Фізика і хімія твердого тіла. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 647–653.

15. Клиническая стоматология : учебник / В. Н. Трезубов и др. ; под ред. В. Н. Трезубова,

С. Д. Арутюнова. – Москва : Практическая медицина, 2015. – 788 с.

16. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD). Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2020. – 356 с.

РОЗДІЛ 2 ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ БІОМАТЕРІАЛІВ

У ХХІ столітті біоматеріали широко використовують у медицині, стоматології та біотехнологіях. Лише 60 років тому біоматеріалів, як ми думаємо про них сьогодні, не існувало. І навіть слово «біоматеріал» не вживалося. Не було виробників медичних виробів (за винятком зовнішніх протезів, таких як кінцівки, пристрої для фіксації переломів, скляні очі та стоматологічні пристрої), формалізованих регуляторних процедур затвердження, не було розуміння біосумісності та академічних курсів із біоматеріалів. Проте «сирі» (тобто прості, необроблені) біоматеріали використовували з поганими та неоднозначними результатами впродовж історії.

У цій частині навчального посібника буде простежено історію біоматеріалів від найдавніших часів людської цивілізації до початку ХХІ століття. Тому доцільним є поділити історію біоматеріалів на чотири ключові епохи:

- передісторія;
- епоха «героя-хірурга» (період до та після Другої світової війни);
- розроблення біоматеріалів / інженерних пристроїв;
- сучасна епоха, що веде до нового тисячоліття.

Акцент буде зроблений на експериментах та дослідженнях між 1920–1980 роками, які становлять основу для галузі біоматеріалознавства [1].

2.1 Передісторія біоматеріалів

2.1.1 «Біоматеріали» перед цивілізацією

Введення в організм людини небіологічних матеріалів відбувалося впродовж всієї історії. Останки людини, знайдені поблизу Кенневіка, штат Вашингтон, США (часто її ще називають «людиною Кенневік»), датували (з деякими суперечками) 9000 р. Цей індивід, який описують археологи як високу, здорову, активну людину, блукав регіоном (тепер відомий як південний Вашингтон), з наконечником списа, вбудованим у стегно. Воно, мабуть, зажило і не значно перешкодило його діяльності. Цей «ненавмисний» імплантат ілюструє здатність організму справлятися з імплантованим чужорідним матеріалом. Вістря списа повинне бути подібне до сучасних біоматеріалів, але це був імплантат із чужорідного матеріалу, який був «переносимий».

Іншим прикладом введення стороннього матеріалу в шкіру, датованим понад 5 000 років тому, є татуювання. Частинки вуглецю та інші речовини, ймовірно, спричинювали класичну реакцію стороннього тіла.

2.1.2 Зубні імплантати в ранніх цивілізаціях

Деякі з найперших спроб імплантації зубів датуються стародавнім світом [2]. Ці спроби заміни зубів показують спробу заповнити проміжки, залишені відсутніми зубами, в осіб як живих, так і мертвих.

У Китаї 4 000 років тому бамбукові кілочки використовували для заповнення проміжків, залишених відсутніми зубами.

У Єгипті 3 000 років тому цар мав мідний кілочок у щілині, залишеній на місці відсутнього верхнього зуба. Цей мідний кілок був поставлений після його смерті.

Ще 2 300 років тому залізний вставний зуб був знайдений у трупі в кельтській могилі у Франції. Знову ж таки передбачається, що цей зуб був поміщений після смерті людини.

У незліченних цивілізаціях 2 000 років тому зуби тварин і людей (часто від рабів або бідних людей) використовували для заміни відсутніх зубів людей.

Люди майя виготовили перламутрові зуби з морських раковин приблизно в 600 році нашої ери і, мабуть, досягли того, що ми зараз називаємо остеоінтеграцією, тобто безшовною інтеграцією в кістку [3].

Основою цих процедур не було наукового уявлення про матеріалознавство, біологічного розуміння або медицини [4]. Однак їх успіх (і довговічність) вражає і підкреслює два моменти: «прощальну» природу людського тіла та наполегливе прагнення подолати втрату фізіологічних / анатомічних функцій за допомогою імплантату.

2.1.3 Шви тисячі років тому

Є певні докази того, що шви могли використовувати навіть у період неоліту [5]. На початку історії великі рани закривали переважно одним із двох методів – припіканням або накладенням швів.

Ляні шви використовували ранні єгиптяни, а кетгут (від англ. catgut – «телячі нутрощі») – в середні століття в Європі.

Металеві шви вперше згадуються в ранній грецькій

літературі. Гален із Пергамону (близько 130–200 рр. н. е.) описав лігатури із золотого дроту. У 1816 р. Філіп Фізик, професор хірургії Університету Пенсильванії, запропонував використовувати свинцеві дротяні шви, відзначивши незначну реакцію. Дж. Маріон Сімс з Алабами доручив ювеліру виготовляти шви зі срібного дроту, і в 1849 р. він зробив багато успішних операцій із цим металом.

Незважаючи на проблеми, які, мабуть, виникали без знання стерилізації, токсикології, імунологічної реакції на сторонні біологічні матеріали, запалення та біодеградацію, шви були відносно поширеним виготовленим біоматеріалом упродовж тисяч років.

2.1.4 Штучні серця та перфузія органів

У четвертому столітті до н. е. Аристотель назвав серце найважливішим органом у живому організмі. Гален припустив, що вени з'єднують печінку із серцем, щоб циркулювати «життєві духи по всьому тілу через артерії». Англійський лікар Вільям Гарвей у 1628 р. підтримував відносно сучасний погляд на роботу серця, коли писав: «Одна роль серця – це передавання крові та її рух через артерії до кінцівок всюди». Зважаючи на те, що серце є насосом, було логічно подумати про заміну серця на штучний насос. У 1812 р. французький фізіолог Ле Галлуа висловив ідею про те, що органи можна підтримувати живими, прокачуючи через них кров. З 1828 р. до 1868 р. було проведено низку експериментів із перфузії органів за допомогою насосів. У 1881 р. Етьєн-Жуль Марє, блискучий учений і мислитель, який опублікував і винайшов у галузі фотографічних технологій, досліджень руху та фізіології, описав апарат штучного серця (рис. 2.1),

насамперед орієнтований на вивчення биття серця.

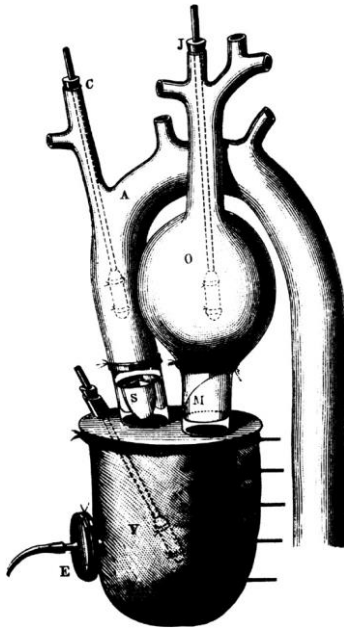


Рисунок 2.1 – Штучне серце Етьєна-Жуль Марє, Париж, 1881 р. [1]

У 1938 р. авіатор та інженер Чарльз Ліндберг і хірург та лауреат Нобелівської премії Алексіс Каррел написали далекоглядну книгу «Культура органів». Вони розглядали питання конструкції насоса (названого насосом Ліндберга), стерильності, пошкодження крові, потреби в харчуванні перфузованих органів та механіки. Ця книга є визначним документом в історії штучних органів. У середині 50-х років ХХ ст. доктор Пол Вінчелл, більше відомий як червюмовник, запатентував штучне серце. У 1957 році доктор Віллем Колф і команда вчених випробували штучне серце на тваринах.

2.1.5 Контактні лінзи

Леонардо да Вінчі в 1508 році розробив концепцію контактних лінз. У своїх нарисах він зауважував, що оптика людського ока може бути змінена розміщенням рогівки безпосередньо в контакті з водою. В архіві великого художника та вченого італійського відродження є малюнок «очей з одягнуеною на нього ванною, заповненою водою» (рис. 2.2). Передня поверхня ванни виконана у вигляді опуклої лінзи. Такі «рідкі окуляри» з'явилися як прототип сучасних контактних лінз.

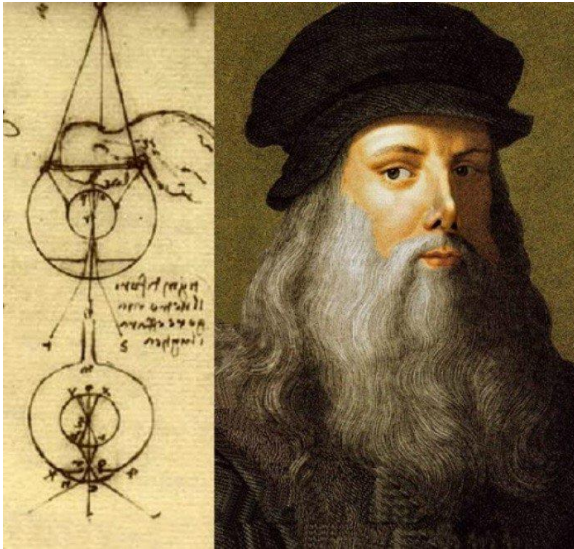


Рисунок 2.2 – Нариси Леонардо да Вінчі [6]

У рукописах Рене Декарта за 1637 рік містяться креслення ще одного цікавого приладу, що має безпосереднє відношення до контактної корекції зору. Це пристосування складалося з трубки, яку заповнювали водою, один кінець трубки був закритий лінзою, а інший –

приставляли безпосередньо до ока. Таким чином, було створено першу оптичну систему, за принципом дії подібну до сучасних контактних лінз.

Застосування лінз, які безпосередньо контактують з оком, було вперше теоретично обґрунтовано в 1730 році Де Ламуром у його дисертації. Пізніше у 1801 році експерименти з короткою трубкою, заповненою водою та оснащеною біконвексною лінзою, проводив Томас Юнг. За допомогою цього пристрою компенсувалися недоліки рефракції ока [7].

А в опублікованих у 1845 році працях англійського фізика Джона Гершеля теоретично обґрунтовувалася контактна корекція рогівкового астигматизму.

Ґрунтуючись на трубці Декарта – Юнга, для корекції проблем зору, пов'язаних із деформацією рогівки, був створений гідроскоп. Цей етап в історії розвитку контактної корекції необхідно вважати проміжним, оскільки ці прилади були незручними, громіздкими, до того ж виснажували шкіру навколо очей. Таке пристосування було геометричною окулярною системою, виконаною у вигляді півмаски. Підокулярний простір заповнювався водою, за допомогою якої здійснювався контакт з очима. Незважаючи на всі незручності, деякі хворі все ж таки користувалися гідроскопами через крайню потребу контактної корекції зору.

А через один рік, 1888 року, швейцарський офтальмолог Адольф Гастон Ойген Фік (племінник Адольфа Ойгена Фіка з відомого «Закону дифузії Фіка») публікує в журналі «Archiv für Augen Heilkunde» статтю під назвою «Контактні окуляри». Це було перше повідомлення про контактні лінзи.

Спочатку Фік проводив експерименти на тваринах, і лише потім наважився перейти до людського ока. Виготовивши спочатку гіпсові виливки, Фік видув свої

перші лінзи.

У тому самому році було повідомлено про застосування подібних контактних лінз французьким офтальмологом Юджином Кальтом для лікування пацієнта з кератоконусом. Подальші подробиці носіння контактних лінз були опубліковані в дисертації Августа Мюллера в 1889 році. Теорія контактної корекції зору, розроблена Мюллером, базувалася на низці випробувань, проведених на своїх короткозорих очах. Мюллер використовував контактні лінзи, виготовлені оптиком Гімлером, нічого не знаючи про відкриття Фіка. Тому Август Мюллер також зарахований до першовідкривачів у цій галузі оптичної корекції зору.

Перші контактні лінзи були склеральними, тобто мали великий діаметр і були подібними до одностінних очних протезів. Оптична частина такої контактної лінзи спиралася на склеру, центральна оптична частина заломлювала промені. Для заповнення простору під лінзою використовувалася рідина з глюкозою або фізіологічний розчин.

Надалі контактні лінзи вдосконалювали різні фахівці-офтальмологи та оптики (з яких Д. Зульцер (1892 р.), Г. Дор (1892 р.) та інші). Мюллер, відомий складув із Вісбадена (Німеччина), налагодив перше виробництво контактних лінз. Хоча лінзи Мюллера залишалися лише звичайними очними протезами, вони мали низку переваг порівняно з колишніми зразками. Так, склеральна частина була виготовлена з білого скла, а оптична – з прозорого.

У 1914–1924 роках контактні лінзи стали доступнішими завдяки масовому виробництву в Єні відомим німецьким оптичним підприємством Carl Zeiss. Для забезпечення можливості вибору оптимальної форми лінзи для конкретного ока підприємство випускало набори

контактних лінз. Після «примірки» найбільш зручною лінзою виготовляли індивідуальну склеральну лінзу. Також на відміну від лінз Мюллера лінзи Цейса забезпечували кращу переносимість завдяки шліфуванню.

Виготовлення склеральних лінз зі скла Мюллера та покращання оптичних форм лінз Цейса увінчало наприкінці 20-х років ХХ ст. перший етап історії розвитку контактних лінз. Основним досягненням цього періоду є розвиток серійного виробництва оптично бездоганих склеральних лінз. Другий етап (1929–1948 рр.) знаменується спробами поліпшення наявних моделей щодо форми та адаптації.

У 1929 році Іштван Чаподі запропонував метод індивідуального підбору форми склеральної лінзи за зліпками очей, зроблених за допомогою спеціальних пластмас. Але метод не набув поширення через небезпеку, незручність та дорожнечу.

Надалі великий внесок в удосконалення методів підбору та виготовлення контактних лінз зробили угорські офтальмологи Іштван Чаподі, Джозеф Даллос, І. Дьєрфі (1938 р.). Вони запропонували техніку виготовлення індивідуальних склеральних лінз за допомогою попереднього зняття зліпків з ока та підготовки на їх основі форм. У 30-х роках ХХ століття почали активно практикувати вилівки лінзи за шаблоном. Цей спосіб виробництва вперше був застосований американським оптометристом Теодором Обригом, який виявив, що непереносимість контактних лінз обумовлена їх тиском на ділянку лімба. Таким чином, третій період історії розвитку контактної корекції характеризується початком серійного випуску контактних лінз, значним поширенням їх застосування в оптиці, початком використання з діагностичною метою, а також як пролонгована очна лікарська форма в поєднанні з насиченням

фармакологічними препаратами.

До 1936 року всі склеральні лінзи виготовляли зі скла. Дьєрфі запропонував пластмасу як матеріал для виготовлення контактних лінз. Через один рік В. Файнблум, американський офтальмолог, почав виготовляти лінзи з пластмасовою склеральною частиною і скляною рогівкою. У тому самому році Дьєрфі та Обриг виготовили контактні лінзи повністю з пластмаси – поліметилметакрилату. Центральна оптична частина склеральної лінзи розміщувалася перед рогівкою, периферична опора або оптична частина прилягала до склери та утримувала лінзу на очному яблуку.

Застосування нового матеріалу дозволило значно підвищити якість продукції. Пластмаса має таку саму високу, як і скло, прозорість, не б'ється, менше важить, не взаємодіє з тканинами ока, нешкідлива. Завдяки відмінним технологічним властивостям матеріалу стали доступними нові, більш ефективні способи виготовлення лінз. Дьєрфі пресував контактні лінзи.

Пізніше Даллос відкрив метод точіння, який набув значного поширення. Цей метод був удосконалений Обригом у 1937 році. Методи підбору лінз також значно вдосконалили. У 1938 році Теодор Обриг запропонував для оцінювання положення лінзи на очному яблуку застосовувати розчин флуоресцеїну, який під час освітлення синім кольором флуоресціював і дозволяв оцінити товщину підлінзового простору в різних зонах лінзи. Після цього параметри лінзи коригували.

Незважаючи на всі вдосконалення, склеральні лінзи мали безліч недоліків – велику вагу, великі розміри, нерухомість на оці, утруднений обмін сліз у підлінзовому просторі, обмежений доступ кисню до рогівки. Усі ці фактори впливали на переносимість лінз та обмежували час їх носіння. До того ж процес підбору та виготовлення

склеральних лінз залишався дорогавартісним і трудомістким. Переносимість лінз не вдалося покращити, навіть застосовуючи поліметилметакрилат або використовуючи фенестрацію, спеціальне оброблення для збільшення доступу кисню до підлінзового простору.

У 1936 році нью-йоркський оптометрист Вільям Фейнблум запропонував склеральні лінзи, виготовлені з комбінації скла та пластику, які були значно легші, ніж старі зі склопакетів.

У 1948 році каліфорнійський оптик Кевін Туохі репрезентував перші контактні лінзи, що нагадували сучасні газопроникні контактні лінзи. Ці повністю пластичні лінзи називали «рогівковими» контактними лінзами, оскільки вони були меншими за діаметром, ніж попередні контактні лінзи, й охоплювали лише чітку передню поверхню ока (рогівку).

Ранні тверді лінзи були виготовлені з непористого пластичного матеріалу, який називають поліметилметакрилат (ПММА). Хоча ці лінзи з ПММА не були газопроникними, але вони були обладнані таким чином, щоб рухатися з кожним блиманням, так що сльози, що не містять кисень, можуть «накочуватися» під лінзою, щоб зберегти роговицю здоровою.

Правильно підібрані контактні лінзи з ПММА для роговиці можна було носити впродовж 16 годин або довше. Успіхи в технологіях виготовлення лінз та знання окулістів призвели до масового звернення до цих жорстких пластикових контактних лінз у 50–60-х роках ХХ ст.

Найбільшою подією в історії контактних лінз був винахід перших гідрофільних («водяних») гідрогелевих м'яких контактних лінз чеських хіміків Отто Віхтерле та Драгослава Ліма в 1959 році.

Першим поштовхом до роботи над розроблення м'яких контактних лінз стала його випадкова розмова в

поїзді дорогою з Оломоуца до Праги в 1952 році. Партнер (доктор Пур) прочитав статтю експерта про можливості хірургічної заміни очей.

Віхтерле зрозумів, що пластик буде кращим матеріалом для імплантатів, ніж дорогоцінні метали. Тому він почав розробляти теорію тривимірного гідрофільного полімеру, який би добре переносився оком. Найбільш підходящий гель НЕМА (полігідроксіетилметакрилатний гель), який поглинав близько 40 % води, був прозорим і мав хороші механічні властивості. Проблема полягала в його обробленні. Спочатку гель розливали у форми, але лінзи рвалися, коли форми відкривалися та мали неправильні краї.

Однак у 1958 році зі звільненням з інституту Віхтерле дослідження гідрофільних гелів та лінз було ліквідоване. У 1961 році вчений придумав абсолютно новий спосіб оброблення гелю НЕМА – лиття у відкритих обертових формах, але оскільки не було можливості продовжити розвиток упровадження винаходу в Чехословацькій академії наук, Віхтерле почав займатися цим методом у хатніх умовах. Відтак, наприкінці 1961 року йому вдалося довести у своїй квартирі, що високоякісні контактні лінзи можна виготовити за мінімальних витрат методом мономерного відцентрового лиття в обертових формах. Цей перший пристрій для виготовлення контактних лінз є дуже відомим, адже зібрано його було з набору дитячого конструктора марки Merkur (рис. 2.3).

Після успішного випробування цих лінз (знову в клініці з доктором Дрейфусом) Віхтерле подумав, що виробництво лінз пов'язане з великими економічними інтересами, особливо в США. Аналогічних висновків дійшли державні установи, і тому Віхтерле запропонував розвивати дослідження лінз у рамках держустанови. Але

він вимагав сорок працівників для проведення робіт поза інститутом, оскільки стверджував, що це дослідження не належить до Інституту Академії наук.



Рисунок 2.3 – Сконструйований Віхтерле з іграшки Merkur апарат для виробництва м'яких контактних лінз (музей Merkur у Полице-над-Метуї) [8]

Починаючи з 1963 року, коли виробничі методи вдосконалили, інтерес до контактних лінз, а також довіра до них зросли. Було також одержано відповідь США, і після декількох місяців переговорів 12 березня 1965 року в Празі було підписано ліцензійну угоду з Робертом Моррісоном та Національною корпорацією з розвитку патентних справ (NPDC), яку представляли Мартін Поллак та Джером Фельдман. Вони заснували акціонерне

товариство «Корпоративний гнучкий контактний об'єктив», партнером якого в субліцензії в 1966 році стала компанія Bausch & Lomb – один із найважливіших сьогодні виробників контактних лінз. Коли в березні 1971 року Управління харчових продуктів та лікарських засобів видало ліцензію на продаж лінз у США, акції компанії V&L зросли настільки різко, що акціонерний капітал компанії за одну ніч виріс на 250 мільйонів доларів.

Через їх більший комфорт м'які контакти незабаром стали популярнішими за жорсткі контактні лінзи з ПММА. Сьогодні, незважаючи на наявність жорстких газопроникних контактів, які часто забезпечують більш чітке бачення, ніж м'які лінзи та надзвичайно гарну проникність кисню, більше ніж 90 % відсотків контактних лінз, призначених у США, є м'якими лінзами.

У 1981 році в США та Західній Європі з'являються лінзи для тривалого носіння.

У 1987 році вперше з'являються контактні лінзи, що дозволяють змінити колір очей.

У 1996 році вперше з'являються в продажу лінзи з фільтром, що захищають очі від дії ультрафіолету.

Двохтисячний рік ознаменувався появою перших контактних лінз із силіконових гідрогелів, що мають високу газопроникність, призначених для тривалого безперервного (до 1 місяця без зняття на ніч) носіння.

З моменту появи м'яких контактних лінз було вдосконалено їх конструкцію, що дозволило покращити експлуатаційні показники. Перші лінзи мали велику товщину, що спричинило спотворення зорового сприйняття. У міру вдосконалення конструкції та процесу виготовлення лінз зорове сприйняття та показники носіння покращувалися. Полімер НЕМА і досі є основою більшості матеріалів м'яких контактних лінз, хоча різні виробники використовують деякі модифікації.

Розроблення м'яких лінз дало потужний поштовх до розвитку промисловості контактних лінз. Такі лінзи зручні за першого застосування і майже не потребують адаптації, завдяки цьому багато хто з тих, які користувалися окулярами, переходять на контактні лінзи.

2.1.6 Основні поняття біосумісності того часу

Більшість імплантів до 1950 року мали низьку ймовірність успіху через погане розуміння біосумісності та стерилізації. До факторів, які сприяють біосумісності, відносять хімічний склад імплантату, вилугувані речовини, форму, механіку та дизайн. Ранні дослідження, особливо з металами, були зосереджені переважно на ідеях із хімії для пояснення спостережуваної біореакції.

Можливо, перше дослідження, що оцінювало біореактивність матеріалів імплантів *in vivo* (тобто у природних умовах), було проведено Х. С. Левертом (1829 р.). Золото, срібло, свинець і платина досліджували на собаках, і, зокрема, виявилось, що платина добре переноситься. У 1886 році досліджували пластини для фіксації кісток із нікельованої листової сталі з нікельованими гвинтами. У 1924 році А. Зіролд опублікував дослідження реакції тканин на різні матеріали в собак. Було виявлено, що залізо і сталь швидко зазнають корозії, що призводить до резорбції сусідньої кістки. Натомість мідь, магній, алюмінієвий сплав, цинк і нікель знебарвлювали оточуючі тканини. Золото, срібло, свинець і алюміній допускалися, але механічні властивості були недостатніми. Стеліт, сплав Со-Сг-Мо добре переносився і був міцним. У 1926 р. М. Ларг відзначив інертність нержавіючої сталі 18-8, що містить молібден. До 1929 року сплав віталію (65 % Со – 30 % Сг – 5 % Мо) розробили та

успішно використовували в стоматології. У 1947 році Дж. Коттон із Великобританії обговорював можливе використання титану і сплавів для медичних імплантатів.

У біосумісних матеріалах повинні бути кілька характеристик. По-перше, вони не повинні бути токсичними для клітин. Якщо медичний імплантат встановлений та вбиває оточуючі клітини, це, очевидно, спричинить ускладнення для пацієнта. По-друге, матеріал не повинен спричинювати імунної відповіді. Загальною проблемою медичних імплантатів є відторгнення, коли імунна система ідентифікує речовини в імплантаті як чужорідні та намагається боротися з ними. Це призводить до запалення та інфекції і може вплинути на функцію імплантату. Біосумісні матеріали також не повинні спричинювати хімічні реакції, що призводять до травм в організмі.

2.1.7 Розвиток пластмаси

Історія пластмас як матеріалів для імплантації не настільки давня, як металів, тому що до 40-х років ХХ ст. пластмас було мало. Можливо, перша стаття про імплантацію сучасного синтетичного полімеру – нейлону у вигляді шва, з'явилася в 1941 році.

Уже в 1939 році були опубліковані статті про імплантацію целофану, полімеру з рослин, який використовували як обгортку для кровоносних судин. Реакція на цей імплантат була описана як «виражена фіброзна реакція».

На початку 40-х років ХХ ст. з'явилися статті, в яких обговорювали реакцію на імплантований ПММА і нейлон.

Перша стаття про поліетилен як синтетичний

матеріал для імплантатів була опублікована в 1947 році [9]. У статті зазначається, що виробництво поліетилену за допомогою нової технології полімеризації високого тиску почалося в 1936 році. Цей процес дозволив виготовляти поліетилен без фрагментів ініціаторів та інших добавок. Інграхем та ін. продемонстрували хороші результати під час імплантації (тобто легка реакція на чужорідне тіло) і пояснювали ці результати високою чистотою полімеру, який вони використовували.

У статті 1949 року коментується той факт, що добавки до багатьох пластмас мають тенденцію до «потіння», і цей факт може бути відповідальним за сильну біологічну реакцію на ці пластмаси. Вчені Лівін і Барберіо виявили енергійну реакцію стороннього тіла на целофан, Lucite та нейлон, але надзвичайно м'яку реакцію – на «новий пластик» Teflon [10].

2.2 Епоха «героя-хірурга»

Під час Першої світової війни, і особливо наприкінці війни, нещодавно розроблені високоякісні металеві, керамічні та особливо полімерні матеріали перейшли від обмежень військового часу до доступності мирного часу. Можливості використання цих міцних інертних матеріалів одразу зацікавили хірургів потребою замінити хворі чи пошкоджені частини тіла. Матеріали, які спочатку виготовляли для літаків, автомобілів, годинників і радіоприймачів, застосовували для вирішення медичних проблем. До цих ранніх біоматеріалів належали силікони, поліуретани, тефлон, нейлон, метакрилати, титан і нержавіюча сталь.

Історичний контекст допомагає нам оцінити внесок, зроблений насамперед лікарями та стоматологами. Відразу

після Другої світової війни було мало випадків, щоб хірурги співпрацювали з вченими та інженерами. Лікарі та лікарі-стоматологи цієї епохи вважали доцільним винаходити (імпровізувати) там, де на кону було життя чи функціональність їхнього пацієнта. Крім того, існувала мінімальна державна регуляторна діяльність, а захист людських суб'єктів, який ми знаємо сьогодні, не існував. Лікареві безпосередньо були довірені життя і здоров'я пацієнта, він мав набагато більше свободи, ніж сьогодні, для героїчних дій, коли інші можливості були вичерпані. Ці лікарі читали про чудеса матеріалознавства після Другої світової війни. Дивлячись на пацієнта, відкритого на операційному столі, вони могли уявити собі заміни, мости, канали і навіть системи органів на основі таких матеріалів. Багато матеріалів випробували миттєво. Деяким випадково це вдавалося. Це були випробування високого ризику, але зазвичай вони відбувалися там, де інші варіанти були недоступними. Термін «герой-хірург» здається виправданим, оскільки хірург часто ставив на карту життя (або якість життя) і був готовий зробити величезний технологічний та професійний стрибок, щоб виправити людину. Ця ера біоматеріалів швидко привела до нового порядку, що характеризувався науковим / технічним внеском, державним контролем якості та обміном рішеннями перед спробою застосувати нові процедури з високим ризиком. Проте фундамент ідей та матеріалів для галузі біоматеріалів був побудований мужніми, відданими справами, творчими особистостями, і важливо подивитися на цю основу, щоб зрозуміти багато поглядів, тенденцій та матеріалів, поширених сьогодні [1].

2.2.1 Інтраокулярні лінзи

Сер Гарольд Рідлі – доктор медичних наук (1906–2001) (рис. 2.4), винахідник пластикової інтраокулярної лінзи (ІОЛ), зробив ранні точні спостереження за біологічною реакцією на імплантати, що узгоджується з прийнятними на сьогодні ідеями біосумісності.



Рисунок 2.4 – Сер Гарольд Рідлі, винахідник інтраокулярної лінзи, посвячений у лицарі королевою Єлизаветою II за його досягнення [1]

Після Другої світової війни він мав можливість оглянути льотчиків, яким ненавмисно імпантували в очі осколки пластику від розбитих навісів винищувачів Spitfire та Hurricane (рис. 2.5). Уламки від купола літака Spitfire були джерелом натхнення для створення інтраокулярних лінз [1].



Рисунок 2.5 – Винищувач Spitfire

Більшість із цих льотчиків мали пластикові фрагменти через роки після війни. У той час прийнято було вважати, що людський організм не сприймає імплантованих сторонніх предметів, особливо в оці – реакція організму на осколок або кулю наводилася як приклад труднощів імплантації матеріалів в організм. Око є цікавим місцем імплантації, тому що ви можете зазирнути всередину через прозоре вікно, щоб спостерігати за реакцією. Коли Рідлі зробив це, він зазначив, що осколки зажили на місці без подальшої реакції. Їх, за його стандартом, терпіло око. Сьогодні ми б описали це стабільне загоєння без значного постійного запалення або подразнення як «біосумісне». Це раннє спостереження «біосумісності» в людей, можливо, перше, з використанням критеріїв, подібних до тих, що прийняті сьогодні.

На основі цього спостереження Рідлі відстежив джерело пластикових куполів – поліметилметакрилат ІСІ Perspex. Він використав цей матеріал для виготовлення лінз-імплантатів (ІОЛ), які після деяких експериментів

добре функціонують у людей як заміна натуральних лінз, видалених хірургічно, які були затьмарені катарактою. Перша імплантація людині відбулася 29 листопада 1949 року. Упродовж багатьох років Рідлі був центром запеклих суперечок, оскільки він кидав виклик догмі, яка суперечила імплантації сторонніх матеріалів в очі – важко повірити, що імплантація біоматеріалу спричинила такий резонанс. Через суперечку ця галузь виникла не відразу – це був початок 80-х років ХХ ст., перш ніж ІОЛ стали основною силою на ринку біомедичних пристроїв. Проникливі спостереження, креативність, наполегливість і хірургічний талант Рідлі наприкінці 40-х років ХХ ст. перетворилися на індустрію, яка в даний час застосовує понад 7 млн таких лінз щорічно для людей. Упродовж усієї історії людства катаракта означала сліпоту або хірургічну процедуру, внаслідок якої реципієнтові були потрібні товсті, неестетичні лінзи, які погано коригували зір. Концепція Рідлі з використанням пластикового матеріалу, визнаного «біосумісним», змінила хід історії та істотно покращила якість життя мільйонів людей із катарактою [11].

2.2.2 Протези стегна та коліна

Перша заміна стегна, ймовірно, була здійснена в 1891 році німецьким хірургом Теодором Глюком, який використав цементовану кулю зі слонової кістки. Ця процедура була невдалою. У період 1920–1950 рр. було здійснено чимало спроб розробити протез для заміщення стегна. Хірург М. Н. Сміт-Петерсен у 1925 році дослідив використання скляної півкулі для розміщення на кульшовому суглобі. Це не вдалося через низьку довговічність.

Хромокобальтові сплави та нержавіюча сталь мали поліпшені механічні властивості, і було досліджено багато їх варіантів. У 1938 році брати Джудет із Парижа, Роберт і Жан, досліджували акрилову поверхню для процедур на стегнах, але вона мала тенденцію до розхитування. Ідея використання швидкотверднучих стоматологічних акрилів для приклеювання протезів до кістки була розроблена доктором Едвардом Дж. Хабоушем у 1953 році. У 1956 році Маккі та Ватсон-Фаррар розробили «повне» стегно з металевою вертлюжною чашкою, яка була закріплена на місці. Вироби з металу, ймовірно, призвели до високого рівня ускладнень.

Саме Джон Чарнлі (1911–1982) (рис. 2.6), працюючи в ізольованому туберкульозному санаторії в Райтінгтоні (Манчестер, Англія), винайшов перший, дійсно успішний протез тазостегнового суглоба.

Стовбур стегнової кістки, кулькова головка та пластикова вертлюжна чашка виявилися розумним вирішенням проблеми заміни пошкодженого суглоба. У 1958 році доктор Дж. Чарнлі використовував тefлонову вертлюжну чашу з поганими результатами через залишки зношення. До 1961 року він використовував поліетиленову чашку з високою молекулярною масою і досягав набагато кращих показників успіху. Цікаво, що Чарнлі дізнався про високомолекулярний поліетилен від продавця, який збував нові пластикові шестерні одному зі своїх техніків. Доктор Денніс Сміт зробив важливий внесок у розроблення протезів кульшового суглоба, ознайомивши доктора Чарнлі з ПММА-цементами, розробленими в стоматології, та оптимізувавши ці цементами для заміни кульшового суглоба. Тотальне ендопротезування колінного суглоба запозичило елементи технології протезування кульшового суглоба, й успішні результати були одержані в період 1968–1972 рр., коли провідними були хірурги Френк Ганстон та Джон Інсолл.

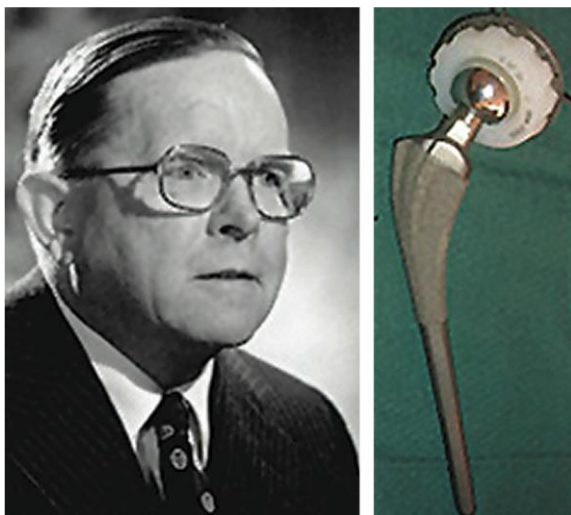


Рисунок 2.6 – Сер Джон Чарнлі та оригінальний протез кульшового суглоба Чарнлі [1]

2.2.3 Зубні імплантати

Деяка «передісторія» зубних імплантатів була вже описана вище. У 1809 році Маджіоло виготовив золотий імплант, поміщений у свіжі лунки для екстракції, до яких він прикріпив зуб після певного періоду загоєння. Це надзвичайно подібне до сучасних процедур імплантації зубів. У 1887 році ця процедура була використана з платиновим штифтом. Золото і платина дали погані результати з часом, тому ця процедура ніколи не була поширеною.

У 1937 році Венейбл використовував хірургічний сплав Vitallium (віталіум – торгова марка стелітового сплаву на основі кобальту, що містить, мас. %: 25–35 Cr, 4–6 Mo, 1,5–3,5 Ni, 0,2–0,35 C і є корозійностійким в окиснюваних середовищах) (рис. 2.7) та Co-Cr-Mo для таких імплантатів.



Рисунок 2.7 – Зубний протез,
виготовлений із використанням сплаву віталіум [12]

Також приблизно в 1937 р. Строк у Гарварді застосував гвинтовий імплантат Vitallium, і це могло бути першим успішним зубним імплантатом. Потім відбулася низка розробок у хірургічних процедурах та дизайні імплантатів (наприклад, ендостеальний лопатковий імплантат).

Пер Ингвар Бранемарк, хірург-ортопед із Лундського університету (Швеція), імплантував експериментальний пристрій – титановий циліндр, який вкручували в кістку кролика для спостереження за реакціями загоєння. Після завершення експерименту, який тривав кілька місяців, він спробував видалити титановий пристрій і виявив, що він щільно вбудований у кістку [13]. Доктор Бранемарк назвав це явище «остеоінтеграцією» та дослідив застосування титанових імплантатів для хірургічних і стоматологічних процедур. Він також розробив хірургічні протоколи для імплантації зубів із низьким рівнем впливу, які зменшили некроз тканин і підвищили ймовірність хороших результатів. Більшість зубних імплантатів і багато інших ортопедичних імплантатів на сьогодні виготовляють із титану та його сплавів.

2.2.4 Штучна нирка

Ниркова недостатність упродовж більшої частини історії була вироком до смерті, що триває приблизно один місяць. У 1910 році в університеті Джона Хопкінса перші спроби вивести токсини з крові зробили Джон Джейкоб Авель. Експерименти проводили з кролячою кров'ю, і виконати цю процедуру на людях було неможливо.

У 1943 році в окупованій нацистами Голландії, Віллем Колф, лікар, який лише починав свою кар'єру в той час, побудував систему барабанного діалізатора зі 100-літровою бакою, дерев'яних рейок і 130 футів целюлозної ковбасної оболонки як діалізної мембрани. Деякі успіхи були помічені в порятунку життів, коли до цього був лише один неприємний результат – ниркова недостатність. Колф переніс свої ідеї до Сполучених Штатів і в 1960 році в клініці Клівленда розробив «штучну нирку пральної машини» (рис. 2.8).

Великий прогрес у нирковому діалізі був досягнутий доктором Белдінгом Скрібнером із Вашингтонського університету. Скрібнер розробив метод регулярного доступу до кровотоку для діалізного лікування. До цього, лише після кількох процедур, місця доступу до крові були використані, і подальший діаліз був неможливим.



Рисунок 2.8 – Віллем Колф (у центрі) та штучна нирка пральної машини [1]

Побачивши потенціал діалізу для допомоги пацієнтам із гострим болем, Скрібнер розповідає історію прокидання серед ночі з ідеєю отримати легкий доступ до крові – шунта, імплантованого між артерією та веною, що виходила через шкіру як «U». Через відкриту частину шунта можна було легко отримати доступ крові. Коли доктор Скрібнер почув про новий пластик Teflon®, він уявив, як вивести кров із кровоносних судин і потрапити в них. У 1960 році він, Уейн Квінтон і Девід Ділард винайшли революційний пристрій – шунт Скрібнера. У цьому пристрої були використані тефлонові трубки для

доступу до судин, манжета Dacron®, яка проходить через шкіру, і трубка із силіконової гуми для кровотоку. Згодом за допомогою пристрою урятували життя багатьох людей із термінальною стадією захворювання нирок в усьому світі. Першим пролікованим пацієнтом був Клайд Шілдс. Завдяки лікуванню з використанням нової техніки шунтування він прожив із хронічною нирковою недостатністю більше ніж одинадцять років і помер у 1971 році. Цікаво, що доктор Скрібнер відмовився запатентувати свій винахід через його важливість для медичної допомоги. Додатковий важливий внесок у створення штучної нирки зробив професор хімічної інженерії Лес Бабб (Університет Вашингтона), який, працюючи зі Скрібнером, покращив ефективність діалізу та винайшов міксер для дозування діалізної рідини. Перший діалізний центр був відкритий у Сіетлі з використанням цих важливих технологічних досягнень.

Винахід Скрібнера створив нову проблему для клінічної практики та моральну дилему для лікарів: хто лікуватиметься, якщо можливе лікування обмежене? Етичні проблеми, що виникають у зв'язку з цією дилемою, відомі як досвід Сіетла. У президентському зверненні Скрібнера до Американського товариства штучних внутрішніх органів (1964) обговорювалися проблеми відбору пацієнтів, припинення лікування, самогубства пацієнтів, гідної смерті та відбору для трансплантації. Цей досвід вибору тих, хто отримуватиме діаліз, часто вважається початком біоетики [14].

2.2.5 Штучне серце

Віллем Колфф також був піонером у розвитку штучного серця. Перше штучне серце в Західній півкулі

імплантував собаці в 1957 році (російське штучне серце було імплантовано собаці в кінці 30-х ХХ ст.). Штучне серце Колфа було виготовлене з термореактивного полівінілхлориду, відлитого всередині порожнистих форм для запобігання утворенню швів. У 1953 році Джон Гіббон винайшов серцево-легеневу машину, але це було корисно лише для гострого лікування, наприклад під час операції на відкритому серці.

У 1964 році Національний інститут серця і легенів поставив за мету створення штучного серця до 1970 року. Доктор Майкл Дебейкі імплантував людині допоміжний пристрій для лівого шлуночка в 1966 році, а доктори Дентон Кулі та Вільям Холл імплантували людині повністю штучне серце з поліуретану в 1969 році. У період 1982–1985 рр. доктор Вільям де Вріс імплантував ряд сердець Jarvik на основі розробок, створених докторами Кліффорд Кван-Гетт і Дональд Лайман – пацієнти жили до 620 днів із пристроєм Jarvik 7.

У 60-х і 70-х роках механічні серця розробляли Національні інститути охорони здоров'я, але вони були значною мірою невідомі громадськості. Потім у 1967 році Крістіан Бернард провів перше пересадження серця людини, подія, яка викликала всесвітній інтерес: люди раптово усвідомили, що заміна серця – це спосіб лікування серцевої недостатності. У 1969 році Дентон Кулі виконав першу імплантацію тимчасового штучного серця, і примітивний пристрій підтримував пацієнта впродовж майже трьох днів, поки донор не був знайдений терміновим зверненням до преси. Після ще півтора десятиліття досліджень, підтримуваних НІН, серце Jarvik 7 стало першим штучним серцем, імплантованим як постійна заміна безнадійно хворого природного серця.

В Університеті Юти 2 грудня 1982 Вільям Девріс, доктор медичних наук, імплантував тотальний штучний

препарат Jarvik 7 Барні Кларку, стоматологу із Сіетла, який зголосився пройти процедуру новаторства, тому що хотів зробити внесок у медичну науку. Доктор Джарвік згадує, що перед операцією доктор Кларк сказав лікарям, що він не очікує прожити більше ніж декілька днів з експериментальним серцем, але він сподівається, що те, про що дізналися лікарі, може коли-небудь урятувати життя іншим [15].

2.2.6 Грудні імпланти

Грудний імплантат еволюціонував для усунення поганих результатів, досягнутих за безпосереднього введення речовин у груди для збільшення. У 50-х роках губки з полівінілового спирту були імплантовані як протези грудей, але результати з ними також були поганими. Насправді, у 60-х роках ХХ ст. у Каліфорнії та Юті класифікували ін'єкції силікону як кримінальне правопорушення.

Пластичні хірурги університету Техасу Томас Кронін та Френк Джиро винайшли перший на початку 60-х років ХХ ст. силіконовий грудний імплантат – силіконову оболонку, наповнену гелем. Упродовж багатьох років було випробувано багато варіантів цього пристрою, враховуючи обшивку пристрою пінополіуретаном (імплантат Natural Y). Цей варіант імплантату грудей загрожував проблемами. Однак основний гумо-силіконовий гелевий грудний імплантат був загалом взятий до виконання [16].

Першу пробну операцію провели хірурги собаці Есмеральді, якій пересадили силіконовий мішечок із гелем. Імплант ввели під шкіру і залишили його на кілька тижнів. Есмеральда зжувала шви, і довелося вилучити імпланти [17]. Загалом операція пройшла успішно і хірург Джиро

оголосив, що імпланти «безпечні, як вода». Невдовзі після цього хірурги розпочали пошук жінки, яка б погодилася на операцію. Весною 1962 року мати шістьох дітей Тіммі Джин Ліндсі лягла на операційний стіл у лікарні Джефферсона Дейвіса в Х'юстоні, штат Техас. Пані Ліндсі не планувала збільшувати груди, вона прийшла до шпиталю, щоб усунути татуювання на них, а лікарі запропонували їй стати добровольцем у першій операції зі збільшення розміру грудей (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Тіммі Джин Ліндсі: до операції, після і зараз [17]

Хірург Кронін розповів про операцію на засіданні Міжнародного товариства пластичних естетичних хірургів (ISAPS) в окрузі Вашингтон у 1963 році.

З 1992 р. до 2006 р. силіконові імпланти зникли з американського ринку для рішень Федерального управління США з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів (FDA) через надто велику кількість скарг через розриви та протікання. Хірурги продовжували використовувати імпланти, які заповнювали

розчином із сіллю. Після низки розслідувань FDA дійшло висновку: силіконові груди безпечні за невеликого ризику захворювання лімфоми [17].

2.2.7 Судинні трансплантати

Хірургам давно були потрібні методи та матеріали для відновлення пошкоджених та хворих кровоносних судин. На початку ХХ століття доктор Алексіс Каррел розробив методи анастомозування (зшивання) кровоносних судин, за це досягнення він отримав Нобелівську премію з медицини в 1912 році. У 1942 році Блекмор використовував металеві трубки з віталієм, щоб закрити артеріальні дефекти в поранених на війні солдат. Стажер Артур Вурхіз (1922–1992) у 1947 році помітив під час патологоанатомічного дослідження, що тканина виросла навколо шовкового шва, залишеного всередині лабораторної тварини. Це спостереження стимулювало ідею про те, що тканинна трубка також може загоюватися, «заселяючись» у тканини тіла. Можливо, таку реакцію загоєння в пробірці можна було б використати для заміни артерії? Його перші експериментальні судинні трансплантати були зшиті із шовкової хустки, а потім – із парашутної тканини (Vinylon N), використовуючи швейну машину дружини.

Перший людський імплантат протезного судинного трансплантата поставлений у 1952 році. Пацієнт прожив багато років після цієї процедури, що надихнуло багатьох хірургів скопіювати цю процедуру. До 1954 року була опублікована інша стаття, яка встановлювала очевидні переваги пористої (тканинної) трубки над твердою поліетиленовою трубкою [18]. У 1958 році в підручнику із судинної хірургії була описана така методика [19]:

«Териленову, орлонську або нейлонову тканину купують у магазині драпіровок і вирізають рожевими ножицями до потрібної форми. Потім її зшивають ниткою з подібного матеріалу в трубку і стерилізують автоклавуванням перед використанням».

2.2.8 Стенти

Частково закупорені коронарні артерії призводять до стенокардії, зниження функціональності серця, а, зрештою, в разі закупорення артерії (тобто інфаркту міокарда) – загибелі ділянки серцевого м'яза. Під час обхідних операцій беруть ділянку вени з іншої частини тіла і замінюють оклюзійну коронарну артерію чистим каналом. Такі операції довготривалі, тяжкопереносні для пацієнта і дороговартісні. Синтетичні судинні трансплантати діаметром 3 мм, що відповідають анатомії коронарної артерії людини, тромбуються і тому не можуть бути використані. Інший варіант – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА). У цій процедурі балон вводять на катетері в коронарну артерію і потім надувають, щоб відкрити просвіт оклюзійної судини. Однак у багатьох випадках коронарна артерія може спазмувати і закритися від травми процедури. Винахід стента коронарної артерії – розширюваної металевої сітки, яка тримає просвіт відкритим після ЧТКА, став великою революцією в лікуванні ішемічної оклюзійної хвороби. З його власних слів, доктор Хуліо Пальмаз описує походження та історію серцево-судинного стента.

Доктор Пальмаз розробив замість пружини або витка металеву трубку з прорізами з нержавіючої сталі з повітряними кульками. Відчуваючи різні конструкції і типи металу, в кінцевому підсумку було розроблено стент

(рис. 2.10) Palmaz-Schatz, який розмістили в коронарних судинах собак у 1985 році, а за фінансової підтримки Johnson & Johnson – у людей у 1987. Це було утруднено через проблеми з доставленням і високою частотою ускладнень.

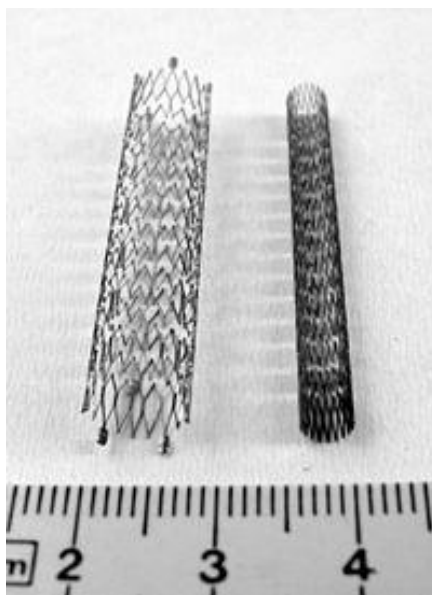


Рисунок 2.10 – Стент для периферичної артерії: в стислому (праворуч) і розправленому (зліва) стані [20]

2.2.9 Кардіостимулятори

У Лондоні в 1788 році Чарльз Кіт написав «Нарис відновлення очевидно мертвих», де обговорював електричні розряди до грудей для реанімації серця. У період 1820–1880 рр. вже було відомо, що електричні поштовхи можуть модулювати серцебиття (і, звичайно,

враховувати історію Франкенштейна з тієї епохи). Винахід портативного кардіостимулятора, що важко переноситься за сучасними мірками, може відбуватися майже одночасно у двох групах (1930–1931): Альбертом С. Хайманом (США) (рис. 2.11) та доктором Марком К. Лідвіллом (працюючи в Австралії з фізиком майором Едгаром Бутом).



Рисунок 2.11 – Портативний кардіостимулятор Albert Hуman Model II, близько 1932–1933 років [1]

Канадський інженер-електрик Джон Хоппс, проводячи дослідження з гіпотермії в 1949 р., винайшов ранній серцевий кардіостимулятор. Відкриття Хепса полягало в тому, що якщо охолоджене серце перестане битися, воно може електрично перезапуститися. Це

привело до винайдення Хопсом серцевого кардіостимулятора з вакуумною трубкою в 1950 році. Пол М. Золл розробив кардіостимулятор спільно з компанією Electrodyne в 1952 р. Прилад розміром із великий настільний радіоприймач живився зовнішнім струмом і стимулював серце за допомогою електродів, розміщених на грудях. Ця терапія спричинювала біль та опіки, хоча могла прискорити серце. У період 1957–1958 рр. граф Е. Баккен, засновник Medtronic, Inc., розробив перший носійний транзисторизований (зовнішній) кардіостимулятор на прохання серцевого хірурга доктора К. Уолтона Ліллехей. Баккен швидко виготовив прототип, який Ліллехей використовував на дітях із блокуванням серця після хірургії. Medtronic комерційно випустив цей носимий транзисторизований пристрій як пейсмейкер 5800.

У 1959 році інженер Вілсон Грейтбатч та кардіолог У. М. Чардак розробили перший повністю імплантований кардіостимулятор. Вони використали два транзистори Texas Instruments, технічне нововведення, що дозволяло невеликі розміри та низьку витрату енергії. Емулятор кардіостимулятора був укладений в епоксидну клітину, щоб запобігти інактивації рідин організму.

2.2.10 Клапани серця

Розвиток протезного клапана серця паралельно відбувався в кардіохірургії. Поки серце не вдасться зупинити і відточити кровотік, заміна клапана буде складною проблемою. Чарльз Хуфнагель у 1952 р. імплантував клапан, що складався з трубки з ПММА та нейлонової кулі в серці, що б'ється (рис. 2.12).



Рисунок 2.12 – Серцевий клапан Hufnagel, що складається з трубки з поліметилметакрилату і нейлонової кульки [1]

Це була героїчна операція і переважно невдала, але вона надихнула серцевих хірургів вважати, що протези клапанів можливі. Розвиток серцево-легеневої машини 1953 року Гіббоном дозволило провести наступний етап еволюції протеза серця. У 1960 році хірург Альберт Старр здійснив заміну мітрального клапана в людини, використовуючи конструкцію клапана, що складається із силіконової кульки та поліметилметакрилатної клітки (пізніше замінена кліткою з нержавіючої сталі). Клапан винайшов інженер Лоуелл Едвардс. Серцевий клапан ґрунтувався на конструкції пробки для пляшок, винайденій у 1858 році. Старр цитує це так: «Давайте зробимо клапан,

який працює, і не турбуємося про його зовнішній вигляд», – посилаючись на конструкцію Едвардса, що кардинально відрізнялася від клапана з листочком, який природа сформувала в ссавців. До винайдення клапана Старра – Едвардса жодна людина не жила з протезним клапаном серця довше ніж три місяці. Було встановлено, що цей клапан забезпечує хорошу виживаність пацієнтів. Основними проблемами розвитку клапана в ту епоху були тромбоз і довговічність. Воррен Хенкок розпочав розроблення першого серцевого клапана з листової тканини в 1969 році, а його компанія та клапан були придбані Johnson & Johnson у 1979 році.

2.2.11 Доставка ліків і контрольоване випускання

Упродовж більшої частини анамнезу ліки вводили перорально або шприцом для підшкірних ін'єкцій. Загалом не було жодних спроб модулювати швидкість надходження препарату в організм. У 1949 році Дейл Вурстер винайшов те, що зараз відомо як метод Вурстера, який дозволяв інкапсулювати пігулки і таблетки, а отже, сповільнювати швидкість їх вивільнення. Проте сучасні ідеї контрольованого вивільнення простежуються до лікаря Джуда Фолкмана. Лікар Фолкман помітив, що барвники глибоко проникають у силіконовий каучук, і на підставі цього припустив, що ліки можуть робити те саме. Він запечатав ізопротеренол (препарат, який використовують для лікування блокади серця) у силіконові трубки та імплантував їх у серця собак [21]. Фолкман відзначив відстрочене вивільнення і пізніше застосував ту саму ідею для доставки стероїду для контролю за народжуваністю. Він подарував цю безпатентну розробку Всесвітній раді з народонаселення. Підприємець і хімік

Александро Заффароні почув про роботу Фолкмана і в 1970 році заснував компанію Alza (спочатку названа Pharmetrics), щоб розвивати ці ідеї для фармацевтичної промисловості. Компанія розробила низку нових полімерів для контрольованого вивільнення, а також нові стратегії доставлення. Alza була лідером у запуску цієї нової галузі, яка сьогодні так важлива [22].

2.3 Розроблені нові біоматеріали та інженерні пристрої

На відміну від біоматеріалів епохи хірурга-героя, коли для виготовлення медичних пристроїв використовували переважно стандартні матеріали, у 60-х роках ХХ ст. роках було отримано матеріали, розроблені спеціально для застосування як біоматеріали. У цій частині наведені деякі ключові класи матеріалів та їх еволюція від сировини до синтезованих біоматеріалів.

2.3.1 Силікони

Хоча клас полімерів, відомих як силікони, досліджували впродовж багатьох років, лише на початку 40-х років ХХ ст. Юджин Рохов став піонером у масштабуванні та виробництві комерційних силіконів за допомогою реакції хлористого метилу з кремнієм за наявності каталізаторів. У книзі Рохова 1946 року «Хімія силіконів» він анекдотично коментував низьку токсичність силіконів, але не запропонував застосування в медицині. Можливо, перше повідомлення про силікони для імплантації було від Лахі (1946) [23]. Потенціал використання цих матеріалів у медичних цілях був реалізований незабаром після цього. У книзі про силікони

1954 року Макгрегор має цілий розділ під назвою «Фізіологічна реакція на силікони». Були цитовані токсикологічні дослідження, які приписують Макгрегору, що кількість силіконів, які люди можуть приймати у свій організм, має бути «цілком нешкідливою». Він без посилянь згадує про застосування силіконової гуми в штучних нирках. Гумові решітки із силіконовим покриттям також використовували для підтримання діалізної мембрани [24].

2.3.2 Поліуретани

Поліуретан був винайдений Отто Байєром та його колегами в Німеччині в 1937 році. Хімія поліуретанів, по суті, пропонувала широкий спектр синтетичних варіантів, що приводять до твердих пластмас, гнучких плівок або еластомерів. Цікаво, що це був перший клас полімерів, який демонстрував еластичність каучуку без ковалентного зшивання. Ще в 1959 році поліуретани були досліджені для біомедичних застосувань, зокрема серцевих клапанів [25]. У середині 60-х років був розроблений клас сегментованих поліуретанів, які продемонстрували як хорошу біосумісність, так і чудову довговічність у біологічних розчинах за температури 37 °C [26]. Ці сегментовані поліуретани, що продають під назвою Biomer компанією Ethicon і засновані на DuPont Lycra, склалися з діафрагм насоса Jarvik 7, які були імплантовані семи особам.

2.3.3 Тефлон

Хімік із фірми DuPont Рой Планкетт відкрив надзвичайно інертний полімер Teflon

(політетрафторетилен) (ПТФЕ) у 1938 році. Вільям Л. Гор і його дружина Вів у 1958 році заснували компанію з використання Teflon для ізоляції дротів. У 1969 році їх син Боб виявив, що Teflon під час нагрівання та розтягування утворює пористу мембрану з привабливими фізичними та хімічними властивостями. Білл Гор розповідає історію, що на крісельному підйомнику на гірськолижному курорті він витяг із кишені парки шматок пористої тефлонової трубки, щоб показати своєму колезі-пасажиrowі. Лижник був лікарем і попросив випробувати зразок судинного протеза. Тепер пористий тефлон Goretex та подібні розширені ПТФЕ є провідними синтетичними судинними трансплантатами, а також їх використовують у хірургії та біотехнології.

2.3.4 Гідрогелі

Гідрогелі були знайдені в природі з часів еволюції життя на Землі. Бактеріальні в біоплівки, гідратовані компоненти позаклітинного матриксу та рослинні структури є повсюдно поширеними, набряклими від води мотивами в природі. Желатин і агар також були відомі, їх використовували для різних застосувань на початку людської історії. Але сучасну історію гідрогелів як клас матеріалів, призначених для медичних застосувань, можна точно простежити.

У 1936 році вчені DuPont опублікували статтю про нещодавно синтезовані метакрилові полімери. У цій праці було згадано полі-2-гідроксіетилметакрилат (polyHEMA). Він був коротко описаний як твердий, крихкий, склоподібний полімер, і очевидно не вважався важливим. Після цієї статті polyHEMA була, по суті, забута до 1960 року. Віхтерле і Лім опублікували в журналі Nature статтю,

в якій описують полімеризацію мономеру НЕМА й зшивального агента за наявності води та інших розчинників [27]. Замість крихкого полімеру вони отримали м'який, набряклий від води, еластичний, прозорий гель. Віхтерле розробив апарат (спочатку створений із дитячого конструктора; рис. 2.3) для відцентрового лиття гідрогелю в контактні лінзи з відповідною силою заломлення.

Інтерес і застосування гідрогелів із роками неухильно зростали. До важливих ранніх застосувань належали акриламідні гелі для електрофорезу, пористі губки з полівінілового спирту (Івалон) як імплантати, багато гідрогелевих складів як м'які контактні лінзи та альгінатні гелі для інкапсуляції клітин.

2.3.5 Поліетиленгліколь

Поліетиленгліколь (ПЕГ), який також називають поліетиленоксидом (ПЕО) у формі високої молекулярної маси, можна віднести до категорії гідрогелю, особливо якщо ланцюги зшиті. Однак ПЕГ має багато інших застосувань і реалізацій.

Низька реактивність ПЕГ з живими організмами була відома щонайменше з 1944 року, коли його досліджували як можливий засіб для внутрішньовенного введення жиророзчинних гормонів [28]. У середині 70-х років ХХ ст. Френк Девіс та його колеги виявили, що якщо б ланцюги ПЕГ були приєднані до ферментів і білків, вони мали б набагато довший функціональний час перебування *in vivo*, ніж біомолекули, які не були ПЕГільовані [29]. Професор Едвард Мерріл із Массачусетського технологічного інституту, ґрунтуючись на тому, що він назвав «різноманітними доказами» з літератури, прийшов

до висновку, що поверхнево іммобілізований ПЕГ буде протистояти білку та поглинанню клітин. Експериментальні результати його дослідницької групи на початку 80-х років підтвердили цей висновок [30]. Розробки синтетичної хімії доктора Мілтона Харріса в Університеті Алабами, Хантсвілл, значно прискорили застосування ПЕГ для вирішення широкого кола біомедичних проблем.

2.3.6 Полімолочно-гліколева кислота

Хоча спочатку була відкрита в 1833 році аніонна полімеризація з циклічного лактидного мономеру, на початку 60-х років ХХ ст. стало можливим створення матеріалів із механічними властивостями, порівняними з дакроном.

Першою публікацією щодо застосування полімолочної кислоти в медицині може бути Kulkarni et al. (1966) [31]. Ця група продемонструвала, що полімер повільно розкладався після імплантації в морських свинок або щурів і добре переносився організмами. Катрайт та ін. (1971) першими застосували цей полімер для ортопедичної фіксації [32]. Згодом були розроблені полігліколева кислота та сополімери молочної та гліколевої кислот. Ранні клінічні застосування полімерів у цій низці були для швів, ґрунтувалися на праці Джо Фразза та Еда Шмітта з David & Geck, Inc. [33]. Полімери гліколевої/молочної кислоти також широко використовували для контрольованого вивільнення ліків і білків. Група професора Роберта Лангера з Массачусетського технологічного інституту була лідером у розробленні цих полімерів у вигляді пористих каркасів для тканинної інженерії [34].

2.3.7 Гідроксіапатит

Гідроксіапатит є одним із найбільш вивчених матеріалів для загоєння кісток. Це природний мінерал, компонент кістки та синтезований матеріал із широким використанням у медицині. Гідроксіапатит можна легко зробити у вигляді порошку.

Одними з перших, хто описали біомедичні застосування цього матеріалу, були Levitt et al. (1969). Вони використали гаряче пресування гідроксіапатиту у форму, корисну для біологічних експериментів [35]. З цієї ранньої оцінки аспекту матеріалознавства природного біомінералу появилися тисячі статей. Насправді, перламутровий імплантат, описаний у розділі до історії, може бути вдячним своєю ефективністю гідроксіапатиту – було показано, що карбонат кальцію перламутру може перетворюватися в розчинах фосфатів на гідроксіапатит [36].

2.3.8 Титан

У 1791 році Вільям Грегор, хімік-любитель із Корнуолла, використав магніт для вилучення руди з місцевої річки, яку ми зараз знаємо як ільменіт. Потім він витягнув залізо з цього чорного порошку за допомогою соляної кислоти, і отримав залишок, який був неочищеним оксидом титану. Після 1932 року процес, розроблений Вільямом Кроллом, дозволив проводити комерційне вилучення титану з мінеральних джерел. Наприкінці Другої світової війни методи металургії титану та титанові матеріали пройшли шлях від військового застосування до використання в мирний час. До 1940 року з титановими імплантатами вже було досягнуто задовільних результатів [37]. Основним проривом у використанні титану для

імплантатів кісткової тканини стало відкриття остеоінтеграції Бранемарком, описане вище в розділі про зубні імплантати.

2.3.9 Біоскло

Біоскло є важливим серед біоматеріалів як один із перших повністю синтетичних матеріалів, який безперешкодно зв'язується з кісткою.

Його розробили професор Ларрі Хенч та його колеги. У 1967 році Хенч був доцентом університету Флориди. У той час його робота була зосереджена на скляних матеріалах та їх взаємодії з ядерним випромінюванням. У серпні того самого року він їздив на Конференцію з армійських матеріалів у Сагаморі, штат Нью-Йорк, із полковником США, який щойно повернувся з В'єтнаму, де він керував постачаннями до 15 підрозділів хірургічної лікарні мобільної армії. Полковник був не дуже зацікавлений у радіаційній стійкості скла. Швидше за все, він кинув виклик Хенчу таким чином: сотні кінцівок на тиждень у В'єтнамі ампутували через те, що в організмі було виявлено, що він відкидає метали та полімерні матеріали, які використовують для відновлення тіла. «Якщо ви можете зробити матеріал, який буде протистояти гамма-випромінюванням, то чому б не зробити матеріал, якому організм не буде чинити спротив?»

Хенч повернувся з конференції і написав пропозицію в американське медичне командування досліджень та розробок.

У жовтні 1969 р. проєкт був профінансований для перевірки гіпотези про те, що окуляри на основі силікату та склокераміки, що містять критичні кількості іонів Са та Р, не будуть відторгнуті кісткою.

У листопаді 1969 року Хенч виготовив невеликі прямокутники з того, що він назвав склом 45S5 (44,5 мас. % SiO_2), а Тед Грінлі, доцент кафедри ортопедичної хірургії Університету Флориди, імплантував їх у стегнові кістки в лікарні для ветеранів у Гейнсвіллі. Шість тижнів потому Грінлі зателефонував Хенчу: «Ларрі, які зразки ти мені дав? Вони не вийшли з кістки. Я розтягнув їх, натиснув на них, зламав кістку, а вони все ще скріплені на місці» [1].

Так і виникло біоскло. Пізніші дослідження Хенча, використовуючи обладнання для поверхневого аналізу, показали, що поверхня біоскла в біологічних рідинах перетворюється з багатої на силікати композиції на структуру, багату фосфатами, можливо, подібну до гідроксіапатиту [38].

2.4 Сучасна епоха

Ймовірно, що сучасна епоха в історії біоматеріалів, розроблених для контролю конкретних біологічних реакцій, була започаткована швидким розвитком сучасної біології (біоматеріали другого та третього покоління).

У 60-ті роки ХХ ст., коли в галузь біоматеріалів закладалися її основоположні принципи та ідеї, такі поняття, як рецептори клітинної поверхні, фактори росту, ядерний контроль експресії білка і фенотипу, клітинні приєднання білків і доставлення генів були або суперечливими спостереженнями, або невідкритими явищами.

Таким чином, піонери в цій галузі не могли розробити матеріали з урахуванням цих ідей. Заслуга спільноти біоматеріалів у тому, що вона швидко сприйняла та використала нові ідеї біології. Аналогічно нові ідеї

матеріалознавства, такі як фазовий розподіл, анодування, самозбирання, модифікація та аналіз поверхні, швидко були засвоєні в наборі інструментів і словнику вчених про біоматеріали.

Корисно перелічити кілька важливих ідей у літературі про біоматеріали, що створили основу для науки про біоматеріали, яку ми бачимо сьогодні:

- адсорбція білків;
- біоспецифічні біоматеріали;
- необростаючі матеріали;
- загоєння та реакція на чужорідне тіло;
- контрольований випуск;
- тканинна інженерія;
- регенеративна медицина;
- нанотехнології.

Проте важливо цінувати інтелектуальне лідерство багатьох дослідників, які пропитували ці ідеї, що містять сучасні біоматеріали, – це частина недавньої історії біоматеріалів, яка колись буде завершена. Сьогодні ми практикуємо біоматеріали, занурюючись в історію, що розвивається.

Таким чином, біоматеріали пройшли шлях від хірургів-героїв, які іноді працюють з інженерами, до сфери, де домінують інженери, хіміки та фізики, до нашої сучасної ери з біологами та біоінженерами як ключовими гравцями.

Питання для самоконтролю

1 Наведіть приклад першого «біоматеріалу» перед цивілізацією.

2 Наведіть приклади зубних імплантатів у ранніх цивілізаціях.

3 Які матеріали використовували як шви тисячу років тому?

4 Охарактеризуйте розвиток штучного серця та перфузії органів у період до Другої світової війни.

5 Охарактеризуйте розвиток контактних лінз у період до Другої світової війни.

6 Основні поняття біосумісності в період до Другої світової війни.

7 Опишіть історію розвитку пластмас.

8 Чим характеризується епоха «героя-хірурга» для розвитку біоматеріалів?

9 Охарактеризуйте розвиток інтраокулярних лінз у період після Другої світової війни.

10 Охарактеризуйте розвиток протезів стегна та коліна в період після Другої світової війни.

11 Які матеріали використовувалися для зубних імплантатів у період після Другої світової війни?

12 Охарактеризуйте розвиток штучного серця і нирок у період після Другої світової війни.

13 Які матеріали застосовували для грудних імплантатів у період після Другої світової війни?

14 Які матеріали застосовували для судинних трансплантатів і стентів у період після Другої світової війни?

15 Охарактеризуйте розвиток кардіостимуляторів і клапанів серця у період після Другої світової війни.

16 Відкриття та застосування силіконів.

17 Відкриття та застосування поліуретанів.

18 Відкриття та застосування тефлону.

19 Відкриття та застосування гідрогелів.

20 Історія застосування поліетилену в медицині.

21 Історія застосування поліетиленгліколю в медицині.

- 22 Історія застосування полімолочно-гліколевої кислоти в медицині.
- 23 Історія застосування гідроксіапатиту в медицині.
- 24 Історія відкриття титану в медицині.
- 25 Відкриття та застосування біоскла.
- 26 Перелічіть основні тенденції для розвитку сучасних біоматеріалів.

Список літератури

1. Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine / B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons. – 3rd edn. – 2013. – Academic Press : Elsevier Inc. – 1519 p.
2. Historia de los Biomateriales [https](https://www.timetoast.com/timelines/historia-de-los-biomateriales-09d9d538-857e-40b4-9645-672e72642506) [Electronic resource]. – Access mode : <https://www.timetoast.com/timelines/historia-de-los-biomateriales-09d9d538-857e-40b4-9645-672e72642506>.
3. Bobbio A. The first endosseous alloplastic implant in the history of man / A. Bobbio // Bull. Hist. Dent. – 1972. – № 20. – P. 1–6.
4. False teeth of the Roman world / E. Crubezy, P. Murail, L. Girard, J-P. Bernadou // Nature. – 1998. – Vol. 391. – P. 29.
5. Scott M. 32,000 years of sutures / M. Scott // NATNews. – 1983. – Vol. 20, No. 5. – P. 15–17.
6. Эволюция контактной линзы [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <https://centroka.com/evolution-kontakt-linz>.
7. Пациентам. Все о контактных линзах [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <https://www.likon.com.ua/pacientam/vse-o-kontaktnyh-linzah/istoriya-sozdaniya-kontaktnyh-linz/>.

8. Отто Віхтерле [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://uk.wikipedia.org/wiki/Отто_Віхтерле.

9. Ingraham F. D. Polyethylene, a new synthetic plastic for use in surgery / F. D. Ingraham, E. Jr. Alexander, D. D. Matson // JAMA. – 1947. – Vol. 135, No 2. – P. 82–87.

10. LeVeen H. H. Tissue reaction to plastics used in surgery with special reference to Teflon / H. H. LeVeen, J. R. Barberio // Ann. Surg. – 1949. – Vol. 129, No 1. – P. 74–84.

11. Apple D. J. Sir Nicholas Harold Ridley, Kt, MD, FRCS, FRS / D. J. Apple, R. H. Trivedi // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, No. 9. – P. 1198–1202.

12. Віталіум [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/Віталіум>.

13. Regeneration of bone marrow / P. I. Branemark et al. // Acta Anat. – 1964. – Vol. 59. – P. 1–46.

14. Blagg C. Development of ethical concepts in dialysis: Seattle in the 1960s / C. Blagg // Nephrology. – 1998. – Vol. 4, No. 4. – P. 235–238.

15. Jarvik R. The Jarvik-7 [Electronic resource]. – Access mode : <https://www.jarvikheart.com/history/robert-jarvik-on-the-jarvik-7/>.

16. Bondurant S. Safety of Silicone Breast Implants / S. Bondurant, V. Ernster, R. Herdman. – Washington : National Academies Press, 1999.

17. Боуз К. Операції зі збільшення грудей – півстоліття [Електронний ресурс] / К. Боуз, К. Гібблсвейт. – Режим доступу : https://www.bbc.com/ukrainian/entertainment/2012/04/120403_breasts_implants_dt.

18. Egdahl R. H. Plastic venous prostheses / R. H. Egdahl, D. M. Hume, H. A. Schlang // Surg. Forum. – 1954. – Vol. 5. – P. 235–241.

19. Rob C. Vascular surgery / C. Rob // *Modern Trends in Surgical Materials* / L. Gillis (ed.). – London : Butterworth & Co., 1958. – P. 175–185.

20. Стент [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://uk.wikipedia.org/wiki/Стент>.

21. Folkman J. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy / J. Folkman, D. M. Long // *J. Surg. Res.* – 1964. – Vol. 4. – P. 139–142.

22. Hoffman A. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems / A. Hoffman // *Journal of Controlled Release.* – 2008. – Vol. 132, No. 3. – P. 153–163.

23. Lahey F. H. Comments (discussion) made following the speech “Results from using Vitallium tubes in biliary surgery”, by Pearse H. E. before the American Surgical Association, Hot Springs VA / F. H. Lahey // *Ann. Surg.* – 1946. – Vol. 124. – P. 1027.

24. Skeggs L. T. Studies on an artificial kidney: preliminary results with a new type of continuous dialyzer / L. T. Skeggs, J. R. Leonards // *Science.* – 1948. – Vol. 108. – P. 212.

25. Akutsu T. Polyurethane artificial heart valves in animals / T. Akutsu, B. Dreyer, W. J. Kolff // *J. Appl. Physiol.* – 1959. – Vol. 14. – P. 1045–1048.

26. Boretos J. W. Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications / J. W. Boretos, W. S. Pierce // *Science.* – 1967. – Vol. 158. – P. 1481–1482.

27. Wichterle O. Hydrophilic gels for biological use / O. Wichterle, D. Lim // *Nature.* – 1960. – Vol. 185. – P. 117–118.

28. Friedman M. A vehicle for the intravenous administration of fat soluble hormones / M. Friedman // *J. Lab. Clin. Med.* – 1944. – Vol. 29. – P. 530–531.

29. Abuchowski A. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of

bovine liver catalase / A. Abuchowski, J. R. McCoy, N. C. Palczuk, T. van Es, F. F. Davis // *J. Biol. Chem.* – 1977. – Vol. 252, No. 11. – P. 3582–3586.

30. Merrill E. W. Poly(ethylene oxide) and blood contact / E. W. Merrill // *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* / J. M. Harris (ed.). – New York : Plenum Press, 1992. – P. 199–220.

31. Polylactic acid for surgical implants / R. K. Kulkarni, K. C. Pani, C. Neuman, F. Leonard // *Arch. Surg.* – 1966. – Vol. 93. – P. 839–843.

32. Cutright D. E. Fracture reduction using a biodegradable materials, polylactic acid / D. E. Cutright, E. E. Hunsuck, J. D. Beasley // *J. Oral Surg.* – 1971. – Vol. 29. – P. 393–397.

33. Frazza E. A new absorbable suture / E. Frazza, E. Schmitt // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1971. – Vol. 5, No. 2. – P. 43–58.

34. Langer R. Tissue engineering / R. Langer, J. P. Vacanti // *Science.* – 1993. – Vol. 260. – P. 920–926.

35. LForming methods for apatite prostheses / S. R. Levitt, P. H. Crayton, E. A. Monroe, R. A. Condrate // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1969. – Vol. 3. – P. 683–684.

36. Ni M. Nacre surface transformation to hydroxyapatite in a phosphate buffer solution / M. Ni, B. D. Ratner // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – P. 4323–4331.

37. Bothe R. T. Reaction of bone to multiple metallic implants / R. T. Bothe, L. E. Beaton, H. A. Davenport // *Surg., Gynec. & Obstet.* – 1940. – Vol. 71. – P. 598–602.

38. Clark A. E. The influence of surface chemistry on implant interface histology: a theoretical basis for implant materials selection / A. E. Clark, L. L. Hench, H. A. Paschall // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1976. – Vol. 10. – P. 161–177.

РОЗДІЛ 3 СУЧАСНІ БІОМАТЕРІАЛИ

3.1 Класифікація матеріалів біомедичного призначення

Матеріали, призначені для контакту із середовищем живого організму і використовуються для виготовлення медичних виробів і пристроїв, отримали назву **біоматеріали**.

До переліку матеріалів, отримання яких актуальне для розвитку та вдосконалення відновної хірургії і трансплантології, входять різноманітні матеріали та композити з різними функціональними характеристиками і базовими властивостями [1].

На цей час прикладаються зусилля для класифікації та створення бази даних із біоматеріалів. Водночас виділяють матеріали для серцево-судинної і тканинної хірургії, урології, ортопедії та стоматології, покриття ранових поверхонь і створення систем доставлення лікарських речовин тощо. Серед них виділяють [2]:

- *біологічно сумісні з живим організмом* (матеріали, які в разі імплантації в організм, перебуваючи в ньому тривалий час, не викликають негативних реакцій. На сьогодні успішно застосовують силікон, тефлон, полікарбонати, полігліколід і полілактид, поліетилен, титан тощо);

- *володіють антитромбогенними властивостями* (матеріали, придатні для тривалого контакту з кров'ю і які використовують для виготовлення судинних протезів, клапанів серця, штучного перикарда та легневих діафрагм);

- *адсорбенти* (матеріали, використовувані в конструкціях апаратів штучних органів (нирки, легені,

серця); застосовують у цей час – активоване вугілля, цирконій, іонообмінні смоли тощо);

- *речовини, які переносять кисень* (клас речовин типу фторованих вуглеводнів, які застосовують для розчинення кисню у високих концентраціях, а також системи на основі капсульних покриттів еритроцитів крові тварин і людини або хімічне зв'язування високомолекулярних речовин із гемом еритроцитів);

- *діалізно-дифузійні плівкові матеріали* (необхідні для отримання діалізних плівок, які селективно виводять з організму речовину, креатинін та інші продукти обміну);

- *волокнисті матеріали* (мікропористі матеріали з високою ефективністю обміну речовин, які застосовують у конструкціях штучних органів, наприклад, вінілацетатні волокна (штучна нирка), силіконові капіляри штучних легень);

- *матеріали для мікроінкапсулювання* (необхідні для виготовлення мікрокапсул із діаметром близько один мікрон для систем доставлення лікарських препаратів, переносників кисню);

- *пружно-еластичні матеріали, стійкі до стирання* (матеріали, призначені для створення штучних кісток і суглобів, клапанів серця. Ці матеріали повинні володіти комплексом механічно-фізичних властивостей, що забезпечують їх збереження за тривалого функціонування в умовах механічних навантажень);

- *біоклеї для з'єднання живих тканин* (необхідні для з'єднання фрагментів кишечника, кровноносних судин, жовчних проток тощо; такі субстанції повинні бути миттєвої дії, стійкими в умовах рідкого агресивного середовища організму, не продукувати тепла та речовин токсичної природи);

- *композиційні матеріали, зокрема для багаторазового використання* (такі матеріали можуть бути

створені варіюванням поєднань полімерів єдиного гомологічного ряду, а також синтетичних матеріалів із металами, біополімерів із синтетичними полімерами або металами). Це дозволяє отримувати матеріали з принципово новими функціональними властивостями.

Для виготовлення біоматеріалів використовують метали (наприклад, тантал) і сплави, керамічні матеріали (наприклад, на основі Al_2O_3 , ZrO_2), біоситали ($CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$), матеріали на основі гідроксіапатиту $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, вуглецеві матеріали (табл. 3.1) [3].

Таблиця 3.1 – Приклади медичних і стоматологічних матеріалів та їх застосування

Матеріал	Основне застосування
1	2
Метали та сплави	
Нержавіюча сталь 316L	Фіксація переломів, стенти, хірургічні інструменти
CP-Ti (комерційно чистий титан), Ti-Al-V, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe	Заміна кісток і суглобів, фіксація переломів, зубні імплантати, інкапсуляція кардіостимулятора
Co-Cr-Mo, Cr-Ni-Cr-Mo	Заміна кісток і суглобів, імплантація та реставрація зубів, клапани серця
Ni-Ti	Кісткові пластини, стенти, ортодонтичні дроти
Золоті сплави	Реставрації зубів
Срібні вироби	Антибактеріальні засоби
Платинові та Pt-Ir	Електроди
Амальгама Hg-Ag-Sn	Стоматологічні реставрації

Продовження таблиці 3.1

1	2
Кераміка та скло	
Глинозем (окис алюмінію)	Заміна суглобів, імплантація зубів
Цирконій	Заміна суглобів
Фосфати кальцію	Репарація та нарощування кісток, покриття поверхонь на металах
Біоактивне скло	Заміна кістки
Порцеляна	Реставрація зубів
Карбони	Клапани серця, черезшкірні пристрої, зубні імплантати
Полімери	
Поліетилен	Заміна суглоба
Поліпропілен	Шви
Поліетилентерефталат (ПЕТ, ПЕТФ)	Шви, судинні протези
Поліаміди	Шви
Політетрафторетилен (ПТФЕ)	Нарощування м'яких тканин, судинні протези
Поліефіри (поліестери)	Судинні протези, системи доставлення ліків
Поліуретани	Кровоконтактні пристрої
Полівінілхлорид (ПВХ)	Трубки
Поліметилметакрилат (ПММА)	Реставрація зубів, інтраокулярні лінзи, заміна суглобів (кісткові цементи)
Силікони	Заміна м'яких тканин, офтальмологія
Гідрогелі	Офтальмологія, системи доставлення ліків

Продовження таблиці 3.1

1	2
Композити	
BIS-GMA (полімер бісфенол А-гліцидил) – кварц / кремнеземний наповнювач	Реставрація зубів
ПММА-скляні наповнювачі	Реставрація зубів (зубні цементи)

Більшу частину асортименту біоматеріалів становлять полімери (так звані біомедичні полімери, полімери медико-біологічного призначення), а також композити на їх основі [4].

Найважливішими біомедичними полімерами є [5]:

- поліолефіни (переважно поліетилен і поліпропілен, поліетилентерефталат);
- здатні до біодеградації поліефіри на основі гідроксикарбонових кислот (наприклад, гліколевої і молочної), що мають підвищену гемосумісність;
- сегментовані поліуретани;
- полімери та сополімери ефірів метакрилової, акрилової й ціанакрилової кислот;
- полімери та сополімери N-вінілпіролідону;
- природні полімери – похідні целюлози;
- декстрини, гепарин, хондроїтінсульфати, хітозан, крохмаль, колаген і продукти їх перетворень.

Біоматеріали можна умовно поділити на дві групи: **трансплантати** й **імплантати**. Особливе місце займають біоматеріали, побудовані з клітин або є їх носіями [4].

Перша група – це органи і тканини, пересаджені від самого пацієнта або його близьких родичів (наприклад, нирка, ділянка кістки, шкіра). У такому разі проблеми сумісності матеріалу або не виникає, або, навпаки, орган відторгається, проте в разі вдалого результату він повністю

забезпечує необхідне функціонування. Однак неможливість передбачення результатів пересадження, а також більше ніж обмежена кількість трансплантатів накладають свої обмеження на даний тип біоматеріалів. Друга група – «неживі» матеріали, що не мають безпосереднього відношення до організму: полімери, керамічні блоки, скелети коралів тощо. У разі імплантатів проблеми генетичної несумісності матеріалу не виникає, тут постає питання про його принципову токсичність або біосумісність. Імплантати можуть бути зроблені в будь-якій кількості, щоб забезпечити необхідний попит, що є їх безсумнівним плюсом, проте повністю відновити функції замінного органу вони не зможуть [4].

За способом походження біоматеріали поділяють на матеріали *природного* і *синтетичного походження*, призначені для контакту із середовищем живого організму, їх використовують для виготовлення медичних виробів і пристроїв. З біоматеріалів можуть бути створені плівки, губки, гелі, мікросфери та інші форми, які зручні для використання в конкретному випадку їх клінічного застосування [4].

3.2 Вимоги, поставлені до матеріалів біомедичного призначення

Упровадження штучних матеріалів у медицину висунуло на перший план проблему біологічної сумісності, оскільки матеріали, які застосовують у медицині, крім необхідних функціональних характеристик, фізико-хімічних і технологічних властивостей, повинні бути повністю біосумісними з тканинами й організмом загалом.

Необхідно відзначити, що поняття «біосумісність» не має чіткого тлумачення до цього часу. Біосумісними

називають матеріали, здатні співіснувати разом із живим організмом, не завдаючи йому шкоди.

Отже, одне з основних вимог, що ставлять до біоматеріалів, – **біосумісність** – здатність виконувати певну функцію впродовж необхідного часу без шкоди для оточуючих тканин і організму загалом; такі матеріали називають *біологічно сумісними* або *біосумісними*. Виняток становлять біоматеріали, які є компонентами препаратів із біоцидною або інгібувальною активністю.

З розвитком серцево-судинної хірургії і трансплантології гостро актуальним став пошук матеріалів, придатних для використання в умовах тривалого контакту з кров'ю, тобто мати, крім загальної біосумісності, також і гемосумісність.

Отже, важлива властивість біоматеріалів, що контактують із кров'ю, – **гемосумісність** – здатність не чинити негативної дії на кров.

Наукові дослідження, орієнтовані на вирішення питання біо- і гемосумісності матеріалів, були розгорнуті порівняно недавно, на початку 60-х років ХХ ст., у процесі створення штучного серця. Широкий фронт робіт у сфері нових біоматеріалів був ініційований у США. У 1970–1980 рр. основна увага була зосереджена на створенні біосумісних матеріалів із заданими фізико-хімічними та медико-технічними властивостями. Результатом цих досліджень було виникнення широкого спектра нових біоматеріалів і медичних виробів.

Розвиток *медичного матеріалознавства* призвів до формування нового напрямку, завдання якого полягає у вивченні взаємодії матеріалів із тканинами живого організму і створення на цій основі спеціальних пристроїв, придатних для задоволення широкого кола завдань сучасної хірургії і трансплантології [6]. Одним із ключових завдань цього напрямку є розроблення й

освоєння нових матеріалів високої функціональності та специфічності, враховуючи конструювання матеріальних систем, здатних відтворювати біологічні функції живого. Ці матеріали здатні змінювати свої властивості у відповідь на зміну параметрів зовнішнього середовища (температури, рН, осмотичного тиску).

Сфера застосування саморегульованих матеріалів досить широка, до неї входять: вироби з «пам'яттю форми» для серцево-судинної хірургії та ортопедії; біодеградовані шовні нитки, хірургічні елементи, лікарські засоби; імплантовані пристрої для лікарської та генної терапії з контрольованим і регульованим виходом біологічно активних речовин; біотехнологічні системи розпізнавання, сепарації та очищення різних з'єднань на молекулярному й клітинному рівнях.

Створення саморегульованих біоматеріалів базується на хімічних і біотехнологічних методах та передбачає різні підходи, серед яких найбільш перспективними визнані такі:

- синтез матеріалів, здатних змінювати свої властивості у відповідь на зміни зовнішнього середовища, а також містять біологічно активні з'єднання;

- розроблення гібридних матеріалів методами клітинної та тканинної інженерії;

- розроблення матеріалів зі спеціальними властивостями поверхні для безпосереднього контакту з кров'ю і тканинами організму людини;

- розроблення матеріалів на основі оброблених і модифікованих біотканин людини і тварин;

- розроблення біодеградованих матеріалів і композитів із контрольованим і регульованим часом біодеградації, наприклад, біополімерів, що продукуються мікроорганізмами.

Отже, в низці випадків вироби з біоматеріалів

повинні легко зазнавати **біодеградації**, що супроводжується зменшенням розміру і маси в процесі функціонування під дією компонентів оточуючого біологічного середовища, зокрема в результаті **біодеструкції**, що призводить у цих умовах до розриву хімічних зв'язків у молекулі біоматеріалу.

Процес розкладання нежиттєздатних матеріалів підчас контакту із живими тканинами, клітинами і біологічними (тілесними) рідинами одержав назву **біодеградація**. Механізм біодеградації може бути найрізноманітнішим – від корозії металів, фагоцитозу кальційфосфатів і колагену до хімічного заміщення коралів на гідроксіапатит.

Біодегеровані матеріали і пристрої можуть частково або повністю розчинятися, поглинатися макрофагами, входити до метаболічних та біохімічних процесів та/або замінюватися живою тканиною.

Освоєння нових матеріалів, що володіють, крім біосумісності і функціональності, також і *руйнуванням in vivo* (тобто всередині живого організму), становить спеціалізовану проблему, істотно більш складну порівняно з труднощами, що виникають під час конструювання матеріалів і систем довготривалого і сталого функціонування *in vivo*. Ендопротези тимчасової дії, заповнивши дефект органу або пошкодженої тканини в живому організмі і надавши водночас лікувального ефекту, повинні в строго визначені терміни зазнати біодеструкції з одночасною заміною тканинним регенерантом.

Основними факторами, що стримують сьогодні широке використання біодеструктивних полімерних матеріалів у медицині, є небагатий асортимент цих матеріалів, а також поки невирішеною є проблема регульованості та контрольованості процесів їх деструкції в живому організмі. Продуктами біодеструкції таких

матеріалів можуть бути природні для живого організму речовини, що входять до метаболізму клітин або які не метаболізуються клітинами і тканинами. В останньому випадку такі продукти не повинні бути токсичними, а їх концентрація під час попадання в кровоносне русло не повинна перевищувати встановлений гранично допустимий рівень. У зв'язку з цим щодо біодеструктивних біоматеріалів запропоновано розрізняти два види біосумісності: «пасивний», що супроводжується виділенням продуктів деструкції з організму без завдання йому шкоди, і «активний», за якого продукти деструкції залучаються до метаболічних циклів клітин.

В. І. Севастьянов, аналізуючи наявну інформацію, виділяє такі основні властивості біосумісних матеріалів [7]:

- біоматеріали не повинні спричинювати місцевої запальної реакції;
- біоматеріали не повинні завдавати токсичної та алергічної дії на організм;
- біоматеріали не повинні володіти канцерогенною дією;
- біоматеріали не повинні провокувати розвиток інфекції;
- біоматеріали повинні зберігати функціональні властивості впродовж передбаченого терміну експлуатації.

Біосумісні матеріали і пристрої діють або функціонують гармонійно і злагоджено під час наявності в організмі або контакті з біологічними рідинами, не спричинюючи захворювання або хворобливих реакцій. Необхідно підкреслити, що ніякий біоматеріал, імовірно, за винятком того, який буде отриманий за допомогою генної інженерії та клонування, не може бути абсолютно біосумісним.

У розширеному тлумаченні біосумісності потрібно

мати на увазі не лише взаємне «співіснування» двох субстанцій (штучної і природної), а й те, що штучний матеріал повинен виконувати функції живої матерії. Водночас цілком очевидно, що біосумісність того чи іншого матеріалу або імплантованого елемента визначається не лише його хімічною і надмолекулярною структурою, а й формою, топографією поверхні, специфікою взаємодії з оточуючими тканинами.

Таким чином, вимоги, що ставляться до біоматеріалів, різноманітні та багатогранні, тому в кожному окремому випадку необхідно розглядати конкретний зміст, що вкладається в поняття біосумісності щодо цільового призначення кожного окремого матеріалу.

3.3 Металеві матеріали

Металеві матеріали – це поєднання металевих елементів (заліза, титану, золота, алюмінію тощо), які використовують через високу механічну міцність у різних галузях (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Класифікація металевих матеріалів за використанням

Група металів	Назва	Застосування
1	2	3
Чорні метали	Fe, Cr	Є основними продуктами чорної металургії, а їх сплави використовують в усіх галузях машинобудування

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Дорогоцінні метали	Au, Ag, Pt	Використовують у ювелірній промисловості, електроніці, електротехніці, хімічній промисловості
Важкі метали	Cu, Zn, Pb, Sn	Застосовують в машинобудуванні, енергетиці, медицині, електротехніці
Рідкісні важкі метали	Ni, Cd, W, Mo, Mn, Co, V	Використовують як тугоплавкі конструкційні матеріали, а також у сплавах із чорними металами як легувальні елементи
Легкі метали	Al, Ti, Mg	Використовують як конструкційні матеріали в авіації, космічній галузі, медицині, автомобілебудуванні
Лужні метали	K, Na, Li	Використовують переважно у сполуках у вигляді солей та електролітів
Лужноземельні метали	Ca, Ba, Sr	Застосовують у галузі медицини

Як клас матеріалів метали найбільш широко використовують для несучих імплантатів. Наприклад, деякі з найпоширеніших ортопедичних операцій передбачають імплантацію металевих імплантатів. Вони варіюються від простих дротів та гвинтів до пластин для фіксації переломів і тотальних суглобових протезів (штучних суглобів) для стегон, колін, плечей, гомілковостопних суглобів тощо. Крім ортопедії, металеві імплантати використовують у щелепно-лицьовій хірургії, серцево-судинній хірургії, а також як стоматологічні

матеріали. Хоча багато металів і сплавів застосовують у медичних приладах, найчастіше використовують нержавіючі сталі, комерційно чисті титан і титанові сплави, а також сплави на основі кобальту.

Вибір металевих матеріалів або сплавів для медицини проводять, зважаючи на такі характеристики:

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

Біосумісність металів поділяється на хімічну, фізичну та механічну.

До *хімічної біосумісності* металів відносять нетоксичність, корозійну стійкість та гіпоалергенність.

До *фізичної біосумісності* металів відносять високу рентгеноконтрастність (для правильної установки конструкції), низьку магнітну сприйнятливність (для застосування магнітно-резонансної томографії під час діагностики), низьку щільність.

До *механічної біосумісності* металів відносять низький модуль пружності (максимально наблизений до модуля пружності кісток людини та не перевищує 30 ГПа), стійкість до циклічних навантажень (кількість циклів (рухів) здатний витримати конструкційний імплантат до руйнування).

Важливими **властивостями металів** для медичного призначення є фізичні, хімічні, механічні та технологічні.

Фізичні властивості металів проявляються під час дії фізичних явищ, які діючи на метал, не змінюють його складу.

Хімічні властивості характеризують здатність металів і сплавів взаємодіяти з довкіллям, вступати в хімічні сполуки, розчинятися, кородувати, чинити опір дії агресивних середовищ. До найбільш важливих із них відносять окиснення на повітрі, кислотостійкість,

лугостійкість, жароміцність.

Механічні властивості металів пов'язані з поняттям про навантаження, деформацію та напруження. Від механічних характеристик металу залежить його поведінка під час деформації та руйнування під дією зовнішніх сил конструкцій або деталей.

Технологічні властивості визначають здатність металів зазнавати того чи іншого оброблення. До технологічних властивостей металів відносять оброблення різанням, ковкість, рідкотекучість, усадку, зварюваність тощо.

Метали, зважаючи на високу механічну міцність, є гарним матеріалом для ортопедії. Це пов'язано насамперед із тим, що метали характеризуються високою межею плинності та жорсткості. В ортопедичній практиці в разі хірургії великих кісткових дефектів можуть виникати високі напруження, тому імплантований матеріал повинен витримувати ці напруження, не проявляючи залишкової деформації або розлому.

Напруження вимірюють як силу на одиницю площі (в системі СІ – в Па). Співвідношення між деформацією і початковим розміром зразка матеріалу є *натяг*. Якщо металевий матеріал деформується за допомогою додаткового розтягувального напруження, то в напрямку прикладеної сили виникає *подовження*. *Натяг* – це співвідношення збільшення довжини і початкової довжини зразка. Градієнт графіка «напруга – натяг» називають *модулем пружності* (або *модулем Юнга*). Якщо дія прикладеної сили, що деформує матеріал, знімається, матеріал миттєво набирає своїх початкових розмірів. Таку зворотну поведінку називають *пружною деформацією*. В ідеалі використовуваний матеріал повинен мати модуль пружності, аналогічний модулю пружності кістки. Зазвичай якщо матеріал зазнає будь-якого виду циклічного

навантаження, він виходить із ладу за більш низького напруження, ніж межа плинності за одноразового циклу випробувань. Таке явище в матеріалознавстві називають *утомлюваністю*. Це істотно обмежує сферу застосування металів. Наступна важлива властивість металів – це *стійкість до локальної пластичної деформації*, яка виражається у з'явленні на поверхні металевого виробу вм'ятин, подряпин тощо. Значення *твердості* металу використовують також для оцінювання міцності матеріалу на розтяг; твердість металу впливає також на його зносостійкі властивості [8].

Негативною для медицини властивістю багатьох металів є корозія. Метали схильні до корозії (за винятком благородних металів). Корозія імплантованого металевого виробу під впливом агресивних біологічних рідин може призвести до виходу його з ладу, а також до накопичення в організмі токсичних продуктів.

Отже, вимоги, що застосовують до металів медичного призначення: біосумісність, наявні відповідні фізичні та механічні властивості, тривалий термін служби, відсутність сильної корозії.

Серед металів та сплавів для медичного призначення найбільшого поширення набули нержавіючі сталі, титан і його сплави, сплави кобальту.

Нова ера застосування металів у медицині пов'язана з відкриттям здатності деяких металів «запам'ятовувати» попередню форму. Уперше цю властивість було виявлено в 50-х роках ХХ ст. у сплаві золота з кадмієм; сплав деформувався за низької температури та повертався в початковий стан під час нагрівання до критичної температури. Значного поширення в реконструктивній медицині набули сплави нікелю з титаном – нікелід титану TiNi (Ti – 45 %, Ni – 55 %) – **нітинол**. Ці сплави, крім того, що мають властивість пам'яті форми, також

характеризуються надпружністю [9]. Вироби різної форми і маси з цього сплаву можуть зазнавати великої кількості деформацій, повертаючись у свій початковий стан. Механічні властивості металів із пам'яттю форми дозволяють застосовувати їх для різних медичних технологій (для лікування пацієнтів із захворюваннями та травмами опорно-рухового апарату: лійкоподібна деформація грудної клітки, переломи хребців, Hallux Valgus (шишки на ногах) тощо).

Благородні метали (золото і платина) застосовують в обмежених масштабах для виготовлення хімічно інертних протезів.

3.3.1 Нержавіюча сталь

Для імплантатів використовують кілька типів нержавіючих сталей (табл. 3.3).

На практиці найпоширенішою є сталь 316L (за ASTM F138, F139), яка містить не більше ніж 0,03 % вуглецю з метою зменшення можливості виникнення корозії *in vivo* (тобто в живому організмі). Буква «L» у позначенні 316L означає низький вміст вуглецю (від англ. «low» – низький).

Вітчизняні аналоги – це сталі аустенітного класу 03X17H14M3 – конструкційна криогенна, та 03X16H15M3 – корозійностійка звичайна. Хімічний склад сталей наведено в таблиці 3.4 [10].

Основна роль легувальних елементів таких сталей – забезпечення металевої поверхні та об'ємної мікроструктури.

Основна функція *хром*у полягає в розробленні стійкої до корозії сталі, утворюючи сильно прилиплий поверхневий оксид (Cr_2O_3). Однак недоліком додавання Cr

є те, що він має тенденцію до стабілізації феритової фази заліза. *Молібден* і *кремній* також є стабілізаторами фериту. Щоб протистояти цій тенденції, *нікель* додають для стабілізації більш сильної аустенітної фази.

Таблиця 3.3 – Маркування і хімічний склад нержавіючих сталей для імплантатів

Матеріал	Позначення ASTM	Загальна / торгова назва	Склад, мас. %
Нержавіюча сталь	F55 (брусок, пруток)*	AISI 316 LVM***	60–65 Fe 17–20 Cr 12–14 Ni
	F56 (лист, штаба)*	316L	2,0–3,0 Mo < 2,0 Mn
	F138 (брусок, пруток)** F139 (лист, штаба)**	316L	< 0,5 Cu < 0,03 C < 0,1 N < 0,025 P < 0,75 Si < 0,01 S
Нержавіюча сталь	F745	Лита нержавіюча сталь. Лита 316L	60–69 Fe 17–20 Cr 11–14 Ni 2,0–3,0 Mo < 2,0 Mn < 0,09 C < 0,045 P < 1,00 Si < 0,03 S

Примітки: *max 0,3 % P та S;

**max 0,025 % P та max 0,010 % S;

***LVM (low vacuum melt) – низьковакуумний розплав

Таблиця 3.4 – Хімічний склад вітчизняних сталей для медичного призначення

Марка сталі	Вміст хімічних елементів, мас. %							
	C	Si	Mn	Ni	S	P	Cr	Mo
03X17H14M3	До 0,03	До 0,4	1–2	13– 15	До 0,02	До 0,035	16– 18	2,5– 3,1
03X16H15M3	До 0,03	До 0,6	До 0,8	14– 16	До 0,015	До 0,02	15– 17	2,5– 3

За специфікаціями ASTM International бажаною структурою сталі 316L є однофазний аустеніт (рис. 3.1); у мікроструктурі не повинно бути фаз вільного фериту або карбіду. Крім того, сталь повинна бути без сульфідних включень, які можуть виникати за рахунок нечистих методів виготовлення сталі та схильності сталі до пітингової корозії на межі «метал – включення».

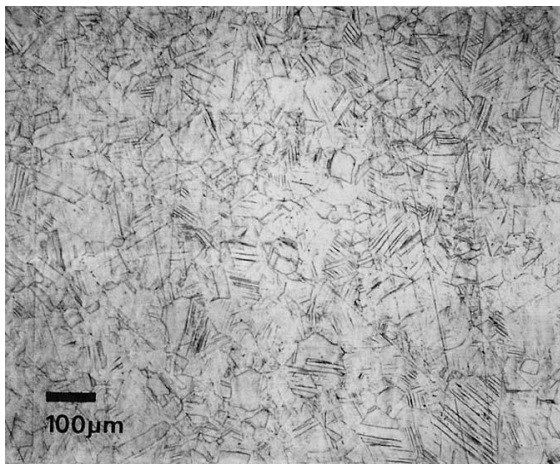


Рисунок 3.1 – Типова мікроструктура нержавіючої сталі 316L холодного оброблення ASTM F138 у поперечному перерізі [11]

Рекомендований бал зерна для сталі 316L становить № 6 або більш тонкий (за № 6 розмір зерна ≈ 100 мікрон).

Ще одна примітна мікроструктурна особливість сталі 316L, яка використовується в типових імплантатах, – пластична деформація в зернах (рис. 3.2).

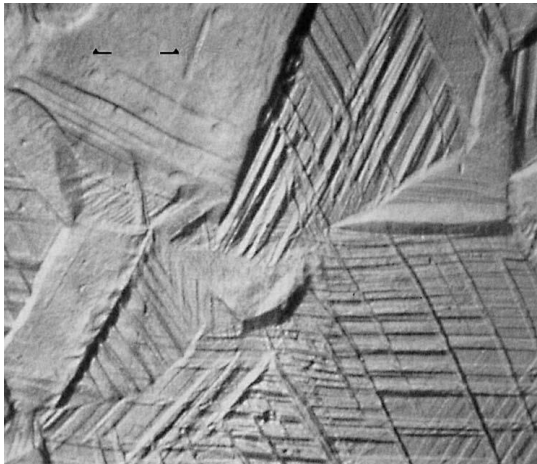


Рисунок 3.2 – Детальне зображення зерен нержавіючої сталі 316L холодного оброблення, що свідчать про пластичну деформацію [11]

Сталь часто використовують у 30%-му холодному режимі, оскільки холодно оброблений метал має помітно підвищений вихід, міцність на розтягнення й утомлюваність відносно відпаленого стану (табл. 3.4).

У конкретних ортопедичних пристроях, таких як кісткові гвинти, виготовлені зі сталі 316L, текстура також може мати помітні особливості мікроструктури. Текстура означає кращу орієнтацію деформованих зерен. Кісткові гвинти з нержавіючої сталі демонструють подовжені зерна на металографічних ділянках, взяті паралельно довгій осі гвинтів (рис. 3.3).

Таблиця 3.4 – Типові механічні властивості нержавіючої сталі для імплантатів

Матеріал	Позначення ASTM	Умова	Модуль Юнга, ГПа	Межа плинності, МПа	Міцність на розрив, МПа	Межа витривалості утомлюваності (за 10^7 циклів, $R = -1^\circ$), МПа
Нержавіюча сталь	F745 F55, F56, F138, F139	Відпалена	190	221	483	221–280
		Відпалена	190	331	586	241–276
		Холодо- оброблена на 30 %	190	792	930	310–448
		Холоднокована	190	1 213	1 351	820

Примітка. Дані, наведені в таблиці, необхідно сприймати лише як загальне керівництво, враховуючи, що кінцеві етапи виробництва, характерні для даного імплантату, часто можуть впливати на властивості кінцевого пристрою

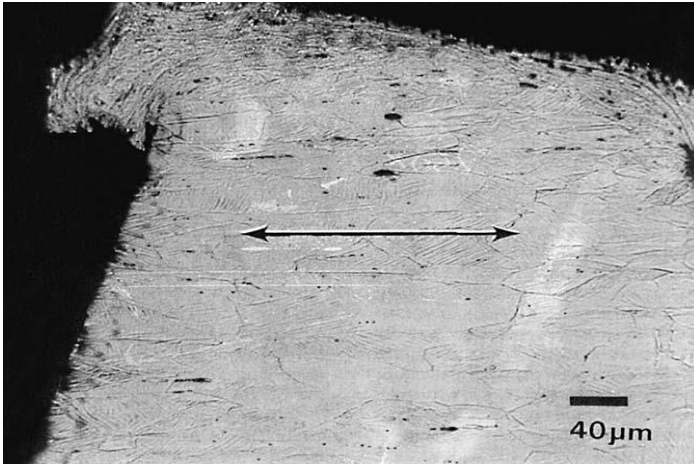


Рисунок 3.3 – Текстурована структура зерна нержавіючої сталі 316L ASTM F138 у поздовжньому розрізі крізь холодооброблений кістковий гвинт. Довга вісь гвинта позначена стрілкою [11]

Текстура виникає в результаті холодного волочіння або подібних холодообробних операцій, властивих виробництву сортового стрижня, з якого зазвичай обробляють гвинти.

Для виготовлення **зубних протезів** застосовують дві марки нержавіючої сталі – 20X18H9T та 25X18H102С. [12]. Хімічний склад і механічні властивості цих сталей наведені в таблицях 3.5, 3.6.

У таблиці 3.7 наведені основні приклади виготовлення різних деталей для зубного протезування масовим виробництвом.

Марганець, що входить до складу сталі, дозволяє підвищити міцність, поліпшити показники рідкотекучості, покращує корозійну стійкість, твердість, стабілізує аустеніт та забезпечує великий потенціал деформаційного зміцнення.

Таблиця 3.5 – Хімічний склад сталей 20X18H9T та 25X18H102C

Марка сталі	Вміст хімічних елементів, мас. %								
	C	Si	Mn	P	S	Cr	Mo	Ni	Ti
20X18H9T	< 0,12	< 0,8	< 2,0	< 0,035	< 0,02	17,0–19,0	< 0,3	11,0–13,0	< 0,7
25X18H102C	2,5	1,8	2,0	< 0,035	< 0,02	17,0–19,0	< 0,3	10	< 0,7

Таблиця 3.6 – Механічні властивості сталі 20X18H9T

Марка сталі	Режим термічного оброблення	Тимчасовий опір розриву σ_b , МПа, min	Межа плинності $\sigma_{0,2}$, МПа, min	Відносне подовження за розриву δ_5 , %	Відносне звуження ψ , %
20X18H9T	Гартування за температури 1 020–1 100 °С, охолодження на повітрі, в олії або воді	540	196	40	45

Таблиця 3.7 – Приклади застосування нержавіючих сталей 20X18H9T та 25X18H102C для зубного протезування

Сталь 20X18H9T	Сталь 25X18H102C
Стандартні гільзи, що йдуть на виробництво штампованих коронок різного розміру	Зуби сталеві (бічні верхні і нижні) для паяних незнімних зубних протезів
Кламмери з дроту круглого перерізу (для фіксації часткових знімних пластинкових зубних протезів у порожнині рота)	Каркаси сталеві для виготовлення мостоподібних протезів із подальшим їх облицюванням полімером
Еластичні нержавіючі матриці для контурних пломб	Дріт діаметром від 0,6 мм до 2,0 мм

Сталь містить 0,2 % азоту, який у твердому розчині поліпшує властивості, компенсує відсутність нікелю, знижує токсикологічні властивості. Наявність азоту значно поліпшує характеристики пружності, що забезпечує стабільність збереження форми в тонких ажурних конструкціях. Сталь дає малу усадку (менше ніж 2 %), що також забезпечує точність і якість виливків.

Хром є основним легувальним елементом корозійностійкої сталі, а також розчинником азоту, і в сполученні з марганцем забезпечує його необхідну концентрацію в сталі [12].

Температура плавлення нержавіючої сталі становить 1 460–1 500 °С. Для паяння сталі використовують срібний припій.

3.3.2 Сплави на основі кобальту

Сплави на основі кобальту включають:

- Haynes-Stellite 21 та 25 (ASTM F75 та F90 відповідно);

- кований сплав Co-Cr-Mo (ASTM F799);

- багатофазовий (БФ) сплав MP35N (ASTM F562).

Сплави F75 та F799 практично однакові за складом (табл. 3.8), кожен із яких становить близько 58–70 % кобальту та 26–30 % хрому. Ключова відмінність – це метод їх оброблення. Інші два сплави, F90 і F562, мають трохи менше Co і Cr, але більше нікелю – у випадку F562, а більше вольфраму – у випадку F90.

Сплави Co-Cr-Mo широко використовують для виготовлення медичних протезних імплантатів, де потрібна висока жорсткість або високополірований і надзвичайно зносостійкий матеріал.

Таблиця 3.8 – Хімічні склади сплавів на основі кобальту для імплантатів

Матеріал	ASTM-позначення	Поширена торгова назва	Хімічний склад, мас. %
1	2	3	4
Co-Cr-Mo	F75	Vitallium Haynes-Stellite 21 Protasul-2 Micrograin- Zimaloy	58,9–69,5 Co 27,0–30,0 Cr 5,0–7,0 Mo max 1,0 Mn max 1,0 Si max 2,5 Ni max 0,75 Fe max 0,35 C

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4
Co-Cr-Mo	F799	Ковані Co-Cr-Mo Термомеханічні Co-Cr-Mo Ковані високої міцності	58,0–59,0 Co 26,0–30,0 Cr 5,0–7,0 Mo max 1,0 Mn max 1,0 Si max 1,0 Ni max 1,5 Fe max 0,35 C max 0,25 N
Co-Cr-W- Ni	F90	Haynes-Stellite 21 Ковані Co-Cr	45,5–56,2 Co 19,0–21,0 Cr 14,0–16,0 W 9,0–11,0 Ni max 3,0 Fe 1,0–2,0 Mn 0,05–0,15 C max 0,04 P max 0,40 Si max 0,03 S
Co-Ni-Cr- Mo-Ti	F562	MP35N Biophase Protasol-10	29,0–38,8 Co 33,0–37,0 Ni 19,0–21,0 Cr 9,0–10,5 Mo max 1,0 Ti max 0,15 Si max 0,010 S max 1,0 Fe max 0,15 Mn

Сплави Co-Cr-Mo є матеріалами вибору для таких застосувань, як імплантати коліна, метал-метал тазостегнових суглобів та зубного протезування.

ASTM F75 CoCr-сплав. Основною особливістю цього сплаву є корозійна стійкість у хлоридному середовищі, що пов'язано з його сипучим складом та поверхневим оксидом Cr_2O_3 . Цей сплав давно використовують як в аерокосмічній, так і в біомедичній галузях як імплантати.

Міцність сплаву F75 тісно пов'язана з мікроструктурою матеріалу, яка залежить від хімічного складу та термічної історії матеріалу.

Сплав F75 відливають у форму за допомогою лиття за виплавлюваними моделями, суміш розплавляється за температури 1 350–1 450 °С і потім виливається під тиском у керамічні форми потрібної форми (наприклад, стегові стрижні для штучних стегон, оральних імплантатів, часткові мости для протезування зубів).

Іноді складні форми виготовляють як восковий рисунок близьких до розмірів імплантату, а потім покривають (або вкладають) рисунок спеціальною керамікою, яка зберігає свою форму після випалення воску перед виливанням. Розплавлений метал виливають у керамічну форму через літники або доріжки. Після затвердіння металу в ливниковій формі керамічна форма розтріскується та оброблення металу продовжується до остаточного виробу.

Залежно від конкретних деталей лиття цей процес може створити щонайменше три мікроструктурні особливості, які сильно впливають на властивості імплантатів, і часто негативно.

По-перше, литий сплав F75 (рис. 3.4 і 3.5 а) зазвичай складається з матриці, збагаченої Co (α -фаза), та дендритів і зернистих карбідів (переважно M_{23}C_6 , де M – Co, Cr або Mo).

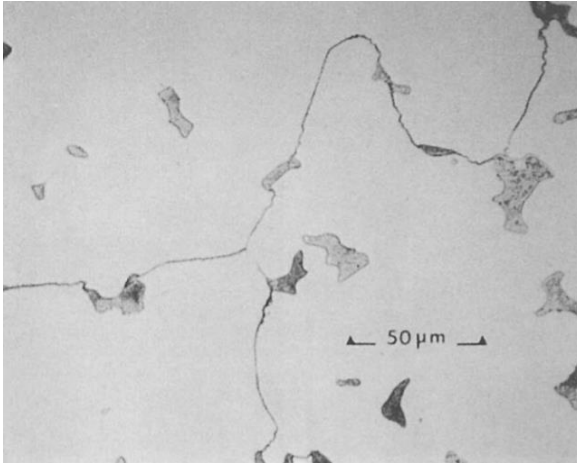


Рисунок 3.4 – Мікроструктура сплаву Co-Cr-Mo ASTM F75 з литого металу, що показує великий розмір зерна, зернисті межі та карбіди матриці [11]

По-друге, твердіння в процесі лиття призводить не лише до утворення дендриту, а й до відносно великого розміру зерна. Це зазвичай небажано, оскільки воно знижує межу плинності через залежність Холла – Петча між силою межі плинності та діаметром зерна. Дендритні структури росту та великий діаметр зерна (~4 мм) подано на рисунку 3.5 а.

На рисунку 3.6 показано помітну дендритну мікроструктуру, великий розмір зерна та свідчення мікропористості на поверхні руйнування стоматологічного пристрою зі сплаву ASTM F75, виготовленого за допомогою лиття за виплавлюваними моделями.

Сплави F75, виготовлені методом гарячого кування, мають кращі механічні властивості, ніж литі, через однорідну структуру та малий розмір зерна. Це забезпечує дуже гарне поєднання властивостей на розтяг і подовження. Однак недоліком цієї техніки є складність створення складних форм, таких як сітчасті конструкції.

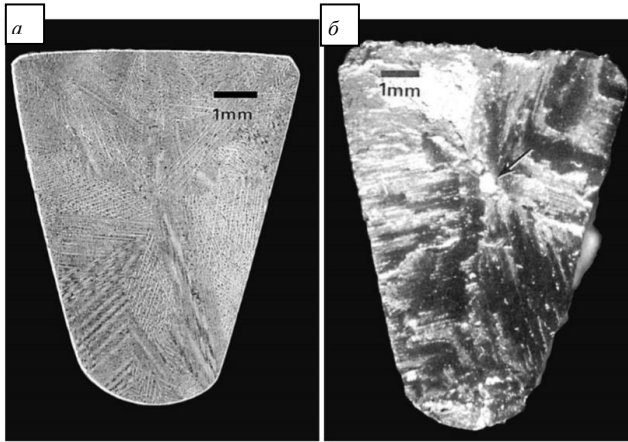


Рисунок 3.5 – Макрофотографія металографічно відшліфованого і травленого поперечного перерізу литого Co-Cr-Mo ASTM F75 стегового стрижня, що демонструє дендритну структуру та великий розмір зерна (а). Макрофотографія поверхні злому того самого стегового стрижня Co-Cr-Mo ASTM F75 (б). Стрілка вказує на велике включення всередині центральної області поперечного перерізу. Перелом цього стегна стався *in vivo* [11]

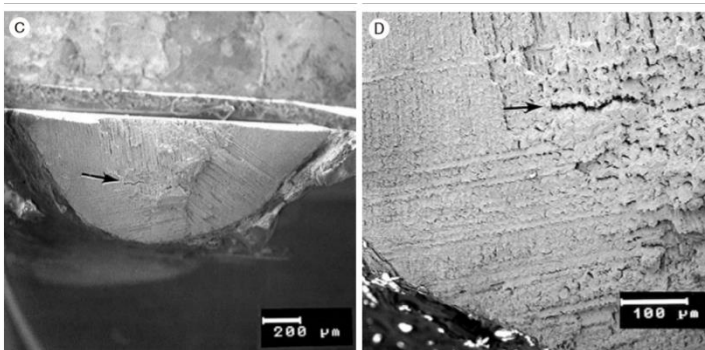


Рисунок 3.6 – Мікроструктури сканувальної електронної мікроскопії поверхні руйнування литого сплаву ASTM F75 субперіостального зубного імплантату [11]

Щоб уникнути подібних проблем із литтям F75 та покращити мікроструктуру та механічні властивості сплаву, використовують порошкову металургійну технологію. Наприклад, за горячого ізостатичного пресування ущільнюють і спікають у відповідних умовах тиску та температури разом (близько 100 МПа за 100 °C впродовж 1 години) і потім подрібнюють до фінальної форми. Типова мікроструктура (рис. 3.7) показує набагато менший розмір зерна (~8 мкм), ніж основний матеріал.

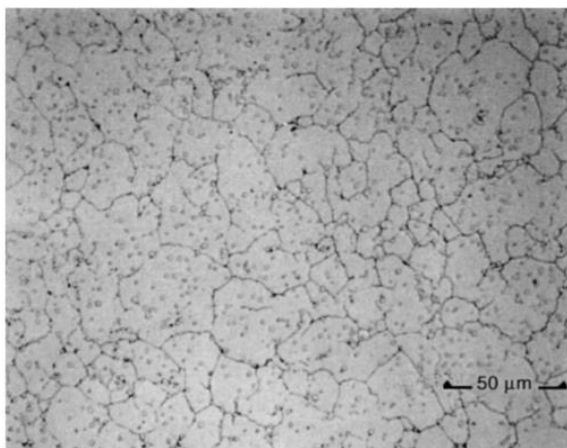


Рисунок 3.7 – Мікроструктура сплаву Co-Cr-Mo ASTM F75 зі значно меншим розміром зерна (порівняно з рис. 4 [11])

Як литий, так і кований метод потребують додаткового механічного оброблення, що збільшує вартість виробництва. Останнім часом технологія адитивного виробництва за допомогою електронно-променевого плавлення (ЕПП) з'являється як перспективний альтернативний метод, що дозволяє точно створювати складні імплантати з мінімальним постобробленням [13; 14]. Він пропонує перевагу створення складних твердих геометрич, сітчастих сіток,

відкритих пористих пінопластів і складних багатофункціональних компонентів різної щільності та геометрії для застосування в біомедичній, авіаційній та автомобільній промисловості [14].

Одним із прикладів є виготовлення тотальних імплантатів колін (рис. 3.8). Він складається з двох частин: стегнової та гомілкової колінної кістки. Були зроблені зусилля для виготовлення колінних імплантатів різної щільності та пористі структури. Пориста поверхня забезпечить ефективне вrostання кісткових клітин і позбавить від необхідності складних і схильних до руйнування поверхневих покриттів на імплантатах, які виготовляють традиційно [15].

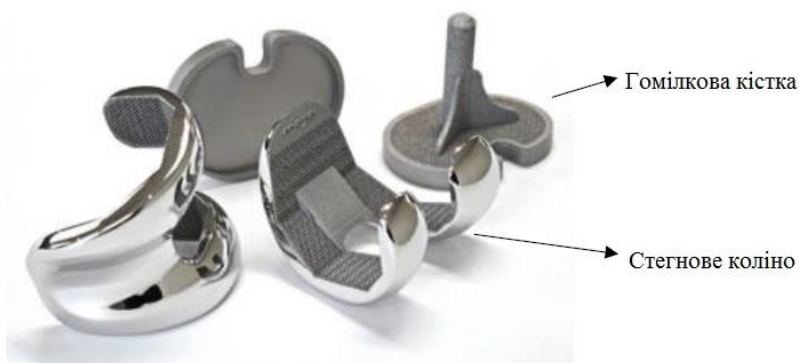


Рисунок 3.8 – Компоненти стегнового коліна та кістки для гомілки, виготовлені зі сплаву ASTM F75 за технологією ЕПП [16]

Технологія ЕПП фірми Arcam безпосередньо конкурує з литтям під виплавляння і є вигідним вибором для виготовлення складних деталей зі сплавів на основі кобальту. Більшість виливок, виготовлених із кобальтових суперсплавів, відливають у відкритій атмосфері. Завдяки ЕПП вакуумна атмосфера забезпечує контрольоване

середовище та забезпечує чудові властивості матеріалів у виготовлених деталях.

Основним принципом ЕПП є вибіркоче плавлення металевого порошку. Джерелом енергії для процесу плавлення є електронний промінь, що випускається з відповідної катодної нитки і працює в умовах високого вакууму. Електронний промінь фокусується і сканується за допомогою системи магнітних котушок. Продукцію ЕВМ виготовляють із порошку попередників сучасних металевих сплавів, таких як сплави на основі кобальту, сплави на основі нікелю, сплави на основі титану, сплаву міді та нержавіючої сталі (316L) [17].

Система ЕПП складається з бункера для порошку для локального зберігання металевого порошку, який буде використовуватися (рис. 3.9). Металеві граблі розподіляють порошок, що подається самопливом із бункера, по стартовій плиті або вже наявному шару порошку. Номінальний розмір частинок використовуваного порошку становить 45–106 μm , а товщина розплавленого шару – ~50–100 μm . Перший шар порошку наносять на «підкладку» або «початкову пластину», яка функціонує як механічна опора будівельного матеріалу, запобігаючи переміщенню існуючих шарів конструкції, коли наступні шари вигрібаються. Він також діє як критичне тепловідведення для розсіювання тепла від будівельного матеріалу під час процесу друкування [15; 18].

Наступним етапом є спікання шару порошкового шару за допомогою попереднього нагрівання до температур 600–1 100 °С. Спікання виконує переважно дві важливі функції: а) забезпечити механічну стабільність під час спікання порошку, що оточує пластину; б) запобігти «димінню», що є явищем викиду частинок унаслідок електростатичного відштовхування частинок порошку.

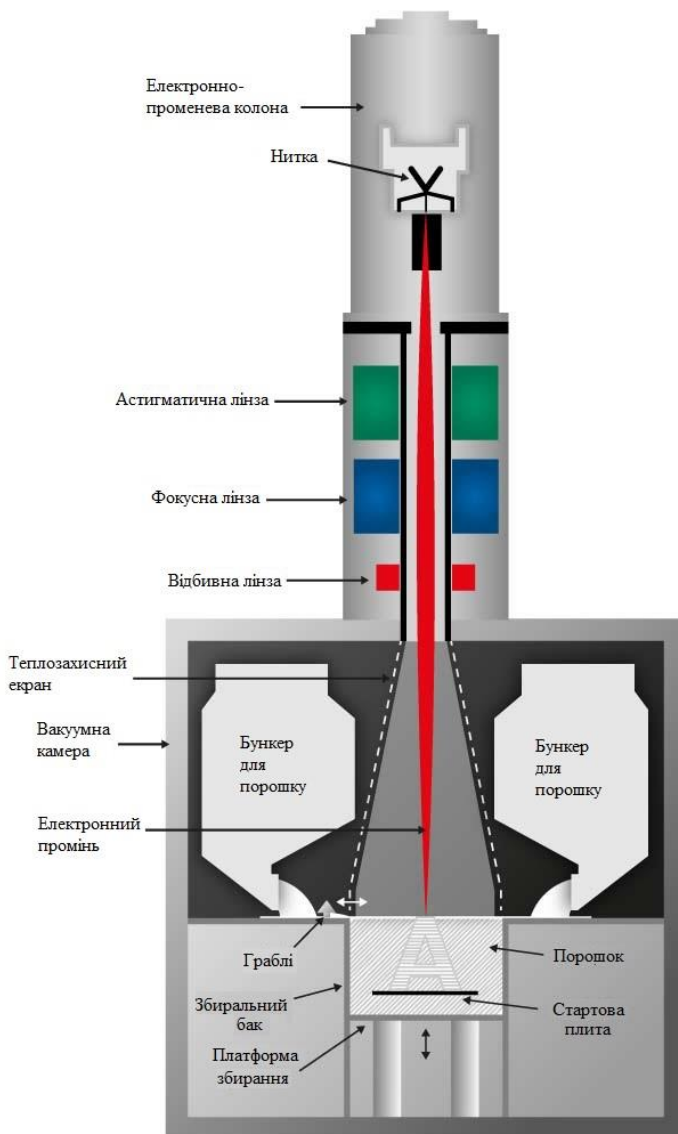


Рисунок 3.9 – Установка для електронно-променевого плавлення, розроблена фірмою Arcan [19]

Це відбувається, коли разом з енергією взаємодіючі електрони також передають електричний заряд матеріалу, створюючи електростатичні сили відштовхування. Спікання порошкового шару розсіяним променем за високої швидкості сканування (> 104 мм/с за великого струму) може допомогти збільшити сили, що утримують частинки до шару [15; 18].

Для вибіркового розплавлення порошкового шару використовується електронний промінь зі зниженою швидкістю сканування та струмом (> 102 мм/с за струму < 30 мА). Хмара електронів, що генерується на катоді, прискорюється і фокусується системою магнітних лінз.

Ця система забезпечує дуже високу швидкість сканування (до $1\,000$ м/с) без необхідності рухомих механічних частин. Це також допомагає досягти високої швидкості збирання для ЕВМ, яке в три-п'ять разів швидше, ніж інші адитивні технології [15; 20].

Arcam ASTM F75 – це немагнітний сплав Co-Cr-Mo, що демонструє високу міцність, стійкість до корозії та відмінну зносостійкість. Широко використовується для ортопедичних і зубних імплантатів. До високополірованих компонентів входять стегові ніжки для заміни стегна та колінних виростків, а до кобальтових медичних імплантатів – вертлюжні чашки та лотки для великогомілкової кістки. В усіх випадках, але особливо в компонентах кульшового суглоба, якість матеріалу є дуже важливою, оскільки деталі сильно навантажені та схильні до утомлюваності.

Випускається порошок сплаву Arcam ASTM F75 Co-Cr для ЕПП за рахунок розпилення газом і хімічний склад та властивості відповідають специфікації стандарту ASTM F75 (табл. 3.9, 3.10). Розмір частинок становить $45\text{--}100$ мікрон. Це обмеження мінімального розміру частинок забезпечує безпечне поводження з порошком.

Таблиця 3.9 – Хімічний склад сплаву ASTM F75, отриманого методом Arcam EPP та за стандартом

Елемент	Arcam ASTM F75*	ASTM F75 обов'язковий
Хром, Cr	28,5 %	27–30 %
Молибден, Mo	6,0 %	5–7 %
Нікель, Ni	0,25 %	< 0,5 %
Залізо, Fe	0,2 %	< 0,75 %
Вуглець, C	0,22 %	< 0,35 %
Кремній, Si	0,7 %	< 1,0 %
Марганець, Mn	0,5 %	< 1,0 %
Вольфрам, W	0,01 %	< 0,2 %
Фосфор, P	0,01 %	< 0,02 %
Сірка, S	0,005 %	< 0,01 %
Азот, N	0,15 %	< 0,25 %
Алюміній, Al	0,05 %	< 0,1 %
Титан, Ti	0,01 %	< 0,1 %
Бор, B	0,006 %	< 0,01 %
Кобальт, Co	Решта	Решта

*Типовий

Отриманий методом EPP сплав ASTM F75 зазнає подальшого термічного оброблення, що складається з двох операцій, з метою розчинення карбідів та покращання ізотропії мікроструктури, зменшення крихкості матеріалу після EPP у готовому вигляді:

1) гарячого ізостатичного пресування у спільному циклі за температури 1 200 °C в середовищі аргону за тиску 100 МПа упродовж 4 годин;

2) гомогенізаційного термічного оброблення за температури 1 220 °C в середовищі аргону за тиску 70–90 Па упродовж 4 годин.

Таблиця 3.10 – Механічні властивості сплаву ASTM F75, отриманого методом Arcam ЕПП та за стандартом

Показник	Arcam після виготовлення*	Arcam після термічного оброблення*	ASTM F75 обов'язковий
Твердість за Роквеллом, HRC	47	34	25–35
Міцність на розтяг, МПа		960	655
Міцність на розрив, МПа		560	450
Подовження в разі розриву, %	Не застосовується	20	> 8 %
Зменшення площі, %		20	> 8 %
Межа утомлюваності, обертання		> 10 мільйонів циклів за 610 МПа	
Променева утомлюваність			

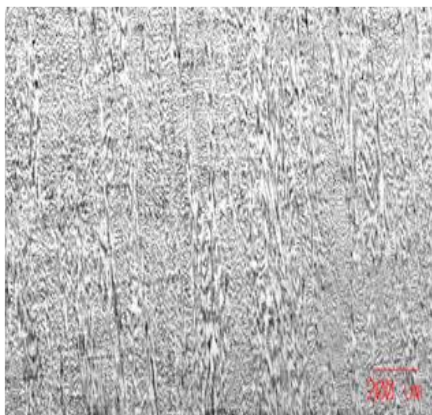
*Типовий

Деталі, виготовлені за технологією ЕПП, мають хорошу оброблюваність, демонструють чудові результати за використання будь-якого звичайного процесу механічного оброблення. Відмінні властивості деталей, виготовлених за допомогою ЕПП, дозволяють полірувати деталі до дзеркального або оптичного покриття для використання в штампах та інших програмах, що

потребують якісного оброблення поверхні.

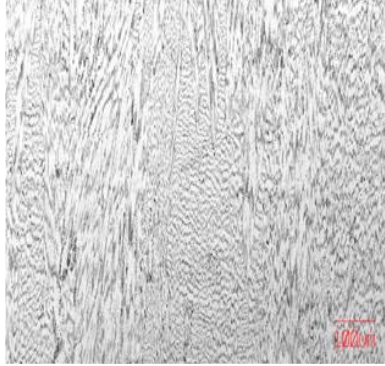
Виробництво деталей із Co-Cr-сплаву за допомогою ЕПШ дозволяє отримати повністю щільні деталі без зварних ліній у матеріалі до або після термічного оброблення.

На рисунках 3.10 та 3.11 показана типова мікроструктура сплаву ASTM F75 до і після термічного оброблення. Виготовлений матеріал має видовжені зерна в напрямку нарощування (Z), високу щільність карбідів, що обумовлює значну твердість виготовленого матеріалу (рис. 3.10).



a

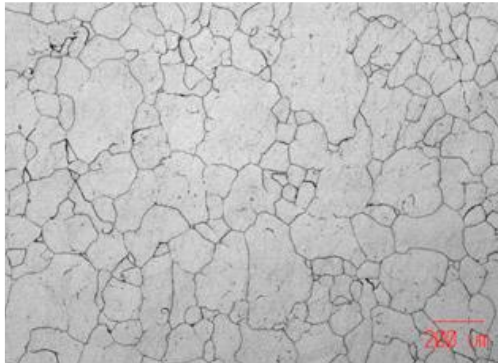
Рисунок 3.10 – Мікроструктура промислового сплаву ASTM F75; протруєний поперечний переріз у Z-напрямку:
a – $\times 50$; *b* – $\times 100$ [19]



б

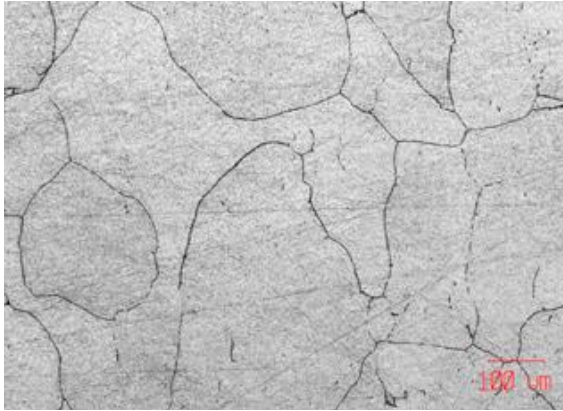
Рисунок 3.10, аркуш 2

Термічне оброблення (гаряче ізостатичне пресування та гомогенізація) повністю перетворює мікроструктуру на ізотропний стан. Карбіди розчиняються, що призводить до підвищення пластичності та зниження твердості (рис. 3.11). Також помітна відсутність пористості в матеріалі до або після термічного оброблення.



а

Рисунок 3.11 – Мікроструктура сплаву ASTM F75 після термічного оброблення; протруєний поперечний переріз у Z-напрямку: *а* – $\times 50$; *б* – $\times 100$ [19]



б

Рисунок 3.11, аркуш 2

ASTM F799. Сплав F799 – це модифікований сплав F75, який механічно оброблявся гарячим куванням (за температури близько 800 °С) після лиття. Іноді його називають термомеханічним сплавом Co-Cr-Mo і має склад, який трохи відрізняється від складу ASTM F75. Утомлюваність, межа плинності і гранична міцність на розрив цього сплаву приблизно вдвічі вищі, ніж литий F75 (табл. 3.8).

ASTM F90. Також відомий як Haynes Stellite 25 (HS-25), сплав F90 базується на системі Co-Cr-W-Ni. Вольфрам і нікель додають для поліпшення оброблюваності та виготовлення. У відпаленому стані його механічні властивості приблизно такі самі, як у сплаву F75, але коли є холодне оброблення до 44 %, властивості підвищені більше ніж удвічі (табл. 3.8).

ASTM F562, відомий як MP35N, сплав F562 – це насамперед Co (29–38,8 %) і Ni (33–37 %), причому значні кількості Cr і Mo. «MP» у назві належить до декількох фаз у його мікроструктурі (рис. 3.12).

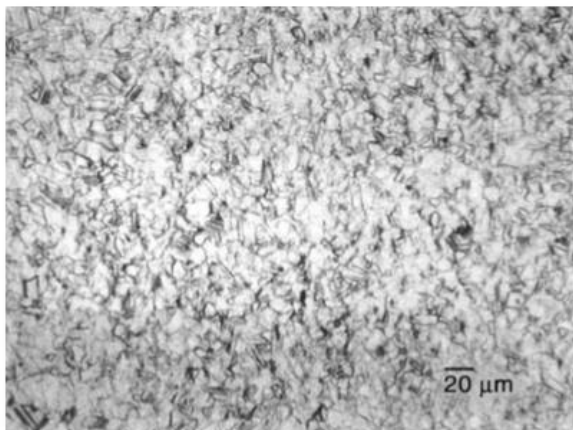


Рисунок 3.12 – Мікроструктура MP35N на основі Co, ASTM F562, Biophase [11]

Сплав може бути оброблений термічним і холодним обробленням для отримання контрольованої мікроструктури та високоміцного сплаву.

3.3.3 Титан і сплави на його основі

На сьогодні, за даними численних фундаментальних і прикладних досліджень, переважна більшість систем дентальних імплантатів, що є на ринку України, – це імплантати та інструменти, виготовлені з титану, цирконію та його оксиду (рис. 3.13).

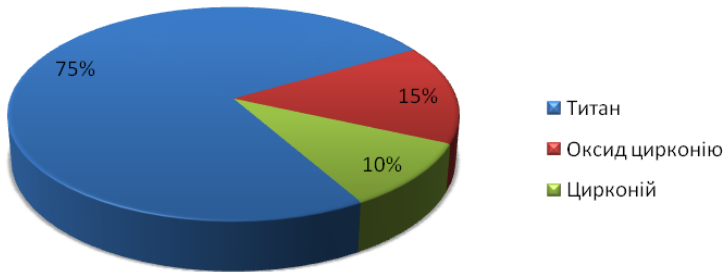


Рисунок 3.13 – Діаграма застосування титану, цирконію та оксиду цирконію для виготовлення дентальних імплантатів, %

Для виробництва різних конструкцій використовують технічно чистий титан марок ВТ 1-0 і ВТ 1-00 (ГОСТ 19807-91), а за кордоном застосовують так званий «комерційно чистий» титан, який ділять на 4 марки (Grade 1-4 ASTM, ISO).

Також застосовують титановий сплав Ti-6Al-4V (ASTM, ISO), що є аналогом вітчизняного сплаву ВТ-6. Всі ці речовини різні за хімічним складом і механічними властивостями.

Титан марок Grade 1, 2, 3 не використовують у стоматології, тому що занадто м'який.

Переваги чистого титану марки Grade 4 (CP4):

- краща біологічна сумісність;
- відсутність у складі токсичного ванадію (V);
- краща стійкість до корозії;
- 100%-ва відсутність алергічних реакцій.

За даними дослідження наукових статей, методичних та презентаційних публікацій зарубіжних компаній, стандартів ASTM, ISO, ГОСТ, є порівняльні таблиці властивостей і складу титану різних марок (табл. 3.9–3.12).

Найміцнішим із розглянутих матеріалів є *сплав Ti-6Al-4V (вітчизняний аналог VT-6)*. Збільшення міцності досягається за рахунок введення до його складу алюмінію і ванадію. Однак цей сплав належить до біоматеріалів першого покоління і, незважаючи на відсутність будь-яких клінічних протипоказань, його використовують дедалі рідше. Це положення наведено в аспекті проблем ендопротезування великих суглобів.

З погляду кращої біологічної сумісності більш перспективними є речовини, що належать до **групи «чистого» титану**.

Необхідно відзначити, що якщо говорять про «чистий» титан, то мають на увазі одну з чотирьох марок титану, допущених для введення в тканини організму відповідно до міжнародних стандартів.

Як бачимо з нижченаведених даних таблиць 3.11–3.14, марки титану та його сплавів різні за хімічним складом, який, власне, і визначає біологічну сумісність і механічні властивості.

Важливе також питання про міцність цих матеріалів. Кращими характеристиками в цьому плані має *титан класу 4*. Розглядаючи його хімічний склад, можна відзначити, що в титані цієї марки збільшений вміст кисню і заліза. Принциповим є питання: чи погіршує це біологічну сумісність?

Збільшення кисню, ймовірно, не буде негативним. Збільшення вмісту заліза на 0,3 % в титані Grade 4 (порівняно з Grade 1) може спричинити деякі побоювання, оскільки, за експериментальними даними, залізо (так само, як і алюміній) під час імплантації в тканини організму призводить до утворення навколо імплантату сполучно-тканинного прошарку, що є ознакою недостатньої біоінертності металу. Крім того, за тими самими даними, залізо пригнічує ріст органічної культури. Однак

вищенаведені дані стосуються імплантації «чистих» металів.

Порівнюючи зарубіжні і вітчизняні стандарти, можна відзначити, що дозволені для клінічного застосування в нашій країні титанові сплави BT 1-0 і BT 1-00 практично відповідають маркам «чистого» титану Grade 1 і 2. Знижений вміст кисню і заліза в цих марках призводить до зниження їх міцності властивостей, що не може вважатися сприятливим. Хоча в титану марки BT 1-00 верхня межа межі міцності на розтяг відповідає аналогічному показнику Grade 4, межа плинності водночас вітчизняного сплаву майже вдвічі нижча. Крім того, до його складу може входити алюміній, що, як зазначалося вище, небажано.

Порівнюючи зарубіжні стандарти, можна відзначити, що *американський стандарт є більш суворим*, і стандарти ISO посилаються на американські в низці пунктів. Крім того, делегація США висловила незгоду при затвердженні стандарту ISO щодо титану, використовуваного в хірургії.

Таблиця 3.11 – Хімічний склад титану за ISO 5832/II і ASTM F 67-89

Елемент	Grade 1, %	Grade 2, %	Grade 3, %	Grade 4, %	Ti-6Al-4V, %
Азот	0,03	0,03	0,05	0,05	(0,05)
Вуглець	0,1	0,1	0,1	0,1	(0,1)
Водень	0,015	0,015	0,015	0,015	(0,015)
Залізо	0,2	0,3	0,3	0,5	(0,4)
Кисень	0,18	0,25	0,35	0,5 (0,4)**	(0,2)
Алюміній	–	–	–	–	(5,5–6,75)
Ванадій	–	–	–	–	(3,5–4,5)
Титан	Інше	Інше	Інше	Інше	Інше

Таблиця 3.12 – Механічні властивості титану за ISO 5832/II і ASTM F 67-89

Показник	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Ti-6Al-4V
Межа міцності на розтяг, МПа	240	345	450	550	(895)
Межа плинності, МПа	170	230 (275)	300 (380)	440 (483)	(830)

Примітка. Дані ISO і ASTM збігаються за багатьма пунктами, за їх розбіжності показників ASTM наведені в дужках

Таблиця 3.13 – Хімічний склад титанових сплавів згідно з ГОСТом 19807-91

Елемент	Титановий сплав ВТ 1-0, %	Титановий сплав ВТ 1-00, %	Титановий сплав ВТ-6, %
Азот	0,04	0,04	0,05
Вуглець	0,07	0,05	0,1
Водень	0,01	0,008	0,015
Залізо	0,25	0,15	0,6
Кисень	0,2	0,1	0,2
Алюміній	–	–	5,3–6,8
Ванадій	–	–	3,5–4,5
Цирконій	–	–	0,3
Інші домішки*	0,3	0,1	0,3

Таблиця 3.14 – Механічні властивості титанових сплавів згідно з ГОСТом 19807-91

Показник	Титановий сплав ВТ 1-0*, %	Титановий сплав ВТ 1-00*, %	Титановий сплав ВТ-6, %
Межа міцності на розтяг, МПа	200–400	400–550	850–1000**
Межа плинності, МПа	350	250	***

*У титані марки ВТ 1-00 допускається масова частка алюмінію не більше ніж 0,3 %, в титані марки ВТ 1-0 – не більше ніж 0,7 %.

** Дані наведені згідно з ОСТом 1 90 173-75.

*** У доступній літературі даних не виявлено

Таким чином, можна стверджувати, що кращим матеріалом для виготовлення дентальних імплантатів на сьогодні є «чистий» титан класу 4 згідно із стандартом *ASTM*, оскільки він:

- не містить токсичного ванадію, як, наприклад, сплав Ti-6Al-4V;

- наявність у його складі заліза (вимірюваного в десятих частках відсотка) не може вважатися негативним, тому що навіть у разі можливого виходу іонів заліза в оточуючі тканини вплив їх на тканини не є токсичним, як у ванадію;

- титан класу 4 має кращі властивості міцності порівняно з іншими матеріалами групи «чистого» титану.

3.4 Неметалеві матеріали

До неметалевих матеріалів належать полімерні матеріали органічні й неорганічні: різні види пластичних мас, композиційні матеріали на неметалічній основі, каучук й гуми, клеї, герметики, покриття, а також графіт, скло, кераміка. Їх різноманітні властивості широко використовують на практиці. Основою неметалічних матеріалів є полімери, переважно синтетичні.

3.4.1 Полімери

Розвиток науки і техніки призводить до ширшого впровадження в медицині високомолекулярних полімерних сполук природного та синтетичного походження. Різновиди полімерів варіюються в широких межах їх стереоконфігурації і молекулярної маси, можливість отримання композитів у різноманітних

поєднаннях із різними речовинами – це все є основою для отримання широкого спектра нових матеріалів із новими цінними властивостями.

На перших етапах застосування роль полімерів у медицині зводилася до поліпшення характеристик використовуваних виробів (наприклад, крихкі ємності із скла були замінені еластичними посудинами з поліолефінів, значного розвитку набув клас нетканих матеріалів). Потім полімерні матеріали почали дуже успішно використовувати в різних галузях медицини, і в цей час із них отримують широкий спектр предметів і пристроїв медичного призначення. Серед них портативне обладнання лікувально-процедурного використання, клінічне обладнання й інструменти, предмети санітарії та гігієни, обладнання медичної аналітики, штучні органи (нирки, кровonosні судини, клапани, апарати «серце – легені», стоматологічні матеріали) тощо.

Термін «полімер» складається з: «полі» – багато і «мер» – одиниця. Таким чином, полімер – це молекула, що складається з безлічі одиниць.

Полімерами називають речовини, молекули яких складені з численних елементарних ланок (мономерів) однакової структури (у разі різнорідних ланок утворюються сополімери). Відносна молекулярна маса полімерів становить від 5 000 до 1 000 000. Між атомами, що входять до основного ланцюга, діють міцні ковалентні зв'язки, а молекули зв'язані або силами Ван-дер-Ваальса, або водневими зв'язками. Властивості полімерів визначаються не лише хімічним складом молекул, а й їх будовою та взаємним розміщенням [21].

Природними полімерами є каучук, целюлоза, слюда, азбест, природний графіт. Однак основною групою є синтетичні полімери.

3.4.1.1 Класифікація полімерів

За складом усі полімери поділяють на *органічні*, *елементорганічні* та *неорганічні* [22].

Органічні полімери поділяють на карболанцюгові полімери, де основний молекулярний ланцюг утворений лише атомами вуглецю, та гетероланцюгові полімери, де в молекулярному ланцюзі наявні атоми інших елементів. Останні істотно змінюють властивості полімеру. Так, атоми кисню сприяють підвищенню гнучкості ланцюга, атоми фосфору та хлору підвищують вогнестійкість, атоми сірки надають газонепроникність, атоми фтору, навіть у вигляді радикалів, надають полімеру високої хімічної стійкості тощо. Органічними полімерами є смоли та каучук.

Елементорганічні сполуки містять у складі основного ланцюга неорганічні атоми (Si, Ti, Al) та органічні радикали (CH₃, C₈H₅, CH₂). Ці радикали надають матеріалу міцності та еластичності, а неорганічні атоми надають підвищеної теплостійкості. Представниками їх є кремнійорганічні сполуки. У природі такі полімери не трапляються.

До *неорганічних полімерів* належать силікатне скло, кераміка, слюда, азбест. Їх основою є оксиди кремнію, алюмінію, магнію, кальцію та ін. У силікатах існують два типи зв'язків: атоми в ланцюзі з'єднані ковалентними зв'язками (Si-O), а ланцюги між собою – іонними зв'язками. Неорганічні полімери відрізняються більш високою густиною, високою теплостійкістю. Однак скло і кераміка крихкі, погано переносять динамічні навантаження. До неорганічних полімерів належить також карболанцюговий полімер – графіт.

Різноманітність властивостей полімерів обумовлено структурою макромолекул. За формою макромолекул

полімери поділяють на лінійні, розгалужені, стрічкові (сходові), просторові, або сітчасті (рис. 3.14).

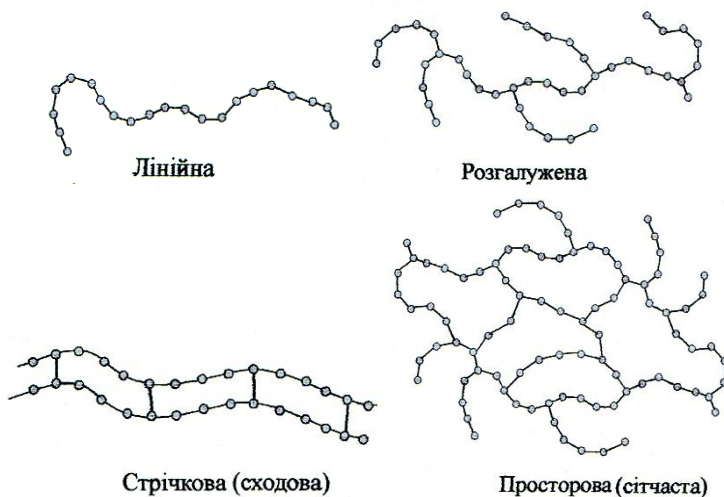


Рисунок 3.14 – Можливі форми макромолекул полімерів [21]

Лінійні макромолекули полімеру – довгі зигзагоподібні або закручені в спіраль ланцюжки. Гнучкі макромолекули з високою міцністю уздовж ланцюга та слабкими міжмолекулярними зв'язками забезпечують еластичність матеріалу, здатність його розм'якшуватися під час нагрівання, а під час охолодження – знову затвердівати (поліетилен, поліаміди та ін.).

Розгалужені макромолекули містять відгалуження, що перешкоджає їх щільному упакуванню (поліізобутилен). Макромолекула сходового полімеру складається з двох ланцюгів, з'єднаних хімічними зв'язками.

Сходові полімери мають більш твердий основний ланцюг і мають підвищену теплостійкість, більшу твердість, вони нерозчинні в стандартних органічних

розчинниках (кремнійорганічні полімери).

Просторові, або сітчасті полімери утворюються за сполучення макромолекул між собою в поперечному напрямку міцними хімічними зв'язками безпосередньо або через хімічні елементи або радикали. У результаті утворюється сітчаста структура з різною густиною сітки.

Рідкосітчасті (сітчасті) полімери втрачають здатність розчинятися та плавитися, вони пружні (м'які гуми). *Густосітчасті (просторові)* полімери відрізняються твердістю, підвищеною теплостійкістю, нерозчинністю. Просторові полімери є основою конструкційних неметалічних матеріалів. До сітчастих полімерів належать також пластинчасті (паркетні) полімери, наприклад графіт.

Природні полімери утворюються в процесі біосинтезу в клітинах живих організмів. За допомогою екстракції, фракційного осадження та інших методів вони можуть бути виділені з рослинної та тваринної сировини.

Синтетичні полімери можуть бути одержані в результаті реакції поліконденсації, коли молекули двох різних мономерів об'єднуються, створюючи хімічні групи, що чергуються. Довжина молекул визначається кількістю активних кінцевих груп ланцюга, доступних до реакції з мономером, або активними кінцевими групами інших полімеризованих молекул. Інший спосіб – це ланцюгова реакція полімеризації, в якій беруть участь лише молекули одного мономеру. Реакція починається під час введення ініціатора, який спричинює розрив подвійних зв'язків молекул мономеру, створюючи групи з вільними хімічними зв'язками. Ці групи швидко реагують із подібними групами іншого мономеру або полімерними молекулами. Процес продовжується, поки не витрачається ініціатор. Довжина молекули визначається кількістю молекул мономеру, які можуть бути приєднані до того, як

буде витрачений ініціатор і всі активні молекули прореагують.

За фазовим станом полімери поділяють на аморфні і кристалічні. Електронно-мікроскопічні та рентгенографічні спостереження показують, що макромолекули в полімерах розміщуються впорядковано, створюючи стійкі відносно механічних впливів так звані надмолекулярні структури.

Аморфні полімери однофазові та побудовані з лінійних молекул, зібраних у пачки або в глобули. Пачка складається з багатьох рядів макромолекул, розміщених послідовно один за одним, а глобула – зі згорнутих у клубки ланцюгів. Глобулярна структура полімерів дає невисокі механічні властивості за рахунок крихкого руйнування на межах глобул. За підвищених температур глобула розвертається в лінійні утворення, що сприяють підвищенню механічних властивостей полімерів. Структури в цих полімерах термодинамічно нестабільні і характеризуються відносно невеликим часом життя.

Кристалічні полімери утворюються в тому випадку, якщо їх макромолекули досить гнучкі і мають регулярну структуру. Тоді за відповідних умов можливий фазовий перехід усередині пачки та утворення кристалічних структур із тривимірною впорядкованістю. Будова кристалів визначається елементарною коміркою, один із періодів якої збігається з періодом лінійної молекули. Кристалічні полімери утворюються у вигляді огранених монокристалів, ізотропних і анізотропних (текстурованих) глобулярних кристалів полікристалів, кристалів. Часто утворюється сферолітна структура, сфероліти складаються з променів, утворених чергуванням кристалічних і аморфних ділянок. Кристалічні структури є термодинамічно стабільними і за відсутності зовнішніх силових полів зберігаються необмежений час (поліетилен,

поліпропілен, поліаміди та ін.). Кристалічність надає полімеру більшу твердість і теплостійкість.

Кристалізація полімерів відбувається в певному інтервалі температур. Це пояснюється тим, що зазвичай за низьких температур полімерні ланцюжки менш рухливі, у результаті чого утворюються лише невеличкі, мало стабільні кристали з низькою температурою плавлення. За підвищення температури рухомість молекул збільшується, отже, утворюються більші та досконалі кристали з більшою температурою плавлення. У звичайних умовах повної кристалізації не відбувається і структура полімерів залишається двофазовою. Ступінь кристалічності можна визначити рентгенографічним методом, або калориметричним. В останньому випадку порівнюються зміна ентропії кристалізації досліджуваного зразка і повністю кристалічного полімеру.

Полімери поділяють на *полярні* та *неполярні*. Полярність визначається наявністю в їх складі електричних диполів. Першою умовою полярності є наявність у полімері полярних зв'язків (-Cl, -P, -OH), другою – відсутність симетрії в їх структурі. За полярності зв'язку $C-H < C-N < C-O < C-P < C-Cl$ у неполярних полімерах дипольні моменти зв'язків атомів взаємно компенсуються. Неполярні полімери (на основі вуглеводнів) є високоякісними високочастотними діелектриками, вони мають хорошу морозостійкість. Полярність надає полімеру твердості, теплостійкості, але морозостійкість у полярних матеріалів низька.

За відношенням до впливу температури полімери поділяють на два типи: *термореактивні* і *термопластичні* [21]. Термопластичні полімери можуть бути використані для отримання імплантатів різної конфігурації з розплавів за допомогою формування, пресування, екструзії. Термопласти не мають міжмолекулярних зв'язків і

зазвичай складаються з лінійних полімерних ланцюгів. Термореактивні полімери полімеризуються, набувши своєї остаточної форми, і не можуть бути переформовані з метою змінення форми в результаті нагрівання. Зазвичай полімерні ланцюги в цьому типі полімерів мають ковалентні міжмолекулярні зв'язки.

Залежно від способу отримання полімери класифікують на *адитивні полімери* (полімери, отримані ступінчастою полімеризацією) і *конденсаційні полімери*. Адитивні полімери (поліетилен, поліметилметакрилат) синтезуються в реакції приєднання вільного радикала з ненасичених мономерів, що містять подвійні вуглецево-вуглецеві зв'язки. Конденсаційні полімери утворюються за допомогою реакції двох полімерів, у результаті якої виділяється речовина з невеликою молекулярною масою, наприклад вода. Прикладами конденсаційних полімерів є поліаміди. Деякі конденсаційні полімери можуть зазнавати гідролізу в організмі та руйнуватися.

3.4.1.2 Властивості полімерів

Найважливішими характеристиками полімерів є величина молекулярної маси і ступінь полімеризації [23].

Молекулярна маса полімерів розглядають як середню величину, від якої маса окремих молекул істотно відхиляється в той чи інший бік. Це виникає тому, що в процесі полімеризації макромолекули з'єднуються в одні ланцюги більше, а в інші менші молекули, залежно від того, коли здійснюється обрив полімерного ланцюга, що росте. Наприклад, за середньої маси полімеру 2 800 в ньому можуть бути молекули з відносною масою 2 600, 2 800, 3 000 тощо.

Реакції полімеризації призводять до розподілу

відрізків ланцюга в полімері й до розподілу молярної маси. Передбачається, що розподіл молярної маси може бути розбитий на кількість ланцюгів у суміші, кожен із яких має певну довжину. Властивості полімерів значною мірою залежать від величини молярної маси. Значення середньої молекулярної маси полімеру визначається методами, за допомогою яких підраховують молекули, наприклад:

$$M_n = \Sigma (N_i \cdot M_i / N),$$

де N_i – число молекул маси I ; N – загальне число молекул; M_i – маса молекул довжини I .

Вагу середньої молярної маси полімеру обчислюють за формулою

$$M_w = \Sigma (w_i \cdot M_i),$$

де w_i – частка маси,

$$w_i = N_i M_i / \Sigma (N_i \cdot M_i).$$

Ступінь полімеризації показує середнє число мономерних ланок на один ланцюг. Ця величина може визначатися з погляду середнього числа або середньої ваги:

$$N = M_w / M_{\text{mer}} \text{ або } M_n / M_{\text{mer}}.$$

Полідисперсія

$$PD = M_w / M_n.$$

Будова полімерів визначає їх фізико-механічні та хімічні властивості. Так, унаслідок високої молекулярної маси вони нездатні переходити в газоподібний стан, під час нагрівання утворювати в'язкі рідини, або зовсім розм'якшуватися, легко розчинятися. Різний ступінь організації надмолекулярних структур властивий полімерам, приводить до значного розкиду їх фізико-механічних властивостей.

Механічні властивості полімерів. Полімери можуть перебувати в склоподібному, високоеластичному і в'язкотекучому станах, які є різновидами аморфного стану

(рис. 3.15). Зі зміною температури лінійний або розгалужений полімер може переходити з одного фізичного стану в інший.

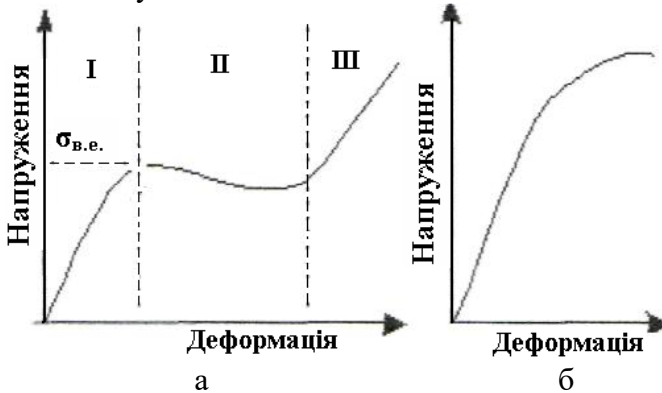


Рисунок 3.15 – Діаграма розтягу: а – склоподібного полімеру; б – полімеру зі щільністчастою структурою

Високоеластичний стан властивий лише полімерам, що характеризуються здатністю матеріалу до значних зворотних змін форми за невеликих навантажень (коливаються ланки, макромолекула здобуває здатність згинатися). В'язкотекучий стан – це аналог рідкого стану з дуже великою в'язкістю (рухома вся макромолекула).

Фізичний стан полімеру визначають за характером їх деформації. Деформація полімерів у загальному випадку складається з трьох складових: пружної, високоеластичної і в'язкотекучої. Вони пов'язані з різними молекулярними механізмами: зворотне розтягання хімічних зв'язків і деформація валентних кутів визначають пружність; зворотна зміна конформацій макромолекул обумовлює високоеластичність; незворотне ковзання макромолекул одна щодо одної призводить до в'язкої течії.

На рисунку 3.16 наведені залежності деформації від температури за сталого напруження для полімерів (термомеханічні криві).

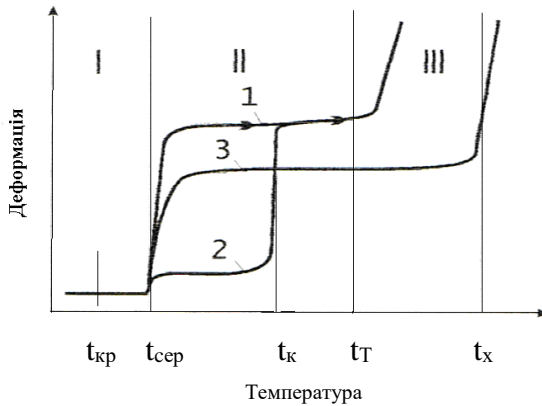


Рисунок 3.16 – Термомеханічні криві кристалічного лінійного (1), кристалічного (2) та рідкого сітчастого (3) полімерів: I–III – ділянки склоподібного, високоеластичного та в’язкотекучого станів

Для лінійного полімеру, що кристалізується (крива 1), область I є областю звичайних пружних деформацій ($\epsilon = 2\text{--}5\%$). За температури, нижче за $t_{кр}$, полімер стає крихким. Руйнування відбувається в результаті розриву хімічних зв’язків у макромолекулі. В області II невеликі напруження спричинюють переміщення окремих сегментів макромолекул і їх орієнтацію в напрямку діючої сили. Після зняття навантаження молекули в результаті дії міжмолекулярних сил набувають первісної рівноважної форми.

Високоеластичний стан характеризується значними зворотними деформаціями (сотні відсотків). Біля точки t_T , крім пружної та високоеластичної деформації, виникає й пластична. Кристалічні полімери, нижчі за температуру кристалізації t_k , є твердими, але мають різну твердість (крива 2) внаслідок наявності аморфної частини, яка може перебувати в різних станах. За t_k кристалічна частина плавиться і термомеханічна крива майже стрибкоподібно

досягає ділянки кривої 1, що відповідає високоеластичній деформації для некристалічного полімеру. Рідкосітчасті полімери (типу гум) мають термомеханічну криву типу 3. Вузли сітки перешкоджають відносному переміщенню полімерних ланцюгів. У зв'язку з цим за підвищення температури в'язка течія не настає, розширюється високоеластична область аж до температур хімічного розкладання полімеру (t_x). Температурні переходи $t_{сер}$ і t_T є одними з основних характеристик полімерів.

Залежність напруження від деформації в лінійних і сітчастих полімерах різна. Під час дії значних напружень у лінійних склоподібних полімерах розвиваються значні деформації, які за своєю природою близькі до високоеластичних. Вони виникають за рахунок деякої рухливості сегментів макромолекул. Ці деформації одержали назву вимушено-еластичних, а саме явище – вимушеною еластичністю.

Вимушено-еластичні деформації мають місце в інтервалі температур $t_{кр}$ і $t_{сер}$, а під час нагрівання вище за $t_{сер}$ вони зворотні. Максимум на кривій відповідає умові $d\sigma/d\varepsilon = 0$ і його називають межею вимушеної еластичності $\sigma_{в. е.}$

У полімерів із щільною сітчастою структурою під дією навантаження виникає пружна та високоеластична деформація, пластична деформація зазвичай відсутня. Порівняно з лінійними полімерами пружні деформації складають відносно більшу частину, високоеластичні деформацій набагато менші. Природа високоеластичної деформації, як і в лінійних полімерах, полягає у зворотній зміні конформації полімерної молекули, але максимальна деформація за розтягування звичайно не перевищує 5–15 %.

Для кристалічних полімерів залежність напруження від деформації виражається лінією з чіткими переходами (рис. 3.17).



Рисунок 3.17 – Залежність напруження від деформації для кристалічного лінійного полімеру

Після пружної деформації (ділянка I) на зразку моментально виникає «шийка», після цього подовження зростає за постійного значення сили до значної величини. На цій стадії шийка (ділянка II) подовжується за рахунок більш товстої частини зразка. Після того як весь зразок перетвориться на шийку, процес переходить у третю стадію (ділянка III), що закінчується розривом. За своєю структурою та властивостями шийка відрізняється від вихідного зразка: елементи кристалічної структури тут орієнтовані в одному напрямку.

Орієнтаційне зміцнення. За повільного розтягування полімерів, що перебувають у високоеластичному або в'язкотекучому стані, їх макромолекули та елементи надмолекулярних структур орієнтуються в силовому полі і набувають упорядкованої структури порівняно з неорієнтованими. Після того як досягнута бажана ступінь орієнтації, температуру зменшуюють до нижче ніж $t_{ср}$ і отриману структуру фіксують.

У процесі орієнтації зростає міжмолекулярна взаємодія, що призводить до підвищення t_c , зниження $t_{кр}$ і особливо – до підвищення міцності. Властивості матеріалу стають анізотропними. Одноосьову орієнтацію створюють

під час одержання волокон, труб, а багатоосьову – у процесі одержання плівок. Міцність за розриву в напрямку орієнтації збільшується в 2–5 разів, а в перпендикулярному напрямку вона зменшується на 50–70 %. Модуль пружності в напрямку одноосьової орієнтації збільшується приблизно вдвічі.

Релаксаційні властивості полімерів. Механічні властивості полімерів залежать від часу дії та швидкості прикладення навантажень. Під дією прикладених напружень відбувається як розпрямлення та розкручування ланцюгів (змінюється їх конформація), так і переміщення макромолекул, пачок та інших надмолекулярних структур. Усе це потребує певного часу, і встановлення рівноваги (релаксація) досягається не відразу (від 10^{-4} с до декількох діб та місяців). Напруження залежно від типу полімеру прямує до нуля або до деякого рівноважного значення σ_{∞} , (рис. 3.18).

Старіння полімерів. Під старінням полімеру розуміють зміну фізико-механічних властивостей, спричинене розвитком у масі полімеру різних хімічних реакцій, пов'язаних з окиснюванням, утворенням вільних радикалів і деполімеризацією з одиничними розривами ланцюгів або виникненням поперечних зв'язків під дією зовнішніх факторів.

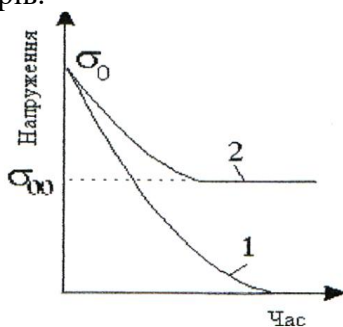


Рисунок 3.18 – Релаксація напруження для розтягнутого лінійного (1) та сітчастого (2) полімерів

Розрізняють старіння теплове, світлове, озонне та атмосферне. Процеси старіння прискорюються під дією механічних напружень. Якщо переважає деструкція, то полімер розм'якшується, виділяються леткі речовини (наприклад, у натуральному каучуку), за структурування підвищуються твердість, крихкість, спостерігається втрата еластичності (бутадієновий каучук, полістирол). За високих температур (200–500 °С і вище) відбувається розкладання органічних полімерів, причому піроліз полімерів супроводжується випаровуванням летких речовин зі всього об'єму речовини.

Стабільні до термодеструкції полімери, що мають високу температуру полімеризації (поліетилен, поліфеноли), а також полімери з полярними замісниками (фторполімери). Стійкі до озону кремнійорганічні сполуки.

Для сповільнення процесів старіння до полімерних матеріалів додають стабілізатори (різні органічні речовини), антиоксиданти (аміни, феноли тощо).

Радіаційна стійкість полімерів. Під дією іонізуючих випромінювань у полімерах відбуваються іонізація і порушення, що супроводжуються розривом хімічного зв'язку та утворенням вільних радикалів. Це приводить до перебудови структури за рахунок процесів зшивання або деструкції. За зшивання збільшується молекулярна маса, підвищуються теплостійкість і механічні властивості. Під час деструкції, навпаки, молекулярна маса знижується, підвищується розчинність, зменшується міцність. Структуруються такі полімери, як поліетилен, поліпропілен, полістирол, фенолоформальдегідні та епоксидні смоли. Деструктуються політетрафторетилен, політрифтор-хлоретилен, нітроцелюлоза, поліметилметакрилат. Для підвищення радіаційної стійкості в полімери вводять антиради (ароматичні аміни, феноли, що дають ефект розсіювання

енергії).

Адгезія. Адгезією називають злипання різнорідних тіл, що контактують. Кількісно адгезія оцінюється питомою силою руйнування з'єднання, що називають адгезійною міцністю. На здатності полімерів до адгезії ґрунтується їх використання як плівкоутворювальних матеріалів (клеї, герметики, покриття), а також при одержанні наповнених і армованих полімерних матеріалів.

Для пояснення адгезії запропоновані такі теорії: адсорбційна, електрична та дифузійна. В адсорбційній теорії вважається, що плівка втримується на поверхні матеріалу в результаті дії міжмолекулярних сил, аналогічно адсорбції. У рамках електричної теорії вважається, що адгезія – результат дії електростатичних і вандерваальсових сил. Електростатичні сили визначаються подвійним електричним шаром, що завжди виникає за контакту різнорідних тіл. У дифузійній теорії передбачається, що під час утворення зв'язку між неполярними полімерами електричний механізм адгезії неможливий і адгезія обумовлюється переплетенням макромолекул поверхневих шарів у результаті їх взаємодифузії.

3.4.1.3 Полімери для медичного застосування

Потреби нових технологій реконструктивної медицини сприяє розширенню спектра полімерів, які використовують для побудови різних імплантатів та ендопротезів. Багато полімерів біомедичного призначення належать до хімічної галузі синтетичних пластмас і їх випускають у величезних кількостях. Серед полімерів, використовуваних у медицині, виділяють синтетичні і природні матеріали, біоінертні (що не руйнуються в

біологічних середовищах) і біоруйнівальні полімери; висококристалічні термопласти та гумоподібні еластомери.

У таблиці 3.15 наведені найбільш широко використовувані в медицині полімери. Безумовно, масштаби виробництва полімерів медичного призначення дещо скромніші. Водночас необхідно підкреслити, що вимоги до полімерів медичного призначення зовсім інші, ніж до полімерів загальнотехнічного призначення. Полімери для медицини повинні бути високого «медичного» ступеня чистоти, що виключає наявність у них навіть слідів залишків субстратів, каталізаторів і технологічних добавок.

Біостабільні синтетичні полімери. Полімери цього типу не гідролізуються в рідких середовищах, не руйнуються під впливом ферментів крові і тканин, під впливом клітин, призначених для виготовлення імплантатів і пристроїв тривалого функціонування.

Таблиця 3.15 – Полімери, які застосовують у медицині

Марка полімеру	Призначення
Поліметилметакрилат	Тверді контактні лінзи, внутрішньоочні лінзи, кісткові цементи, основа зубних протезів
Поліетилен з ультрависокою молекулярною масою	Несучі поверхні в штучних суглобах
Поліетилентерефталат	Штучні артерії
Поліуретан	Катетери
Полігідроксилетил-метакрилат	М'які контактні лінзи, перев'язувальний матеріал, матриці для депонування лікарських засобів

Продовження таблиці 3.15

Марка полімеру	Призначення
Поліпропілен	Шовний матеріал, клапани серця, суглоби пальців
Силікон	Імплантати молочної залози, лицьові пристрої
Полігліколід, полілактид	Біоруйнований шовний матеріал

Серед них виділяють поліетилен, поліпропілен, поліетилентерефталат, нейлон, політетрафторетилен, поліметилметакрилати тощо.

Поліетилен (ПЕ) (polyethylene, PE) має хімічну структуру $[-CH_2-CH_2]_n$ і його випускають, зокрема для медицини, у трьох модифікаціях: низької щільності, високої щільності та ультрависокої молекулярної маси. Поліетилен є гідрофобним і біоінертним матеріалом; має низьку межу плинності, що обмежує сфери застосування. Зі збільшенням кристалічності та молекулярної маси ПЕ межа плинності збільшується.

Поліетилен низької щільності (PE-LD), або поліетилен високого тиску (ПЕВТ), – поширений і доступний матеріал, має високу біологічну інертність, молекулярну масу 50–200 Да. Раніше розглядали як доступний матеріал для ендопротезування в щелепно-лицьовій хірургії, на сьогодні застосовують порівняно рідко.

Поліетилен високої щільності (PE-HD, або HDPE), або поліетилен низького тиску (ПЕНТ), має більш високий ступінь кристалічності, його застосовують для створення окремих типів імплантатів. Найбільш відомі і поширені вироби з пористого ПЕ високої щільності (з розміром пор від 35 мкм до 210 мкм), які випускає в США фірма Porex

Surgical, Inc. під маркою «MEDPOR®»). Цей тип ПЕ використовують для виготовлення імплантатів для очей. Поліетилен низької і високої щільності легко формується.

Поліетилен ультрависокої молекулярної маси (ПЕУВММ) має молекулярну масу понад 106 Да; не формується і для отримання виробів попередньо спікається, далі пек обробляють механічно до отримання необхідної форми. ПЕУВММ – частково кристалічний полімер зі ступенем кристалічності 45–60 %. Окремі кристаліти в цьому типі ПЕ починають плавитися за температури 85 °С; основна маса матеріалу плавиться за 125–145 °С. Висока молекулярна маса поліетилену цього типу надає йому високі механічні властивості, які за багатьма показниками перевершують механічні властивості поліетилену низького тиску; його міцність під час розтягування становить 30–44 МПа, у поліетилену низької щільності ці значення нижчі в 2,0–2,5 рази; зносостійкість ПЕУВММ досягає 18 хв/мм³. Поліетилен ультрависокої молекулярної маси випускають багато зарубіжних фірм під різними марками («Hostalen GUR», «Hercules H», «RCHWOO», «Hifax 1900», «Spectra 900», «Nylamer M» та ін.). На основі ПЕУВММ отримують композиційні матеріали з поліпшеними механічними властивостями. Такі матеріали використовують як ендопротези та їх компоненти, які потребують тривалого функціонування в організмі й високої міцності. Композити на основі ПЕУВММ застосовують переважно для виготовлення деталей ендопротезів суглобів, а також ендопротезів деяких кісток або їх частин, накладок для скріплення відламків кісток. Цей тип ПЕ використовують лише в ортопедії як несучу поверхню і вертлюжний компонент за повної заміни стегна. Однак частинки ПЕУВММ мікронних розмірів, що виникають у результаті зношення вертлюжних западин, є токсичними і

спричинюють некроз кістки та остеолітичні поразки, що є основним чинником асептичного руйнування стегнових суглобів.

Поліаміди (нейлони) (polyamides, PA) – це полімери, що містять зв'язок -CONH-. Основними типами, які застосовують у медицині, є марки «Нейлон 6», «Нейлон 6,6» і «Нейлон 6,12» (у торговій марці цифрами позначено кількість атомів вуглецю, що розділяє амідні зв'язки). Як волокна, так і відливки з поліамідів є частково кристалічними, в яких амідний зв'язок може утворювати водневі зв'язки з молекулами води в аморфних областях, приводячи до значного водопоглинання. Водопоглинання призводить зі свого боку до пластифікації і до помітної зміни механічних властивостей матеріалу. З початку розвитку імплантаційних методів класичні поліаміди (насамперед полі-ε-капроамід і полігексаметиленадіпамід) розглядали як матеріали, придатні для виготовлення волокон, плівок, сіток медичного призначення. Нижчі аліфатичні поліаміди здатні до біодеструкції, а вироби з них – до біодеградації.

Поліметилметакрилат (ПММА) (poly(methyl methacrylate), PMMA) – це біоінертний, твердий, жорсткий, склоподібний, проте крихкий полімер із температурою склування близько 100 °С. Утворюється в результаті радикальної полімеризації мономеру – метилового ефіру метакрилової кислоти. ПММА називають органічним склом; це безбарвний прозорий полімер, за температури понад 110 °С розм'якшується і стає в'язотекучим; легко переробляється на різні вироби формуванням і литтям під тиском. ПММА – один із найбільш термостійких полімерів: він починає розкладатися лише за температури понад 330 °С; має високу міцність. Його використовують для виготовлення внутрішньоочних лінз і твердих контактних лінз. Для

цього під час технологічної операції мономер (метилметакрилат) готують у вигляді пасти і використовують як утрамбувальний матеріал між елементами металевих елементів протезів (наприклад, стегновим протезом) і порожниною трубчастої кістки. Паста твердне в міру полімеризації метилметакрилату і перетворює його на полімер, водночас відбувається об'ємна усадка приблизно на 20 %. Для зменшення усадки фторполімеризований порошок ПММА змішують із мономером; це знижує усадку до 3 %, яка компенсується після полімеризації мономеру в результаті поглинання води і супутнього розширення. Цей матеріал не є ідеальним як кістковий цемент. Процес полімеризації метакрилату супроводжується сильним нагріванням (понад 90 °С), що може призвести до термічного некрозу кістки під час повної заміни стегна.

Поліпропілен (ПП) (polypropylene (PP)) – висококристалічний гомополімер, крихкий за низьких температур; погано проводить тепло, в тонких плівках практично прозорий; термопласт із температурою плавлення близько 180 °С. Для поліпропілену характерна висока ударна в'язкість, стійкість до багаторазових вигинів, хороша зносостійкість, остання підвищується зі збільшенням молекулярної маси. Випускають у вигляді ізотактичного, атактичного й синдіотактичного полімерів, у вигляді зшитого і спіненого полімеру, а ще як блок «сополімер із поліпропіленом». Поліпропілен легко окиснюється на повітрі, особливо за температури вище ніж 100 °С; термоокиснювана деструкція проходить автокаталічно (тобто самостійно), максимальна температура експлуатації виробів із поліпропілену 120–140 °С. Застосовують у хірургії як шовний матеріал для виготовлення обплетення сідла штучних клапанів серця і як сполучний для матеріалів, призначених для створення

деталей кісткових ендопротезів, а також ендопротезування дрібних суглобів верхніх кінцівок. Поліпропілен схильний до окисної деструкції. Незважаючи на те, що швидкість цього процесу низька, утворені продукти негативно впливають на оточуючі тканини, тому навколо виробів із поліпропілену утворюється фіброзна капсула.

Полі-п-ксилілен (ППК, зарубіжний аналог – Parylene) отримують піролізом п-ксилолу за температури 950 °С. Виробляють хлор і дихлорпохідні (Parylene-C, Parylene-D). Найбільш перспективним є впроваджувана на сьогодні в США і Японії технологія 4-фторполі-п-ксилілену (Parylene AF-4). Це матеріал з унікальними властивостями, що забезпечує стійкі, високоміцні, водостійкі та біоінертні покриття металів, полімерів, тканин й ін. Полі-п-ксиліленові покриття наносять із газової фази за низького тиску (10–60 Па) на будь-які охолоджені до температури нижче ніж 25 °С поверхні. Паріленові покриття використовують для захисту і герметизації медичної техніки і виробів медичного призначення. За комплексом захисних властивостей покриття з ППК товщиною 20 мкм еквівалентні лаковому шару товщиною 100–200 мкм. Як покриття для різних імплантатів із металів рекомендують полі-п-ксилілен, що відрізняється високою біосумісністю, який випускають під маркою «Parylene N» (ParaTech Coating, Inc.; Vitek Res. Coip, США). Цей полімер отримують піролізом його димеру. ППК – високоміцний полімер, який має міцність за розриву близько 50 МПа, модуль пружності – 2 400 МПа, твердість за Роквеллом – R85.

Політетрафторетилен (ПТФЕ) (polytetrafluoroethylene, PTFE) має хімічну структуру $[-CF_2-CF_2]_n$. Це біоінертний, висококристалічний полімер, має високу точку плавлення – 330 °С; складний для оброблення і надання форми. Спосіб перероблення цього

полімеру полягає в попередньому спіканні частинок і подальшому механічному обробленні до необхідної форми. Комерційний матеріал Gortex™ – волокниста листова форма полімеру, що широко використовується як мембранний матеріал. Має відносно слабкі механічні властивості з низькою межею плинності, що обмежує його використання.

Полісилоксани (силікони) (silicone, polysiloxane)

широко використовують для медичних цілей і мають багаторічну успішну репутацію. Типи матеріалів: еластомери, гелі, мастильні речовини, піни та клеї. Полісилоксани є хімічно дуже стабільними і нереактивними. Вони мають невелике вологопоглинання, хороші характеристики електроізоляції. Полісилоксани призначені для довгострокового використання, коли необхідний еластомер і коли є потреба в біодовговічності і біосумісності. Майже всі полісилоксани ґрунтуються на поліметилсилоксані. У структурі полімеру відсутні будь-які полярні групи. Це призводить до отримання гідрофобного полімеру з поганими змочувальними характеристиками. Поліметилсилоксан рідко використовують без модифікації.

Полісилоксанові еластомери складаються зі зшивального модифікованого полісілаксину високої молярної маси (більше ніж $3,5 \times 10^5$), армувального наповнювача і каталітичної системи для ініціації зшивання. Ці матеріали течуть легко лише під тиском і проводяться за допомогою технологій, зокрема таких, як пряме (компресійне) формування, ливарне пресування, каландрування та екструзія. Марки з низькою молярною масою (менше ніж 10^5) можуть виготовляти методом формування зануренням у розчин і реактивним формуванням у пресформи. Системами вулканізації зшивання можуть бути перекис бензоїлу, платинові

каталізатори і системи затвердіння у вологому середовищі за кімнатної температури.

Полісилоксанові гелі аналогічні еластомерам, але не містять наповнювача, і зазвичай в основі своїй мають дуже легко зшитий поліметилсилоксан низької молярної маси. Їх використовують в імплантатах молочної залози.

Полісилоксанові клеї подані двома типами, до яких відносять клеї, які тверднуть і зшиваються за взаємодії з водою (наприклад, медичний клей «Silastic®» типу А, який містить ацетоксиліганд, реагує з водою та утворює зв'язки (зшивання) кремній – кисень – кремній і оцтова кислота), і клеї, склеювальна дія яких ґрунтується на властивій їм «клейкості» (наприклад, марки «Dow Corning⁵⁵ 355»). Цей тип клею міститься в розчиннику фторованого вуглеводню і може застосовуватися для прикріплення матеріалів до шкіри, металів, скла, тканини.

Існують інші синтетичні полімери, що застосовуються або мають перспективи для біомедицини. Коло цих матеріалів розширюється і можна очікувати появу нового спектра полімерів із поліпшеними біомедичними та технологічними властивостями, призначеними для конструювання ендопротезів тривалого функціонування.

Поліуретани (ПУ) (polyurethane (PUR and PU)) – полімери, що містять уретанову групу. Відомо, що існує велика різноманітність уретанових полімерів із найрізноманітнішими фізичними та біологічними властивостями. Завдяки численним можливостям, які існують для R і R', наявні поліуретани характеризуються широким розмаїттям (R – це олігомерний (молярна маса – 200–500) простий полієфір або складний полієфір із кінцевими гідроксильними групами). Синтезуються поліуретани під час двохетапного процесу, що складається зі стадії приготування фторполімерів із низькою молярною

масою, за якою йде подовження ланцюга полімеру і/або зшивання. Звичайні фторполімери мають у своїй основі 2,4-толуолдіізоціанат або 4,4-дифенілметандіізоціанат. Прості поліефіри-уретани містять у своїй основі політетраметиленоксид (ПТМО), поліпропіленоксид (ППО) і поліетиленоксид (ПЕО). Складні поліефіри-уретани зазвичай містять полікапролактон. У поліуретанів полімери також можуть бути наявні групи сечовини -NHCONH- і групи уретану -NH-CO-O-. Поліуретани є однією з основних груп полімерних матеріалів, використовуваних під час виготовлення різноманітних імплантатів, а також багатьох інших виробів. Більшість поліуретанів медичного застосування являють собою двофазові блок-сополімери (також названі поліуретанами з різною жорсткістю сегментів у макромолекулі). У початкові періоди медичного застосування цих полімерів мали місце гострі реакції, оскільки використовували комерційні, неочищені зразки полімерів. Негативні реакції, як було з'ясовано пізніше, пов'язані з гідролізом у середовищі живого організму складного ефіру складних поліефірів-уретанів. На зміну цим складним ПУ прийшли прості поліефіри-уретани з різною жорсткістю сегментів у макромолекул, які є кращими завдяки своїй більшій стабільності і несхильності до гідролізу. Серед комерційних прикладів найбільш відомі зарубіжні марки «Biomer®», «Pellethane®» і «Tecoflex®». Вітчизняні сегментовані поліуретани типу «Гемотан», одержувані на основі політетраметиленоксида, етилендіаміну й ароматичного дифеніл-метан-4,4-діізоціанату, розроблені у ВНДІ медичних полімерів (Москва). Прості поліефіри-уретани мають хорошу гемосумісність і є одними з кращих типів полімерів для виробів, контактують із кров'ю.

Зазвичай вартість синтетичних матеріалів нижча від полімерів природного походження, з них легко формувати

тривимірні структури, не виникає також труднощів із сировиною і виробництвом полімерів із відтвореними і контрольованими властивостями, такими як міцність, швидкість деградації, мікроструктура. Однак великим недоліком синтетичних матеріалів є їх іноді непередбачувана взаємодія з клітинами і компонентами імунної системи пацієнта, а також неконтрольований час біодеградації в середовищі організму. Основні причини ускладнення під час використання синтетичних біодеградуювальних матеріалів – можливі прояви негативних реакцій (запальна та алергічна реакції) організму на продукти деструкції та прояв канцерогенності.

Біоруйнівальні матеріали медичного призначення. Створення екологічно чистих матеріалів із корисними властивостями залишається однією з ключових проблем сучасності. Актуальність і необхідність розроблення нових біоматеріалів обумовлена існуючим високим попитом на полімерні матеріали для різних сфер діяльності, насамперед біомедицини. Розроблення нових матеріалів медичного призначення, які використовують для контакту із середовищем живого організму, – завдання високої складності. Особливо затребувані спеціалізовані біосумісні матеріали для сформованого в останні роки нового напрямку медичного матеріалознавства – клітинної і тканинної інженерії, пов'язаного з реконструктивною хірургією і розробленням біоштучних органів.

Розроблення та освоєння нових матеріалів, які, крім біосумісності та функціональності, також мають здатність руйнування *in vivo*, є спеціалізованою проблемою, істотно більш складною порівняно з труднощами, що виникають під час конструювання матеріалів і систем довготривалого та постійного функціонування *in vivo*. Сфери застосування резорбувальних матеріалів уже сьогодні широкі

(табл. 3.16). Це є основою для вдосконалення існуючих технологій і методів лікування та розвитку принципово нових [24].

Таблиця 3.16 – Марка виробів і сфери застосування біорезорбувальних матеріалів

Марка, матеріал	Сфера застосування, фірма-виробник
1	2
«Absolock», полідіоксанон	Зшивальна скобка для кровоносних судин, Ethicon, Inc., США
«Alzamer», поліортоефір	Матриця для доставлення (Chronomer) лікарських речовин, Alza, Inc., США
«Biodel», полібіс(п-карбоксіфеноксипропанангідрид себацинової кислоти	Матриця для доставлення лікарських речовин, Nova Pharmaceutical, Inc., США
«Biofix», полідіоксанон, армований полігліколідом	Штифт для фіксації фрагментів кістки, Bioscience, Ltd., Tampere, Фінляндія
«Capronor», полікапролактон	Матриця для контрацептивного (стероїдного) імплантату, Research Triangle Institute, Inc., США
«Dexon», полігліколід	Плетені хірургічні нитки American Cyanamid Co., Inc., США
«Drylac», полі-L-лактид	Пориста пов'язка для оральної хірургії

Продовження таблиці 3.16

1	2
«Ethipin», полідіоксанон	Штифт для фіксації кістково-хрящових фрагментів, Ethicon, Inc., США
«Lactomer», сополімер полі(L-лактид – 30 % – гліколід)	Зшиваючі посудину скобками, U.S. Surgical Corp., Inc., США
«Orthosorb», полілактид	Орієнтовані матеріали для відновлювальної ортопедії, Johnson & Johnson, Inc., США
«Valtrac», полігліколід і сульфат барію	Частково біодеградувальне анастомозне кільце для абдомінальної хірургії, American Cyanamid Co., Inc., США
«Vicryl», сополімер полі(гліколід-10 % – L-лактид), або поліглактин 910	Плетені хірургічні нитки Ethicon, Inc., США

Матеріали та імпланти тимчасової дії, заповнивши дефект органа або пошкодженої тканини у живому організмі та надавши водночас лікувального ефекту, повинні в суворо задані терміни зазнавати біодеструкції з одночасним заміщенням новими тканинними структурами. Отже, два процеси, що проходять під час імплантації *in vivo*, – це деградація матеріалу і відновлення дефекту тканини або органа, повинні проходити з узгодженими швидкостями. Продукти деградації матеріалу повинні своєчасно виводитися з організму, не надаючи йому негативного впливу.

Біоруйнівальні синтетичні полімери. Деякі

синтетичні полімери зазнають дії рідин і водночас розбухають або розчиняються [25]. Молекули рідини дифундують у товщу таких полімерів, розсуваючи ланцюги і збільшуючи об'єм. Це може виникати в місцях тріщин на поверхні, призводячи до створення локального розтягувального напруження, що спричинює утворення мікротріщин або розтріскування під дією напружень довкілля. Полімери, виготовлені за допомогою конденсації, яка є реакцією з водою, в результаті цього утворюються зв'язки -ОН, що зазнають гідролізу. Крім того, полімери можуть містити побічні групи, що зазнають гідролізу. Швидкість гідролізу залежить від водопоглинання полімеру і часто обмежується дифузійною водою з полімеру. Дифузія води в полімерах співвідноситься з їх розчинністю, з температурою склування і зі ступенем кристалічності. Складні поліефіри, що базуються на $(-R-COO-)_n$, зазнають гідролізу, їх розпад залежить від рН. Складні ефіри гідролізуються з більшою швидкістю за кислотних та лужних умов, ніж за нейтрального рН. Оскільки за гідролізу складного ефіру утворюється карбонова кислота, рН знижується під час гідролізу, що прискорює процес розпаду.

Оксипохідні монокарбонових кислот вважаються найбільш перспективними біодеградувальними матеріалами. Ланцюги цих полімерів утворені повторюваними залишками коротких кислот, серед яких найбільш відомі та поширені – молочна (полімолочна (ПМК)) і гліколева (пірвіноградна кислота (ПВК)) кислоти. У медичній практиці ці полімери широко використовують у вигляді шовного матеріалу, армувальних конструкцій, сіток для герніопластики (операція з усунення гриж), у реконструктивній хірургії та регенеративній медицині для відновлення дефектів кісткової й хрящової тканини як ранові покриття.

Полігліколід (ПГК) (Polyglycolide or poly(glycolic acid), PGA) – продукт полімеризації $-(O-CO-CHR)-_n$, де $R = H$. ПГК високої молекулярної маси – твердий кристалічний полімер із температурою плавлення близько $228\text{ }^{\circ}\text{C}$; температура склування становить $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Молекулярна маса істотно залежить від умов синтезу та перероблення на виріб і може становити від 2×10^4 до $1,45 \times 10^5$. ПГК отримують за допомогою полімеризації з розкриттям кільця за наявності як каталізаторів солей металів. Молярна маса полімеру залежить від температури та концентрації каталізатора. Полімер не розчиняється в більшості органічних розчинників. Механічна міцність у поєднанні з пластичністю роблять цей полімер придатним для виготовлення різних конструкцій – від нетканих, губчастих матеріалів до пластин і гвинтів, що застосовують для фіксації кісткових уламків. Матеріал не має цитотоксичних властивостей, забезпечує адгезію і підтримує проліферацію клітин. Однак механічна міцність імплантованих виробів із ПГК зберігається впродовж нетривалого періоду, від 20 діб до 30 діб зі значною втратою маси виробу за цей період – до 40–50 %.

Полілактиди (ПЛК) (Polylactic acid, poly(lactic acid) or polylactide, PLA) утворені повторюваними залишками $-(O-CO-CHR)-_n$, де $R = CH_3$. Заміна H^+ на CH_3 призводить до утворення більш складного гідрофобного полієфіру і викликає більш низьке водопоглинання і більш низькі швидкості гідролізу. Мономер ПЛА – молочну кислоту (лактид) одержують хімічним синтезом (із лактону, хлорпропіонової кислоти, а також перекристалізацією толуолу) або мікробіологічною ферментацією цукрів, які попередньо отримують гідролізом та екстракцією з природної сировини (кукурудзи, крохмалю тощо). Мономери молочної кислоти далі хімічним способом зазнають полімеризації в ПЛА. За

хімічними, фізичними і біологічними властивостями полілактид близький до полігліколіду. ПЛК поступаються багатьом синтетичним полімерам за теплостійкістю (під час нагрівання вище ніж 50 °С вироби з нього деформуються) і, як наслідок цього, не можуть зазнавати стерилізації із застосуванням теплових методів. Полілактид належить до резорбованих полімерів, для нього характерні високі швидкості руйнування в біологічних середовищах. Тому час його резорбції *in vivo* обчислюється невеликим періодом (10–12 діб). Руйнування часто є автокаталітичним. Руйнування товстих ділянок може відбуватися швидше, ніж тонких ділянок, через накопичення молочної кислоти і локалізованого низького рН (3,2–3,4), що супроводжує руйнування всередині товщі полімеру. Це може призводити до швидкого виходу молочної кислоти та олігомерів полілактиду, спричинюючи токсичну реакцію з боку оточуючих імплантат тканин. Швидке зменшення молекулярної маси полімеру під час руйнування призводить до помітного зниження міцності виробів.

Суміші ПЛК із ПГК мають кращі характеристики за теплостійкістю, терміном біоруйнування і механічною міцністю. Залежно від співвідношення молочної та гліколевої кислот у полімері його властивості істотно варіюють. В організмі ці полієфіри деградують переважно за допомогою неферментативного гідролізу. На біодеградацію полімерів на основі лактиду та гліколіду значно впливає значення рН. Процес біодеградації полімерів пригнічується в кислотному і пришвидшується в лужному середовищі. Гідролітична деградація виробів із цих полімерів контролюється не лише дифузією води, що проникає в пори виробу, а й релізом водорозчинних кислотних олігомерних побічних продуктів руйнування полімерів. Помітно, що деградація ПЛК і сополімерів

ПЛ/ГК швидше відбувається в об'ємі, ніж у поверхневому шарі, як результат автокаталітичного ефекту, що негативно відображається на міцнісних характеристиках виробів.

ПЛК, ПГК і ПЛ/ПГ є найбільш широко використовуваними біоруйнівними полімерами. Однак вони мають низку таких недоліків, як: непередбачувана деградація в умовах організму, яка залежить від щільності й розміру, форми та пористості полімерного виробу; зміни рН оточуючих тканин під час біодеградації; недостатня механічна міцність. Це обмежує їх застосування і використання як біомедичний матеріал широкого призначення.

Природні біоруйнівальні полімери. В останні десятиліття зростає інтерес до біодеградувальних природних полімерів і полієфірів бактеріального походження – полігідроксіалканоати (ПГА), які синтезуються мікроорганізмами. До недоліків природних біополімерів відносять високу вартість їх отримання, складність оброблення, недостатню міцність. Широкого використання в медицині набули поширені природні полісахариди хітозан і альгінат, які за структурними характеристиками подібні до глікозаміногліканів.

Глікозаміноглікани (ГАГ) – це лінійні полісахариди, які складаються з численних повторюваних дисахаридних ланок. Вони містяться в сполучній тканині у вигляді комплексів із білками та зв'язані з ними слабкими і міцними міжмолекулярними взаємодіями. У медичній практиці ці полісахариди у вигляді плівок, губок і гідрогелів використовують як ранові, опікові та загоювальні покриття, в системах доставлення клітин, лікарських речовин і різних факторів росту – як шовні матеріали і тканинні адгезиви.

Власне хітин і його похідні, а також у поєднанні з іншими природними матеріалами (желатином, гепарином,

альгінатом) використовують досить широко. Недоліком хітозанів є відома крихкість і зміна структури під час стерилізації різними методами, враховуючи радіаційний.

Серед полісахаридів увагу привертає *хітозан*, отримуваний гідролізом хітину, який виділяють із панцирів ракоподібних. Доступність хітозанів, здатність до біодеградації і біосумісність дозволяють використовувати їх як перев'язувальний матеріал, закриття опікових поверхонь, а також у клітинній і тканинній інженерії як матрикс для вирощування клітин.

Природний лінійний полісахарид *альгінат*, одержуваний із морських водоростей або біотехнологічною ферментацією, схвалений Департаментом із контролю якості продуктів і ліків США (United States Food and Drug Administration – F.D.A.) як ранозагоювальний матеріал. Альгінати у вигляді волокон (суміш альгінату натрію й кальцію) і плівок використовують для первинного оброблення ран та опіків. Здатність альгінатів полімеризуватися і формувати гелі за наявності двовалентних металів (кальцію, магнію та ін.) використовують як матрикси для культивування клітин (хондроцитів, стромальних клітин кісткового мозку) та різних факторів (наприклад, нейротрофічних факторів головного мозку).

Альгінати з високим вмістом гіалуронової кислоти – поширений матрикс для депонування (методом механічного захоплення або включення в гелі) і доставлення алло-, ксено- і генетично модифікованих клітин і тканин, а також лікарських засобів. Альгінат, стабілізований полілізином, використовують для іммобілізації острівцевих клітин підшлункової залози (гібридна підшлункова залоза), генетично змінених фібробластів, гематопоетичних клітин кісткового мозку, паратеріодних клітин, різних клітин, що виділяють

моноклональні антитіла, комплексних біомолекул (антибіотики, гормони, вакцини, ензими та інше). Відомі приклади використання пористих альгінатних губок для відновлення нервової провідності в експериментах на щурах із модельними периферійними та спінальними травмами. Однак унаслідок втрати альгінатним гелем іонних зв'язків властивості альгінатних матриксів із часом змінюються (погіршуються).

Гіалуронова кислота (ГК) – глікозаміноглікан, природний компонент міжклітинної речовини м'яких тканин хребетних – один із перспективних матеріалів у відновній хірургії і тканинній інженерії. Одна молекула гіалуронової кислоти здатна зв'язати до 1 000 молекул води. Цей глікозаміноглікан використовується в медицині як воскоеластик під час офтальмологічних операцій, у разі хвороб суглобів в ортопедії, як бар'єрні мембрани, опікові покриття, а також у косметології. Установлено, що екзогенна ГК інгібує проліферацію фібробластів, і відносно висока концентрація ГК у позаклітинному просторі в першу фазу регенерації тканин частково обмежує відкладення позаклітинного матриксу і колагену, що пропонує роль ГК в запобіганні фіброзу і формуванні рубцевої тканини. Гіалуронова кислота і композити на її основі використовують в абдомінальній хірургії як бар'єрний та протиспайний засіб. Під час взаємодії ГК з фосфатним буферним розчином отриманий бар'єр «Sergacoat», який запобігає пошкодженню серози, запаленню і формуванню спайок у тваринних моделях. Плівкові матрикси, отримані з полієфірів ГК, також позитивно оцінені для культивування людських остеобластів. Таким чином, ГК можна використовувати в клітинних технологіях.

Поширеним у медицині природним полімерним матеріалом є **колаген**. Цей фібрилярний білок є одним з

основних компонентів сполучної, кісткової і хрящової тканин, що входить до складу сухожилля. Молекула колагену має стрижнеподібну форму і складається з трьох так званих α -ланцюгів, що формують правозакручену потрійну спіраль. Близько 30% амінокислотних ланок колагену доводиться на гліцин. До складу його ланцюгів входить також значне число (~21%) ланок гідроксилвмісних амінокислот – 3- і 4-гідроксипроліну і 5-гідроксилізіну. Недоліком колагену є нерегульований час біодеградації і обмежений термін функціонування (не більше ніж 1 місяць) в умовах живого організму. На сьогодні розроблені методи отримання великих кількостей колагену медичної чистоти. У результаті багаторічних досліджень і дискусій було ухвалено рішення, що достовірного рівня обмежень до імплантаційного введення медичного колагену тваринного походження (наприклад, продукту марки «Collagen™» фірми Collagen Corporation) не виявлено, незважаючи на відомі випадки негативної реакції на колагенові імплантати. Це стало підставою для розширення галузей застосування колагену в медицині: створення ендопротезів м'яких тканин, компонентів матеріалів для лікування уражень шкірного покриву, зокрема тих, що володіють гемостатичною дією, ендопротезування рідинних протоків і ендопротезів компонентів органів зору, основи шовних волокон. Відомі приклади позитивного оцінювання колагену і для 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 й синтетичними полімерами (поліетиленом, полівініловим спиртом, полісилоксанів). Композити колагену та гідроксіапатиту розглядають як

остеозамінний матеріал для відновлення дефектів кісткової тканини в щелепно-лицьовій хірургії та стоматології [24].

Білки групи фібрину становлять певний інтерес для медицини. Фібрин-мономер бере участь у процесі тромбоутворення, що відбувається під час відщеплення від глікопротеїну крові фібриногену двох низькомолекулярних пептидів під дією ферменту тромбіну.

Фібрин-мономер агрегується під дією ферменту фібринолігази в нерозчинний згусток фібрин-полімеру, який стає основою білого тромбу. Фібрин може бути використаний у вигляді фібрин-полімерного згустку для покриття на уражених ділянках шкірного покриву як тканинний адгезив в офтальмології, судинній та лицьовій хірургії, у вигляді порошку як гемостатичний агент для оброблення ран, у складі пломбувальних композицій для заповнення дефектів кісток, у вигляді фібринової піни або плівки як покриття для шкірних уражень.

На основі фібрину розроблений спеціалізований матеріал «Bioplast», що містить від 20 % до 50 % гліцерину та має підвищену механічну міцністю (міцність у разі стиснення – до 76 МПа, міцність за розриву – до 83 МПа, міцність під час згинання – до 35 МПа). Тому цей матеріал використовують як пластифікатор, вихідний матеріал під час операцій на суглобах, в офтальмології – в разі відшарування сітківки, а також для закриття перфорацій.

Желатин – денатурована форма колагену, на цей час його застосовують як матрикси для вирощування клітин *in vitro* щодо завдань клітинної та тканинної інженерії. Показано, що матрикс із желатину придатний для успішного вирощування клітин різного походження.

Полігідроксіалканоати (ПГА) (Polyhydroxyalkanoates, PHA) мають багато властивостей, які є привабливими для біомедичних сфер застосування. На відміну від полілактидів ПГА мають низку досить істотних

переваг:

- високу біосумісність ПГА, зокрема полігидроксibuтирату, пов'язану з тим, що мономери, які утворюють цей полімер, – гідроксималяна кислота – природний метаболіт клітин і тканин організму;

- ПГА не гідролізуються в рідких середовищах, оскільки деградація ПГА є біологічною і відбувається клітинним та гуморальним шляхами; утворені водночас мономери гідроксималяної кислоти не спричинюють різкого окиснення тканин і, отже, вираженої запальної реакції;

- швидкості біорезорбції ПГА значно нижчі, ніж полілактидів і полігліколідів, вироби з ПГА залежно від форми і місця імплантації *in vivo* можуть функціонувати до 2–3 років, крім того, швидкістю деградації ПГА можна керувати;

- ПГА отримують методом прямої ферментації, їх виробництво не потребує серії технологічних етапів (синтез мономерів, полімеризація, додавання пластифікаторів і модифікувальних компонентів);

- сировиною для синтезу ПГА можуть бути цукри, органічні кислоти, спирти, суміші CO₂ і H₂, продукти гідролізу рослинної сировини, промислові відходи виробництва цукру, пальмової олії, водневомісні продукти перероблення бурого вугілля і гідролізного лігніну;

- ПГА – це низка полімерів різної хімічної структури, утворених мономерами з довжиною C-ланцюга від C₄ до C₁₂ і вище, від висококристалічних термопластів до гумоподібних еластомерів;

- властивостями ПГА (кристалічність, механічна міцність, температурні характеристики, швидкості біорозпаду) можна керувати, варіюючи у процесі ферментації склад середовища і задаючи ту чи іншу

хімічну структуру;

○ ПГА підлягають переробленню з різних фазових станів (порошки, розчини, гелі, розплави) загальноприйнятими методами.

З цими полімерами пов'язані великі надії, оскільки, крім термопластичності (аналогічно поліпропілену й поліетилену), ПГА мають антиоксидантні та оптичні властивості, п'єзоелектричний ефект і характеризуються високою біосумісністю.

Крім полігідроксibuтирату, перспективні сополімерні ПГА залежно від набору і співвідношення мономерів мають різні базові властивості (ступінь кристалічності, температуру плавлення, пластичність, механічну міцність тощо). Інтерес до ПГА зростає з кінця 80-х років ХХ ст. Це новий клас біоруйнівних і біосумісних поліефірів, фізико-хімічними властивостями яких залежно від складу можна істотно варіювати. Сфери застосування ПГА в медицині потенційно широкі й можуть передбачати виготовлення медичного інструментарію і допоміжних засобів (неткані й одноразові вироби, шовні та перев'язувальні матеріали), фармакологію (контрольовані системи доставлення лікарських засобів), відновну хірургію і трансплантологію. Таким чином, коло матеріалів, які створюють для застосування в медицині, постійно розширюється [25].

3.4.2 Кераміка

Основними характеристиками кераміки є біосумісність, висока твердість, ізолювальні властивості теплоти та електрики, термо- і корозійна стійкість. Загальною властивістю керамічних матеріалів є стійкість до впливу високих (вище ніж 500 °С) температур. Серед

недоліків, що обмежують застосування кераміки в медицині, є її крихкість і ламкість.

Кераміки складаються з неорганічних і органічних сполук. Традиційні кераміки – фарфор, глини і цементи; сучасні керамічні матеріали – фероелектрики, неметалеві магнітні матеріали, конструкційні окисні та неокисні матеріали.

Керамічні матеріали, використовувані в медицині, називають **біокерамікою**. Серед біокерамік, які клінічно застосовують (переважно для реконструкції дефектів кісткової тканини), виділяють оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, трикальційфосфат, гідроксіапатит, алюмінати кальцію, біоактивні скло і склокераміку. Залежно від поведінки в організмі біокераміку поділяють на біоінертну, біоактивну і розчинну в природних умовах.

Керамічні матеріали зазвичай становлять полікристалічні (зернисті) структури або суміші двох і більше кристалічних фаз. У різних типах керамік розмір зерен може варіюватися в широкому діапазоні (1–1 000 мкм). Пористість керамік може бути грубою, відкритою і закритою. Пружні властивості кераміки визначають її механічну поведінку і тісно пов'язані з кристалічною структурою. Склокераміка – особливий клас кераміки і напівкристалічних матеріалів із дрібними (менше ніж 1 мкм) керамічними кристалітами.

Константи пружності кераміки також залежать від мікроструктури. Наприклад, пористість впливає на константи пружності, які зменшуються зі збільшенням пор. Крім відсоткового вмісту пор у кераміці, форма пор і їх орієнтація також впливають на пружність. Крім структури, на фізико-механічні властивості керамік істотно впливає спосіб оброблення.

Найбільш поширеними кристалічними структурами

кераміки є:

- прості кубічні (CsCl, CsBr, CsI);
- щільно упаковані кубічні, тобто гранецентрована кубічна структура (CaO, MgO, FeO, BaJ);
- щільно упаковані гексагональні (Al_2O_3 , Fe_2O_3 , Cr_2O_3).

Для клінічного застосування кераміка повинна мати відповідні біологічні, фізичні і механічні властивості. Властивість кераміки, що важко стабілізується, це необхідність щільного і постійного контакту з тканинами в місці їх дефекту. Якщо в разі контакту тканин і керамічного імплантату виникають переміщення, то можливий розлом як власне імплантату, так і кісткових структур. Більш міцне кріплення імплантату та забезпечення його зв'язку з кісткою можливе за допомогою спеціально сконструйованих покриттів із пористих структур, виготовлених із гідроксіапатиту, біоактивного скла, апатито-воластонітової кераміки, які є біоактивними.

Біокераміка, яка є біоактивною і резорбувальною, – це приклад біоматеріалів третього покоління, придатних для використання в новітніх біомедичних технологіях (клітинної та тканинної інженерії). З цією метою біокераміку виробляють із необхідною кількістю та розміром пор. Розроблення біорезорбувальних керамічних матеріалів – це дуже складна проблема, оскільки потребує реалізації такого підходу до конструкції матеріалу, за якого швидкості його резорбції в організмі повинні відповідати швидкості утворення нових тканин. Як відомо, швидкості росту тканин у різних пацієнтів із різними видами травм надзвичайно різні. Ця обставина, а також низькі міцнісні характеристики кераміки дуже обмежують галузі застосування в медицині. Зазвичай кераміки застосовують для виготовлення імплантатів у поєднанні з

більш механічно міцними металевими матеріалами, в результаті отримують міцніші конструкції з посиленими механічними властивостями та пружними константами, що відповідають характеристикам кісткової тканини.

3.4.2.1 Характеристика, структура та властивості гідроксіапатиту

Вчені давно шукали медичні матеріали, придатні для відновлення чи навіть заміни пошкоджених кісток, суглобів і зубів. Намагалися застосовувати різні метали та сплави, полімери й кераміку. Але організм активно бореться з будь-яким чужорідним тілом, що потрапило до нього: метали зазнають корозії, а пластмаси руйнуються. Зі свого боку продукти розпаду отруюють організм, а самі імплантати спричинюють запалення оточуючих тканин і відбувається їх відторгнення. Навіть хімічно інертні золото, корунд і тефлон не вирішують проблеми біосумісності, тому що ці матеріали відрізняються від кісткової тканини своїми механічними властивостями (міцністю, пружністю) і рано чи пізно спричинюють реакцію відторгнення. Приблизно чверть століття тому виявили, що кераміка на основі гідроксіапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) та його аналогів основного будівельного матеріалу кісток і зубів не лише не спричинює реакції відторгнення, а й має здатність активно зв'язуватися зі здоровою кістковою тканиною, без будь-яких небажаних наслідків. Однак синтез подібних матеріалів і особливо створення технології виготовлення на їх основі біосумісних імплантатів являли собою складні науково-технічні проблеми, вирішити які вдалося зовсім недавно і лише в небагатьох країнах, зокрема в Україні [26].

У галузі біомедичного матеріалознавства та

інженерії кісткової тканини формування наноструктурованих біокомпозитних покриттів на основі гідроксіапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) відіграє особливу роль у створенні нових імплантаційних матеріалів із біоактивними властивостями.

Відомий факт, що 50 % від загальної маси кістки і близько 96 % зубної емалі складається з гідроксіапатиту. Наприклад, біогенний гідроксіапатит не має мутагенних дій, затримує розвиток запальної реакції в кістковій рані, після заповнення кісткових порожнин не твердне, а заміщується повноцінною кістковою тканиною, регулює обмін кальцію і фосфору в організмі, містить хімічні елементи в таких самих іонних формах (рис. 3.19), в яких вони перебувають в організмі людини [27].

Синтетичний гідроксіапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (рис. 3.20) – менш розчинний за фізіологічних обставин фосфат кальцію. Серед інших фосфатів кальцію, які мають відносно високі остеокондуктивні потенції, контрольовану кінетику, біодеградацію – розчинність, максимальний інтерес становлять трикальцієвий фосфат, матеріали на основі октакальцієвого фосфату та інші, що характеризуються порівняно значною інтеграцією з кістковою тканиною та швидкістю розчинення, необхідною для створення тканини.

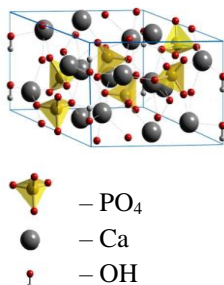


Рисунок 3.19 – Об’ємне уявлення молекули синтетичного гідроксіапатиту [27]

Таким чином, розчинення трикальцієвого фосфату в рідинному середовищі організму сприяє процесу мінералізації. Підбір октакальцієвого фосфату пов'язаний із тим, що формування стійкої в організмі фази – біологічного апатиту – відбувається за допомогою стадії утворення проміжної метастабільної фази – октакальцієвого фосфату [27].

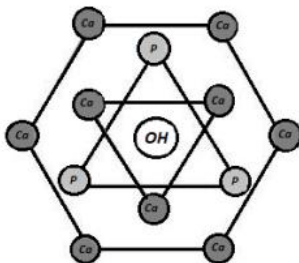


Рисунок 3.20 – Гексагональна форма синтетичної молекули гідроксіапатиту [27]

Використання кальційфосфатної кераміки як матеріалу для імплантів, що несуть механічні навантаження, часто нереальне через брак міцнісних даних. Механічні характеристики можна вдосконалити введенням відповідних добавок у кераміку, проте водночас повинні зберігатися її біологічні особливості та насамперед біосумісність із матерією активного організму [27].

Основні показники фізичних властивостей гідроксіапатиту наведені в таблиці 3.17 [28].

Таблиця 3.17 – Фізичні властивості синтетичного ГА [27]

Фізична властивість	Значення
Густина	3,00–3,219 г/см ³
Пористість	0,1–3 %
Параметри кристалічної гратки	(±0,003 нм)
Стала гратки <i>a</i>	9,432–0,9418 нм
Стала гратки <i>b</i>	6,881–0,6884 нм
Індекс кристалічності	33–37

Гідроксіапатит є синтетичним кристалохімічним аналогом біоапатиту, неорганічного компонента твердих тканин савців, тому матеріали на основі ГА активно застосовують у відновлювальній хірургії [29; 30]. Хімічний склад ГА записують формулою $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, стехіометричне співвідношення Ca/P якого дорівнює 1,67. Кристалічна структура ГА належить до просторової групи $R\bar{6}3/m$ у гексагональній сингонії. Ця група структур містить три види вертикальних осей симетрії, шостого, третього та другого порядків, що проходять через різні точки базової площини гексагональної комірки; площини дзеркального відображення, перпендикулярні до вертикальної осі (осей симетрії) і перетинають її в точках $z = 1/4$ та $z = 3/4$; кілька центрів симетрії [29; 31].

Можливе зниження симетрії ГА до моноклінної сингонії ($P21/b$) внаслідок упорядкування розміщення ОН-групи в кальцієвих каналах та збільшення параметра *b* елементарного осередку [32].

На думку авторів [33], переорієнтація дипольних О-Н-груп визначає структурні зміни ГА. За наявності вакансій іонів ОН – статистичні відмінності між

моноклінною та псевдогексагональною структурами стають незначними. Тому більш детальний розгляд структури апатитів може ґрунтуватися на аналізі структурних особливостей ідеалізованої гексагональної модифікації $R\bar{6}3/m$. Втрата гідроксильних груп призводить до декомпозиції ГА з утворенням тетракальційфосфату (ТеКФ, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ або трикальційфосфату (ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Фосфатні тетраедри PO_4 є основними структурними елементами ГА, що формують жорсткий тривимірний каркас з осьовими каналами вздовж кристалографічного напрямлення (001) (рис. 3.21). Катіони Ca^{2+} займають у структурі апатиту дві кристалографічно різні позиції (рис. 3.21 *a, в*).

Тетраедри PO_4 пов'язані разом колонками іонів Ca_1 (рис. 3.21 *a*), які оточені дев'ятьма іонами кисню, що належать PO_4 -групам. Осьовий канал, що містить аніонні позиції OH , утворюють іони Ca_2 (рис. 3.21 *б*), пов'язані з іонами кисню PO_4 -тетраедрів і з аніоном осьового каналу. Трикутники з катіонів Ca_2 лежать у дзеркальних площинах при $z = 1/4$ і $z = 3/4$ з гвинтовими осями 6_3 у тому центрі [33]. Таким чином, уточнена формула структури апатитів кальцію може бути подана у вигляді $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

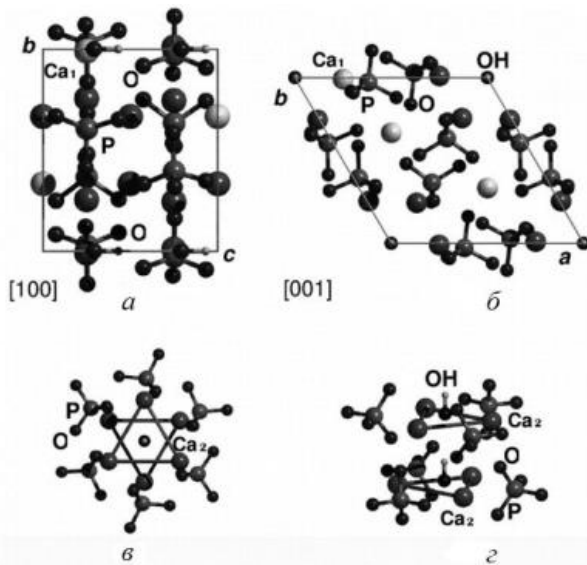


Рисунок 3.21 – Кристалографічна структура ГА:
a – координаційне оточення іонів Ca_1 з урахуванням кристалографічного спрямування $[100]$;
б – кристалографічна структура ГА, спроектована на базову площину елементарної комірки $[001]$;
в – трикутники іонів Ca_2 навколо OH -каналу з оточенням із семи іонів кисню;
г – проєкція $[33]$

3.4.2.2 Кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту

Одним із найбільш перспективних підходів у сучасному матеріалознавстві є модифікування поверхні функціональних матеріалів із метою надання їм нового комплексу фізико-хімічних та експлуатаційних властивостей.

Функціональні властивості біоактивних покриттів істотно визначаються їх структурно-фазовим складом,

ступенем кристалічності та кристалографічною орієнтацією (текстурою), які варіюються залежно від умов напilenня, матеріалу підкладки та стану її поверхні [34].

Для надання поверхні металічного імплантату хороших остеointegraційних властивостей використовують кальційфосфатні (КФ) покриття на основі гідроксіапатиту (ГА), одержані різними методами: мікродугового оксидування, лазерної абляції, високочастотного магнетронного розпилення та ін. [35].

Комбінація «імплантат + біосумісне покриття» дозволяє поєднати високі механічні властивості матеріалу основи та біологічні якості покриття, які надають поверхні імплантату властивості, максимально наближені до властивостей кісткової тканини, що покращує здатність імплантату інтегруватися з організмом.

Основними методами, що використовуються для формування біосумісних покриттів, є плазмове напilenня, лазерна абляція, мікродугове оксидування, електрофорез, золь-гель-метод тощо. [34]. Ці методи мають певні обмеження: незбалансованість за елементним складом, складність контролю фазового складу, низьку величину адгезійної міцності покриття, обмеженість у виборі матеріалу основи тощо.

У разі якщо металічні імплантати виготовлені з нержавіючої сталі, титанових сплавів або нікеліду титану (NiTi), з'являється необхідність у покриттях, здатних блокувати дифузію атомів матеріалу підкладки в оточуючі тканини. Тому покриття повинні бути щільними, безпористими та біостійкими в сполученні з високою адгезійною міцністю з металічною матрицею [36].

3.4.2.3 Біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію

Ортофосфати кальцію або фосфати кальцію (ФК) є біосумісними й біоактивними матеріалами, їх хімічний склад подібний до складу мінеральних компонентів кісткової та зубної тканин людини, забезпечують високу адгезію і проліферацію остеобластів (клітин кісткової тканини). Незважаючи на це, вони мають незадовільні механічні властивості, наприклад крихкись. Це є основним фактором, що лімітує використання ортофосфатів кальцію як основу для медичних виробів.

Залежно від умов термодинамічної стабільності всі ФК прийнято поділяти на низькотемпературні та високотемпературні [37]. Синтез низькотемпературних фосфатів кальцію можливий у водних розчинах за температури менше ніж 100 °С. Навпаки, високотемпературні ФК отримують лише внаслідок твердофазового синтезу. Існують комбіновані методи синтезу, що ґрунтуються на перетворенні фосфатів кальцію однієї групи на ФК іншої групи.

3.4.2.4 Методи осадження кальційфосфатних покриттів

Основними методами формування КФ-покриттів є: плазмове напилення, золь-гель-технологія, метод лазерної абляції, метод мікродугового оксидування, біоміметичні методи, електрофорез, метод іонно-асистованого нанесення та ВЧ-магнетронне розпилення.

Плазмове напилення

Метод плазмового напилення є одним із тих, який широко використовують для формування біопокриттів, зокрема гідроксіапатиту. Це метод, у якому між двома

електродами запалюється електрична дуга постійного струму, коли через цю дугу проходить потік газу. Під дією електричної дуги газ перетворюється на високотемпературну іонізовану плазму із досить високою швидкістю руху (до 400 м/с). Температура плазми швидко знижується як функція відстані. Температура всередині дуги досягає близько 20 000 К, тоді як на відстані 6 см від електродів температура коливається в межах 2 000–3 000 К.

У процесі плазмового осадження подання порошку гідроксіапатиту в струмінь плазми здійснюється за допомогою спеціального пристрою методом іонізації потоку інертного газу електричною дугою, який нагрівається в струмені до плавлення, прискорюється і переноситься до металевій підкладці, що покривається. У плазму можна подавати металеві, керамічні або навіть полімерні порошки, зважені в газі-носії, який направляють на поверхню в частково розплавленому або пластичному стані. Таким чином, сформована плівка на поверхні підкладки має хімічний склад вихідного матеріалу мішені. За контакту з поверхнею підкладки частинки деформуються, розтікаються та кристалізуються, утворюючи найчастіше агломерати.

Під час проведення процесу плазмового осадження потрібно застосовувати відповідні методи охолодження поверхні матеріалів для виключення перегріву, оскільки розплавлені частки керамічного порошку мають зовнішню температуру щонайменше 1 000 °С. Унаслідок дуже високої температури плазми термодинамічна нестабільність кальційфосфатної (КФ) кераміки за таких температур відіграє важливу роль в остаточних властивостях нанесеного покриття [34].

Золь-гель-метод

Золь – це колоїдна система частинок від

нанометрового до субмікронного розміру рідини або газу. Золь поділяють на ліозоль та аерозоль. У першому випадку тверді частинки дифундують усередині рідини. У другому – тверді або рідкі субмікронні кластери рухаються разом із газом. Метод золь-гелю більш пов'язаний із застосуванням ліозолу – колоїдного розчину високодисперсних частинок у рідині. Розмір частинок усередині колоїдного розчину (ліозоль) – від 1 нм до 1 000 нм, гравітаційна взаємодія частинок незначна, більше переважають сили Ван-дер-Ваальса та Кулона. Таким чином, частки в колоїдах, зокрема й ліозолях, осаджуються дуже повільно, або не осаджуються зовсім. Методом золь-гелю формують на поверхні різних імплантатів покриття, які збільшують корозійну стійкість, зменшують імовірність зношування імплантату і підвищують його біосумісність. Як такі покриття можуть використовуватися матеріали: SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 і ZrO_2 , а також керамічні покриття з необхідним хімічним складом. Золь-гельний процес належить до «мокрих» хімічних методів, який поділяють на кілька послідовних етапів:

- 1) гідроліз та поліконденсацію;
- 2) гелеутворення;
- 3) витримання;
- 4) висушування;
- 5) ущільнення та кристалізацію [38].

Електрохімічне осадження

Метод електрохімічного осадження плівок відомий давно. Обладнання для проведення цього процесу досить просте. Це – два електроди – анод і катод, занурені у відповідний електроліт. Вага осаджуваного матеріалу на катоді та параметри процесу співвідносять у вигляді першого та другого законів електролізу, які мають такий вигляд: вага осадженого матеріалу пропорційна кількості електрики, що пройшла через розчин; вага матеріалу,

осадженого під час проходження через розчин однакової кількості електрики, пропорційна електрохімічному еквіваленту E .

Процеси, що відбуваються в результаті електрохімічного оброблення, подібні до іонно-плазмового напилення, оскільки як плазма, так і електроліт є квазінейтральною сумішшю іонів, електронів і нейтральних атомів. І що найважливіше, осадження відбувається також поступово (пошарово), як і напилення, що забезпечує можливість отримання тонких, рівномірних покриттів. Основа методу електрохімічного формування покриттів полягає в електролізі розчину, що містить іони необхідних домішок. Наприклад, якщо потрібно осадити мідь, використовують розчин мідного купоросу, а якщо золото чи кальційфосфатне покриття – розчини відповідних солей.

Через наявність позитивних іонів металів у розчині під час осадження покриття як катод використовують підкладку. На поверхні діелектричних і низькопровідних підкладок попередньо формують тонкий металевий шар, що є катодом.

Проведені дослідження показали, що оксидні кальційфосфатні покриття, нанесені анодно-іскровим (електрохімічним) методом, мають здатність до «самолікування» дефектів, що утворюються за згинальних деформацій до 0,8 %, за допомогою процесу самопасивації. Кальційфосфатні матеріали, нанесені електрохімічним методом, доцільно використовувати як підкладку для нанесення чисто кальційфосфатних покриттів із розвиненою структурою поверхні та каліброваним розміром пор для цілеспрямованого впливу на мінеральний склад кістки та її регенерацію. Кальційфосфатні матеріали, нанесені анодно-іскровим методом, проявляють остеопровідні властивості та добре зчеплені з

оточуючою тканиною [39].

Мікродугове оксидування

Метод мікродугового оксидування (ММО) у водних розчинах, відомий також як анодно-іскрове осадження, мікроплазмове оксидування або плазмове-електролітичне оксидування, в останні десятиліття набув значного поширення як метод нанесення біоактивних кальцій-фосфатних покриттів, насамперед на титан. Це електрохімічний процес модифікування поверхні вентильних металів та його сплавів (наприклад, сплави Al, Mg, Ti та інших) в електролітній плазмі. ММО бере свій початок від анодування (проходить у середовищі електроліту та під дією електричного струму), однак є і низка істотних відмінностей цих процесів: під час проведення ММО обидва електроди занурені в електроліт, а розрядні плазмові канали провідності утворюються не між електродами, а в тонкому приелектродному шарі між поверхнею оброблюваного металу і так званім електролітним катодом на локальних мікрочастинах, що хаотично переміщуються; плазма за ММО не пароповітряна, а електролітна; розряд за ММО не нормальний тліючий, високочастотний, іскровий або дуговий, а має складніший характер; ММО частіше проводять за змінного струму та в лужних електролітах за високих напруг – до 1 000 В. Склад електроліту так само, як і матеріал підкладки, час і режим оброблення, є визначальними факторами процесу ММО, що істотно впливає на властивості, склад і структуру одержуваних покриттів. Умовно електроліти для ММО можна розбити на дві групи:

1) електроліти, що не містять елементів, які утворюють нерозчинні оксиди (наприклад, розчини сірчаної кислоти або лугу);

2) електроліти, що містять елементи, які утворюють нерозчинні оксиди (наприклад, алюмінієві та силікатно-лужні розчини, що містять катіони та/або аніони), які входять до складу покриття та дають додатковий приріст розмірів деталі після утворення оксидного шару.

Для кальційфосфатних покриттів, що формуються методом мікродугового оксидування, характерний багатофазовий склад, у якому можуть бути наявними як ГА, так і трикальційфосфат (ТКФ), а також деякі інші сполуки (оксид кальцію, а також CaTiO_3). Їх наявність визначається складом електроліту та режимами формування покриттів.

Керуючи амплітудою, тривалістю, фронтами і зрізами, фазовим співвідношенням, позиційним комбінуванням і частотою імпульсів, можна отримувати різну генерацію плазмових розрядів. Відомо, що технологічні параметри процесу ММО, зокрема напруження, впливають на низку одержуваних покриттів, таких як морфологія (пористість), топографія (шорсткість), хімічний склад, змочуваність (гідрофільність / гідрофобність) та інші [40].

Осадження іонним пучком

Серед відомих способів застосування газорозрядних джерел іонів перспективними є процеси фізичного розпилення у високому вакуумі твердих мішеней прискореними пучками іонів. Такі процеси відіграють значну роль у низці пріоритетних електронних, іонних і плазмових технологій, водночас вони є одним із напрямків використання газорозрядних джерел іонів, що розвиваються.

Осадження іонним пучком – це комплекс способів оброблення матеріалів енергетичними потоками іонів, у результаті яких змінюється форма, фізико-хімічні, механічні, електричні та магнітні властивості

оброблюваних виробів. Цю технологію досить широко використовують для отримання кальційфосфатних покриттів. Суть методу полягає в бомбардуванні мішені, в цьому випадку – кальційфосфатної, іонами аргону, прискореними іонною гарматою у вакуумній камері. Водочас із мішені вибиваються частинки, які осідають на підкладках.

Автори праці [41] отримали біопокриття розпорошенням мішені з гідроксіапатиту на підкладках із Ті та сталі. Проведені методи дослідження покриттів, а саме оже- та ІЧ-спектроскопії, добре узгоджуються між собою і свідчать про те, що отримані покриття є саме кальційфосфатними. Проведені медикобіологічні дослідження показують, що покриття не токсичні. Профіль поверхні покриття багато в чому визначається класом шорсткості підкладки і може бути достатнім для розвитку клітинного середовища. Метод потужного іонного пучка дозволяє легко контролювати товщину покриттів кількістю імпульсів гідроксіапатитових покриттів [41].

Імпульсне лазерне осадження

Основа методу імпульсного лазерного осадження полягає у формуванні покриття із газової фази, утвореної в процесі лазерної абляції. Процес лазерної абляції поверхні пов'язаний із застосуванням енергії лазерного випромінювання, яка витрачається на нагрівання поверхні мішені та подальшого її випаровування [41].

За взаємодії високоінтенсивного лазерного випромінювання з поверхнею твердого матеріалу утворюється плазмовопаровий потік речовини мішені, названий ерозійним факелом, який за взаємодії з підкладкою осаджує на її поверхні частинки мішені. Процес осадження за допомогою лазерного випромінювання полягає у випаровуванні речовини мішені, з якої залежно від потужності лазерного пучка

емітуються або іони та атоми, або молекулярні кластери. Метод лазерної абляції має широкий спектр сфер застосування. Варіюючи потужність, довжину хвилі та час імпульсу лазерного пучка, змінюючи склад робочого газу, температуру підкладки, відстані до об'єктів, можна змінювати фізичний склад покриттів, її товщину та низку інших параметрів. Тому в разі знаходження оптимальних режимів аблірування можна отримувати покриття, необхідні для певної сфери застосування.

За допомогою цього методу напылення отримують металеві провідники, напівпровідники, діелектрики на основі оксидної або іншої кераміки, високотемпературні надпровідники й алмазні плівки. Метод імпульсного лазерного осадження має високу швидкість осадження (понад 10^{15} атом/см²·с), високу енергію частинок усередині ерозійного факела, який дозволяє отримувати покриття за низьких (аж до кімнатної) температур підкладок. Завдяки швидкому нагріванню та охолодженню мішені (до 10^{10} К/с) можливе формування метастабільних фаз у покритті [41].

Високочастотне магнетронне розпилення

Високочастотне магнетронне розпилення (ВЧМР) широко використовують у технології вакуумного нанесення плівок складних оксидів і кальційфосфатів без зміни їх стехіометричного складу.

Суть цього методу полягає у розпорошенні матеріалу за рахунок іонного бомбардування поверхні мішені. Іони, що беруть участь у розпиленні мішені, утворюються в результаті іонізації атомів робочого газу в плазмі аномально тліючого розряду під час накладення на нього магнітного поля. У магнетронних розпилювальних системах використовується розряд низького тиску в неоднорідних схрещених електричному (Е) та магнітному (В) полях. Цей розряд локалізований біля поверхні мішені,

яка є катодом. Магнітне поле B розміщене паралельно катоду, а електричне E – перпендикулярно. Під впливом іонного бомбардування електрони вириваються з поверхні катода і під впливом магнітного поля починають здійснювати циклоїдальні рухи у поверхні, що розпилюється, водночас вони стикаються з атомами робочого газу. Отримані в результаті іонізувальних зіткнень електрони утримуються магнітною пасткою, яка збільшує довжину вільного пробігу електронів, а це приводить до того, що більша частина енергії електрона витрачається на іонізацію та збудження [41].

У результаті цього відбувається збільшення концентрації іонів у поверхні мішені, що розпилюється. Таким чином, поруч із поверхнею катода виникає область з високою концентрацією частково намагніченої плазми. Отримані в результаті іонізації робочого газу іони прискорюються прикладеною розрядною напругою в напрямку катода-мішені та розпилюють її. Необхідно зазначити, що на процес високочастотного магнетронного розпилення та на властивості покриттів впливають такі фактори:

- 1) під час процесу перезаряджання відбувається утворення інтенсивного потоку нейтральних частинок у темному катодному просторі, який також бере участь у розпиленні мішені;

- 2) внаслідок порівняно великого тиску робочого газу та малої довжини вільного пробігу частинок відбувається розмиття енергетичних спектрів як іонів, так і атомів, що беруть участь у процесі розпилення;

- 3) розпилені частинки мають порівняно малу довжину вільного пробігу за тисків робочого газу, необхідних для підтримання стабільного газового розряду, тому в напрямку мішені відбувається утворення зворотного потоку розпилених частинок;

4) у темному катодному просторі відбувається утворення негативних іонів, які розпоршують покриття на підкладці.

Усі перелічені чинники значно ускладнюють процес високочастотного магнетронного розпилення. Також необхідно зазначити, що будь-яка зміна параметрів тліючого розряду (таких як напруга і струм розряду, тиск і склад робочого газу) призводить до зміни інших технологічних параметрів. Ця взаємна залежність параметрів створює додаткову складність процесу керування, у результаті якої підвищуються вимоги до точності вимірювання та підтримання технологічних параметрів.

Під час осадження КФ-покриттів методом ВЧМР як матеріал мішені використовують переважно спечений кальційфосфатний порошок, плазмонапилені КФ-покриття використовують рідше [41]. Процес розпилення мішені з гідроксіапатиту здійснюється за тиску робочого газу в діапазоні 0,1–5 Па та питомої потужності високочастотного розряду від 1 Вт/см² до 100 Вт/см². Швидкість осадження покриттів за даних технологічних режимів досягає 1–200 нм/хв. Переважно плівки на підкладках, які попередньо не нагрівалися, мають аморфну структуру. Однак у деяких працях [41] було зазначено, що в покриттях на підкладках, що не підігріваються, наявні й кристалічні фази. Причиною формування кристалічних фаз у плівках, можливо, є висока потужність ВЧ-розряду, внаслідок якого відбувається нагрівання підкладок. Крім того, було помічено, що в процесі осадження відбувається розкладання ГАП, інші фази фосфатів кальцію, такі як β-ТКФ, тетракальційфосфат.

3.4.3 Графен

Біомедичне застосування наноматеріалів на основі графену викликало великий інтерес впродовж останнього десятиліття, і кілька груп почали працювати в цій галузі в усьому світі. Завдяки чудовій біосумісності, розчинності та селективності графен та його похідні показали великий потенціал як біосенсорні матеріали та матеріали для біовізуалізації. Крім того, завдяки деяким унікальним фізико-хімічним властивостям графену та його похідних, таким як велика площа поверхні, висока чистота, хороша біофункціоналізація, легка розчинність, висока здатність завантажувати ліки, здатність легкого проникнення через клітинну мембрану тощо, наноматеріали на основі графену стали перспективними кандидатами на роль носіїв біодоставлення. Крім того, графен та його похідні також показали цікаві застосування в галузі клітинної культури, клітинного росту та тканинної інженерії.

3.4.3.1 Структура і властивості графену

«Чудовий матеріал», який називають графеном, є двовимірним (2D) листом із sp^2 -гібридизованих атомів вуглецю, упакованих у сітчасту решітку (рис. 3.22 а). Він демонструє величезний потенціал у галузі матеріалознавства, фізики, хімії, біології та ін. відтоді, як багат шаровий графен був відлущений від графіту [42]. Після з'явлення інших форм вуглецевих наноструктур, таких як фулерен (який утворюється обгортанням 2D-графенового шару в 0D-молекулу, рис. 3.22 б), вуглецева нанотрубка (утворена циліндричним згортанням 2D-графенового шару в 1D-нанотрубки, рис. 3.22 в), графіт (2D-шари графену вкладаються в 3D-структуру,

рис. 3.22 *г*), поява графену відкрила кілька захоплюючих нових галузей у науці та техніці завдяки його унікальним властивостям.

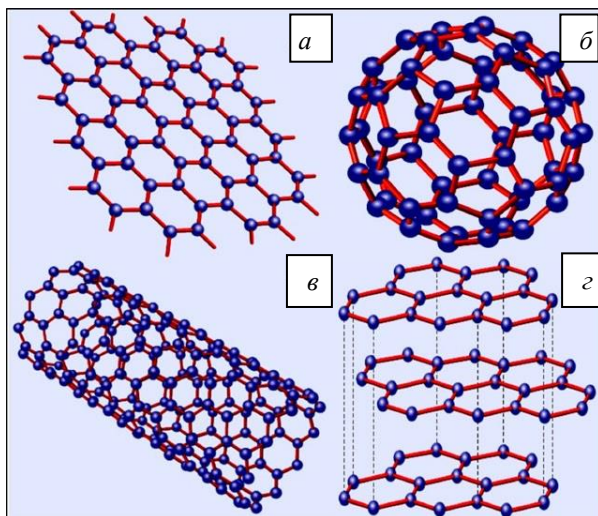


Рисунок 3.22 – Схематичні структури графенового шару (2D) (*а*), молекули фулерену (0D) (*б*), вуглецевих нанотрубок (1D) (*в*) і графіту (3D) (*г*) [43]

Графенові нанострічки, вужчі за 10 нм, виявляють напівпровідникові властивості через ефект квантового обмеження, тоді як для більшої ширини властивості значною мірою залежать від конфігурації краю. Крім того, через делокалізовані з площини р-зв'язки, що виникають у результаті sp^2 -гібридизації атомів вуглецю, спостерігається надзвичайна електропровідність. Графен також має високу механічну міцність (майже в 200 разів міцніший за сталь із модулем Юнга приблизно 1 100 ГПа), надзвичайно тонкою наноструктурою (майже в 1 мільйон разів тонша, ніж людське волосся), дуже високою питомою поверхнею, чудовою теплопровідністю, високою розтяжністю, повною гнучкістю в поєднанні з високою непроникністю, хімічною

інертністю та внутрішньою біосумісністю [42].

Нещодавня поява простих, економічно ефективних і масштабованих методів виготовлення одношарового графену зробила його одним із найбільш привабливих наноматеріалів, який почали застосовувати в широкому діапазоні сфер, урахувавши наноелектроніку, композиційні матеріали, енергетичні технології, датчики та каталіз. Тому ці унікальні властивості разом із біосумісністю графену та реалізацією його біологічних та хімічних процесів функціоналізації привернули велику увагу для численних потенційних застосувань у біотехнології, враховуючи біосенсоріку, діагностику, антибактеріальну / протівірусну активність, проти-пухлинну активність, фототермічну терапію, цільове доставлення ліків, електростимуляцію клітин і тканинну інженерію.

3.4.3.2 Похідні графену та їх властивості

Нещодавня поява похідних графену привернули багато уваги потенційних застосувань у різних сферах, зокрема [44]: оксид графену (GO), відновлений оксид графену (rGO), графан, графон, флуорографен, графін і графдіїн, легований графен.

Оксид графену (GO) виявив деякі унікальні фізико-хімічні властивості, такі як малий розмір, велика площа поверхні, виняткова міцність у 2D-структурі, цікаві оптичні та електронні властивості. Оскільки відшарований графен (з графіту) є гідрофобним за своєю природою, він не легко диспергується у воді, і, отже, функціоналізація є дещо складною, тоді як GO під час окиснення стає гідрофільним, а отже, стає водорозчинним. Завдяки цьому GO досягає відмінної переробленості у воді,

амфіфільності, здатності до функціоналізації поверхні, здатності гасити флуоресценцію тощо для перспективних біотехнологічних застосувань. Додатково нанокompозити GO з полімерами, золотом і різні магнітні наночастинки привели до численних біотехнологічних застосувань у фототерапії, біозображенні, доставленні ліків і генів, біосенсоричі та антибактеріальній дії тощо.

Щоб досягти задовільного біомедичного застосування, підготовка та функціоналізація GO повинні бути належним чином зроблено. У цей час GO виробляється методами Хаммерса (і його різними варіантами) [45], що переважно є хімічним обробленням графіту за допомогою окиснення з подальшим диспергуванням і відшаруванням у воді або відповідних органічних розчинниках. Схематично утворення GO з графену (або графіту) подано на рисунку 2 [46].

Виготовлення графену з GO на сьогодні стало дуже важливою сферою досліджень, оскільки його можна виробляти з використанням недорогого графіту як сировини економічними хімічними методами з високим виходом. Крім того, він високо гідрофільний і може утворювати стабільні водні колоїди для полегшення складання макроскопічних структур простими і дешевими процесами розчинення. Обидві ці властивості дуже важливі для біомедичних застосувань.

Основним процесом перетворення GO на графен є відновлення GO за допомогою термічного, хімічного та електрохімічного оброблення, внаслідок цього утворюється **відновлений оксид графену (rGO)**, що має набагато меншу кількість кисневих функціональних груп, ніж у GO (рис. 3.23).

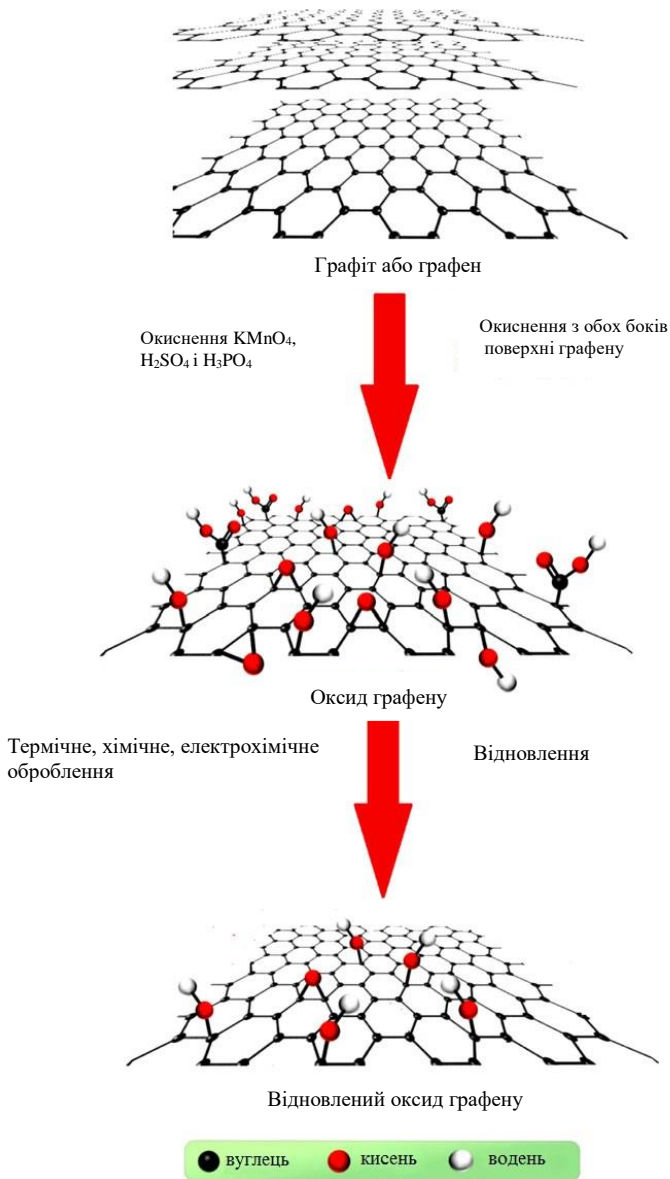


Рисунок 3.23 – Схема утворення оксиду графену (GO) та відновленого оксиду графену (rGO) і з графену (або графіту) [46]

Різні відновники призведуть до різного співвідношення вуглецю та кисню й хімічного складу в rGO. Незважаючи на те, що неможливо повністю зменшити структуру GO, щоб отримати чистий графен, економічна ефективність і контрольованість функціональних груп кисню роблять rGO дуже привабливим для біологічних застосувань.

Графен є повністю гідрогенізованим похідним графену, що має склад СН. Додавання водню до графену призводить до перетворення гібридизації атомів вуглецю з плоского sp^2 на тетраедричний sp^3 . Ця модифікація перетворює провідний графен на діелектричний графен, що підвищує перспективи наноелектроніки на основі графану та технологій водневого палива. Розрахунки енергії зв'язку графану показали, що графен є найбільш стабільною розширеною двовимірною формою вуглеводню та призводить до його потенційного застосування в біотехнології. Зворотний синтез графану проводили методом впливу на графен розведеним аргонном холодної водневої плазми за низького тиску та температури [47]. Цей процес зазвичай перетворює графен на повністю гідрогенізований графан через проміжні частково гідрогенізовані структури, що призводить до поступових змін електронних властивостей матеріалу. Тому очікується, що контрольоване неповне гідрування графену може забезпечити матеріали з бажаними властивостями. Аналогічно гідрування попередньо визначених доменів графенового листа для утворення графану може бути способом «вирізати» фрагменти графену бажаної форми, які можуть мати потенційне застосування в носіях біодоставлення. Схема гідрування графену до графану показана на рисунку 3.24.

Напівгідровану похідну графену називають **графеном**. Хоча цей матеріал ще не реалізований за

допомогою експериментів, але теоретичні розрахунки показали, що негідроговані атоми вуглецю в графоні з'єднуються антиферомагнітно, а отже, їх потенційно застосовують у магнетизмі, органічних сегнетоелектриках, молекулярній упаковці тощо, деякі з яких були б корисними для біотехнології. За структурою графон на 50 % складається з гідрогенізованого графенового листа, що має стехіометрію C_2H з атомами водню, зв'язаними лише з одного боку вуглецевого листа, в результаті цього утворюється суміш sp^{2-} і sp^3 -гібридизованих атомів вуглецю зигзагоподібної форми (рис. 3.25).

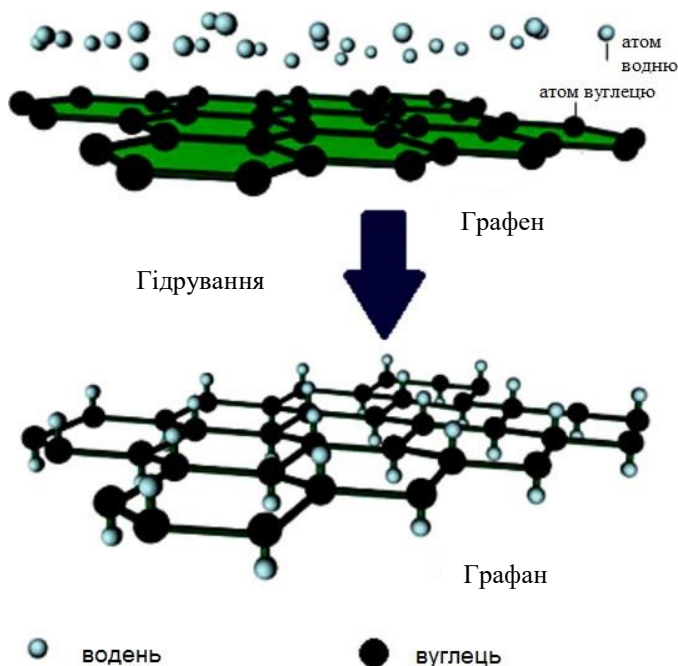


Рисунок 3.24 – Схема утворення графану з графенового листа за допомогою гідрування [46]

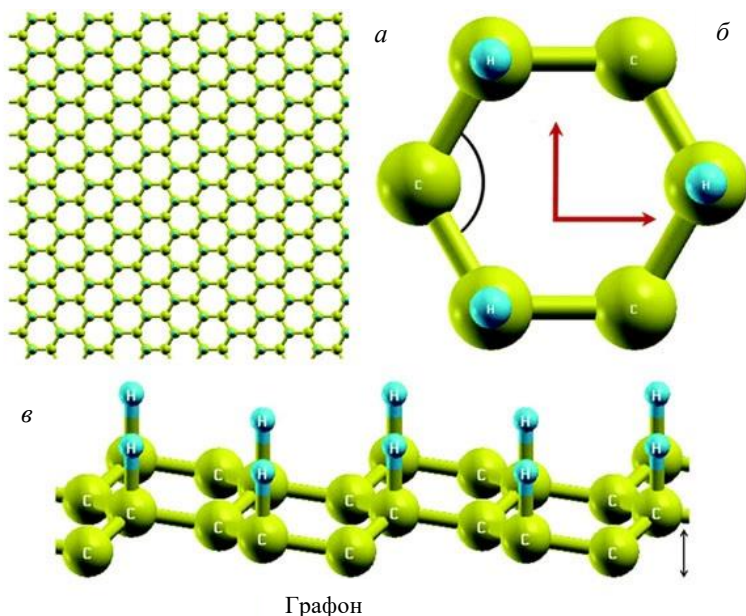


Рисунок 3.25 – Геометрія графенового листа: *a* – вигляд зверху; *б* – конфігурація комірки; *в* – вигляд збоку [46]

Похідну фторованого графену називають **фторографеном**, який є моношаром фториду графіту і вважається найтоншим ізолятором (рис. 3.26). Він також є аналогом політетрафторетилену, оскільки переважно є перфторованим вуглеводнем [48]. З моменту свого відкриття флуорографен привернув неабияку увагу наукового співтовариства завдяки своїм надзвичайним фізичним і хімічним властивостям. Флуорографен не є хімічно інертним і зазнає різних хімічних реакцій в умовах оточуючого середовища. Завдяки цій надзвичайно високій реакційній здатності флуорографен забезпечує ефективну стратегію для синтезу спеціально розроблених похідних графену, таких як графенова кислота, ціанографен та алілграфен із високим ступенем функціоналізації [49].

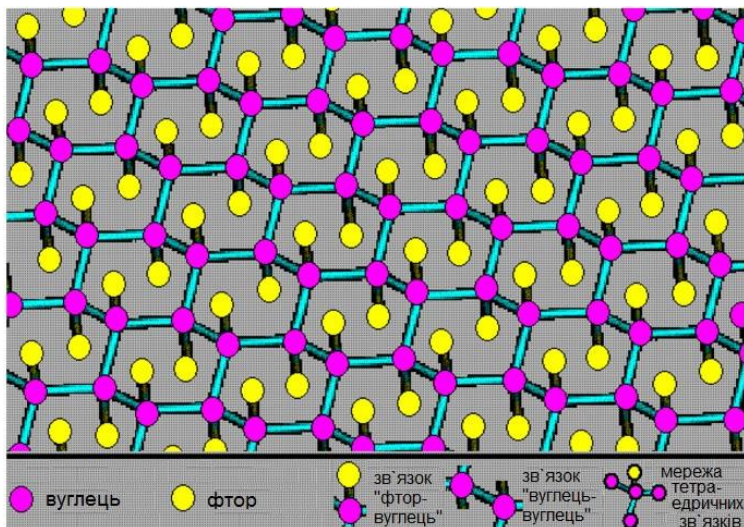


Рисунок 3.26 – Схематична будова флуорографену (зріз одного шару флуорографу) [46]

Флуорографен одержували фторуванням графену та механічним або хімічним відшаруванням фториду графіту [48] (рис. 3.27). Завдяки своїм цікавим властивостям флуорографен застосовують у різних сферах, починаючи від зондування та біовізуалізації до розділення, електроніки й енергетичних технологій.

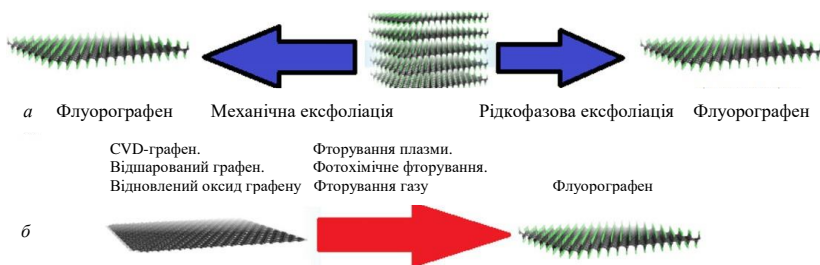


Рисунок 3.27 – Синтез флуорографену за допомогою ексfolіації (а), фторування (б) [46]

Графін і графдіїн є похідними графену, які являють собою двовимірні листи sp - і sp^2 -зв'язаних атомів вуглецю товщиною один атом, розміщених у кристалічній ґратці і мають ацетиленові зв'язки (sp -гібридизація), що з'єднують шестикутники графену (бензолні кільця з sp^2 -гібридизацією) (рис. 3.28).

Структура графіну має один лінійний ацетиленовий ланцюг, що з'єднує вуглецеві шестикутники, тоді як графдіїн складається з двох ацетиленових (діацетиленових) ланцюгів між шестикутниками вуглецю. Графін викликає великий інтерес у науковому співтоваристві завдяки своїй незвичайній електронній структурі, механічній міцності та оптичним властивостям, де як графдіїн проявляє дуже цікаві електронні властивості. Як графін, так і графдіїн були синтезовані за допомогою органічного синтезу із застосуванням сучасної хімії ацетилену та нових металоорганічних синтетичних методів на основі дегідробензоануленового каркаса. Застосовують графін і графдіїн у наноелектроніці, неорганічних та органічних сенсорах й інших біологічних процесах.

Окрім реалізації різноманітних похідних графену, хімічне легування графену стає цікавою сферою дослідження завдяки легкому маніпулюванню фізико-хімічними властивостями графену, що дозволило розробляти нові матеріали зі спеціальними властивостями для конкретних застосувань у різних сферах, таких як енергетика, датчики, суперконденсатори, надпровідність, наноелектроніка, магнетизм, каталіз та біомедицина. Різні неметали (N, B, S, P, Se, O, Si, I тощо) і метали (Mn, Fe, Co, Ni, Al, Ti, Pd, Ru, Rh, Pt, Au, Ag тощо) були введені в графен як допанти, які показали досить цікаві властивості, враховуючи надпровідність, феромагнетизм та підвищену хімічну / електрохімічну активність.

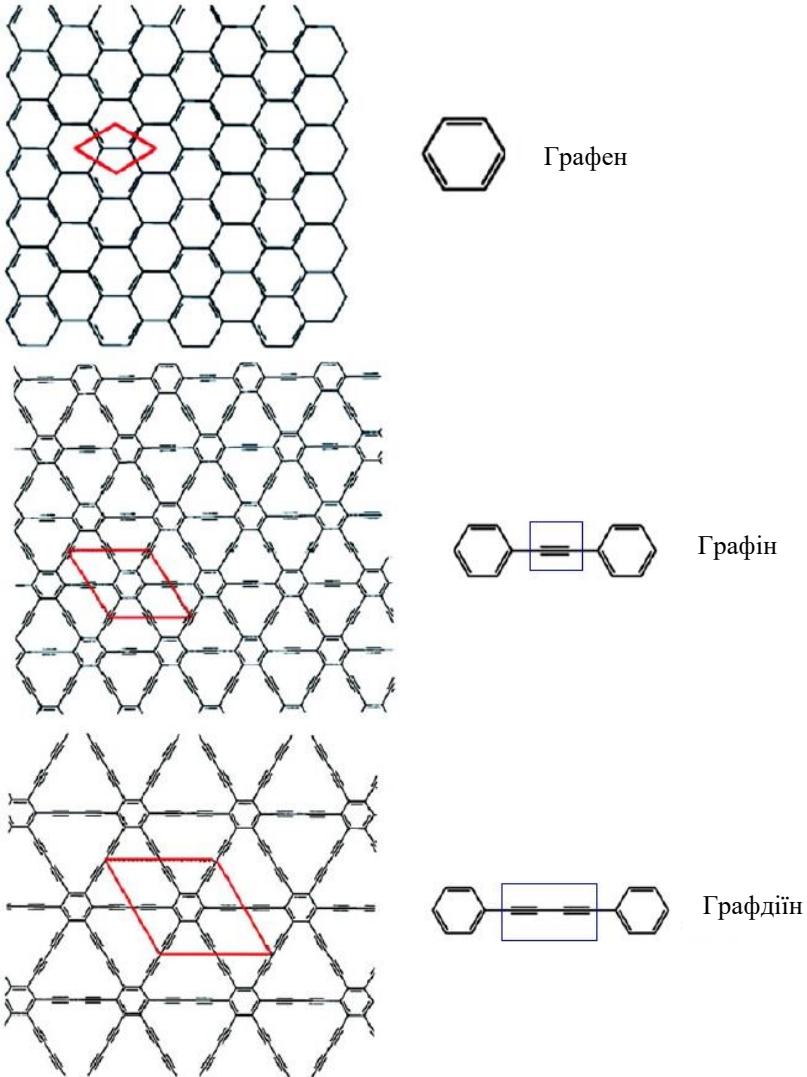


Рисунок 3.28 – Схематичні структури графену, графіну, графдіїну. Відповідні бензольні кільця, пов’язані з ацетиленовими зв’язками, показані праворуч. Червоні паралелограми є елементарними клітинками, а сині квадрати показують ацетиленові зв’язки [46]

N-легований графен демонстрував електрохімічні біочутливі властивості, тоді як В-легований графен використовувався як хімічні сенсори для біомолекул, підтримки клітинної культури та контрольованого вивільнення ліків. Крім того, В-леговані графенові квантові точки показали чітке виявлення ДНК / РНК та інші можливості біозображення. Аналогічно графен, легований В та N, має потенційні можливості як нанозонди для застосування біосенсору та біовізуалізації [50].

3.4.3.3 Застосування графену в медицині

Біосенсорні та біовізуальні матеріали. Завдяки унікальним хімічним, електрохімічним, оптичним, електричним і електронним властивостям графену та його похідних, а також біофункціоналізації наноматеріалів на основі графену з різними біомолекулами та клітинами разом з їх покращеною біосумісністю, розчинністю та селективністю, графен та його похідні виявляють деякі цікаві застосування в оптичних / електрохімічних датчиках, біозображенні, електронних пристроях, мас-спектроскопії тощо.

Наприклад, наноконкомплекс із похідними графену / олігонуклеотиду використовується як платформа для визначення біомолекул *in situ*, виявлення та аналізу ДНК, візуалізації біомолекул у живих клітинах *in vivo*, виявлення білків, виявлення важких металів, патогенів тощо. Що стосується визначення біомолекул *in situ*, біосенсори на основі польових транзисторів на основі графену були широко досліджені для виявлення нуклеїнових кислот, білків тощо, а фактори росту були успішно продемонстровані за допомогою використання належним чином функціоналізованих похідних графену з

нуклеїновими кислотами, для моніторингу специфічних змін електричного сигналу з високим відношенням сигнал / шум [51].

Що стосується програми біозображення, наногібрид похідних графену та флуоресцентних молекул використовується як флуоресцентний зонд для візуалізації *in vitro* та *in vivo* [52]. Наприклад, на рисунку 3.29 дослідження цитотоксичності клітин HeLa *in vitro* показує, що багатофункціональний графен (multi-functional graphene, MFG) можна використовувати як біосумісний зонд для візуалізації.

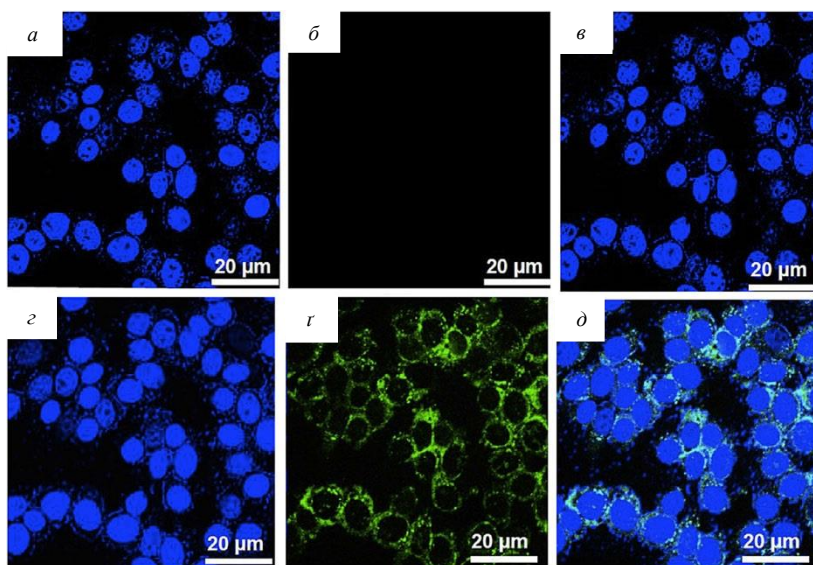


Рисунок 3.29 – Мікроскопічні зображення конфокального лазерного сканування *in vitro* контрольних (верхній ряд) та оброблених (нижній ряд, інкубованих із 20 мг MFG упродовж 24 год) клітин HeLa [46]

На всіх зображеннях ядра клітин HeLa фарбували синім барвником: *a* і *г* – зображення ядра були записані за

допомогою фільтра DAPI; *б* і *г* – зелена флуоресценція від MFG була записана за допомогою фільтра FITC; *в* і *д* – зображення є накладанням відповідного забарвленого ядра та флуоресценції від MFG [52].

Аналогічно на рисунку 3.30 показано зображення риб даніо *in vivo*, оброблених флуоресцентним міченим MFG, і за допомогою дослідження не виявлено значних відхилень, а також впливу на рівень виживання після мікроін'єкції MFG.



Рисунок 3.30 – Зображення *in vivo* розподілу MFG всередині повністю розвиненої риби даніо:

а – флуоресцентне зображення MFG з фільтром FITC;
б – зображення DIC; *в* – накладене зображення [46]

Мікроскопічні зображення конфокального лазерного сканування показали, що MFG розміщується лише в області цитоплазми і демонструє чудову спільну локалізацію та біорозподіл від голови до хвоста в даніо [52].

Графен і наноматеріали на його основі також

застосовують для безпосереднього **детектування ракових клітин**. Одна з методик використовує взаємодію антитіл, іммобілізованих на G або GO, з клітинами-мішенями (антигенами). Наносенсори можна навіть розмістити на живу тканину. Яскравий приклад – робота американських вчених [53]. Спочатку на шовковому фіброїні створюється чутливий елемент на основі графену з бездротовою котушкою зчитування (рис. 3.31 *a*).

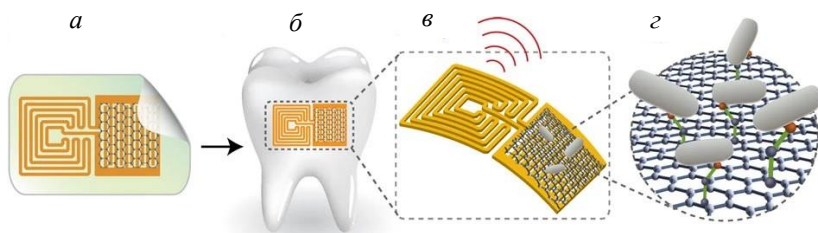


Рисунок 3.31: *a* – графен друкується на біорозсмоктуваному шовку і формуються контакти, що містять бездротову котушку; *б* – біоперенесення наносенсорної архітектури на поверхню зуба; *в* – збільшена схема чутливого елемента, що ілюструє бездротове зчитування; *г* – зв’язування патогенних бактерій пептидами, які самостійно збираються на графеновому наноперетворювачі [53]

Далі ультратонкі наносенсори біотрансферуються з шовкової платформи на біоматеріали, такі як зубна емаль, розчиненням підтримувальної шовкової плівки (рис. 3.31 *б*). Надзвичайно велика площа поверхні графену та електродів забезпечує високу адгезійну стійкість до міцних поверхонь біоматеріалів. Специфіка біологічного розпізнавання досягається самозбиранням спроектованих біфункціональних антимікробних пептидів графену на моношарі графену (рис. 3.31 *в*), тому функціоналізація

графену може бути досягнута без погіршення його властивостей електронного сенсорного розпізнавання. Крім того, рисунок 3.31 *в* ілюструє дві інші основні функції гібридного біосенсорного блока: роботу без батареї та можливість віддаленого бездротового зондування. Після розпізнавання та зв'язування специфічних бактеріальних мішеней іммобілізованими пептидами (рис. 3.31 *г*) електропровідність графенової плівки модулюється та контролюється бездротовим методом за допомогою радіочастотного пристрою з індуктивним зв'язком. Таким чином, ключові функції гібридних сенсорних елементів графен / шовк впливають із синергічної інтеграції властивостей та компонентів окремих матеріалів.

Моношари графену великої площі інтегруються з водорозчинними плівками фіброїну шовку (товщиною близько 50 мкм) за допомогою простого процесу трансферного друку (рис. 3.32 *а*). Потім візерунки електродів вводяться в гібридні плівки шовк-графену за допомогою випаровування золота електронним променем за допомогою тіньової маски для створення біосенсора (рис. 3.32 *б*). Тонкоплівкові сенсорні елементи, виготовлені таким чином на шовку, потім біотрансферуються та тісно інтегруються на різноманітні підкладки. Повне розчинення шаблону шовкової матриці у воді призвело до міцного прикріплення структури графен- Au -електрода впродовж 15–20 хв. Важливо, що на рисунку 3.32 *в* показано фотографію графенового наноматеріалу з візерунчастими золотими електродами, біоінтерфейсом на поверхні зуба людини, а на рисунку 3.32 *г* – фотографію графенового датчика, біоперенесеного безпосередньо на м'язову тканину.

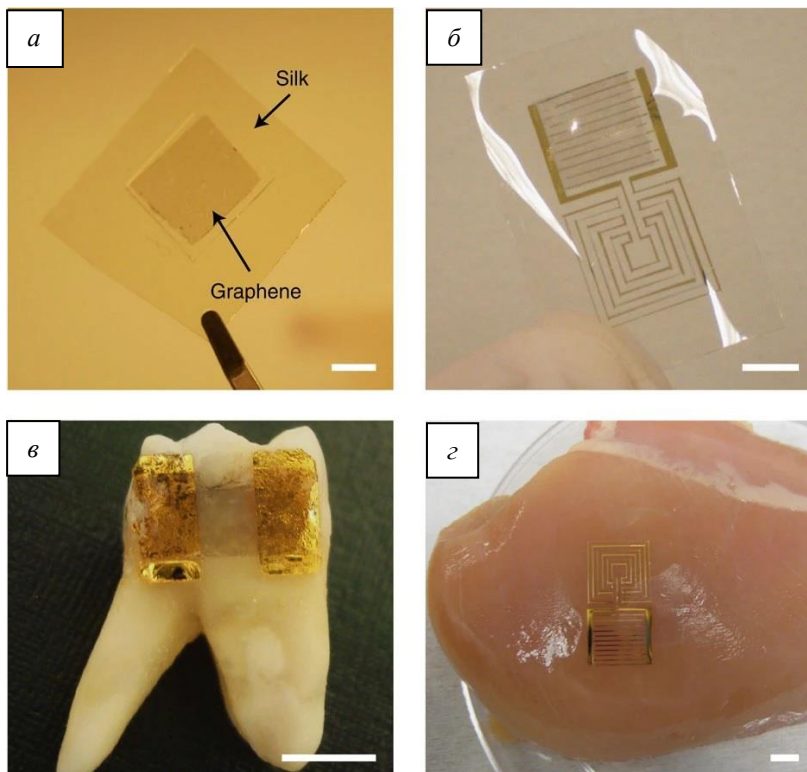


Рисунок 3.32: *a* – графен, нанесений на біорозсмоктувальну шовкову плівку; *б* – пасивна бездротова телеметрична система, що складається з індуктора плоскої меандрової лінії та ємнісних електродів із проміжними пальцями, інтегрованих у графенову / шовкову плівку; *в, г* – графеновий наносенсор, біоперенесений на поверхню зуба людини (*в*) і на м'язову тканину (*г*). Масштабні смуги 5 мм [53]

Деякі з унікальних властивостей графену та його похідних, таких як велика площа поверхні, хімічна чистота, легка біофункціоналізація, наявність делокалізованих р-електронів для легкої розчинності та зв'язування молекул ліків, висока навантажувальна

здатність двобічного графенового листа, його ліпофільна природа, що сприяє проникненню бар'єра клітинної мембрани для доставлення ліків *in vivo* тощо, робить графеновий наноматеріал дуже перспективним для **носіїв біодоставлення для наномедициного застосування**.

Наприклад, на рисунку 3.33 схематично зображено маніпулювання гідрофільно-ліпофільними властивостями графену (блакитні гексагональні площини) за допомогою хімічної модифікації, що дозволить взаємодіяти з біологічними мембранами (фіолетово-білий подвійний шар) для доставлення ліків усередину клітини (блакитна область) [54].

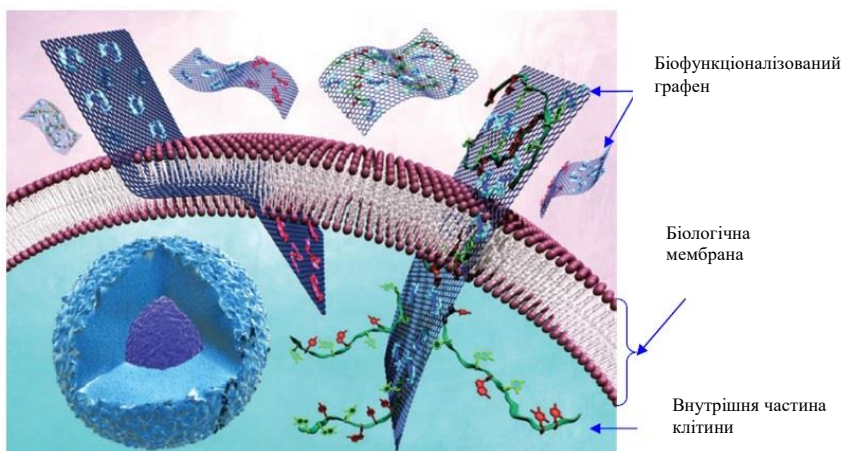


Рисунок 3.33 – Схема проникнення графену всередину клітини для доставлення ліків [46]

Новим перспективним напрямком є застосування графену у **фототермічній терапії**. Цей вид лікування використовує генерацію тепла в результаті поглинання світла фоточутливими агентами у хворих клітинах. Щоб уникнути пошкодження здорових клітин, поглинання повинне бути в найближчому ІЧ-діапазоні (700–1 100 нм).

Графен проявляє помітний фототермічний ефект завдяки сильному оптичному поглинанню в цій області спектра. Експериментально підтверджена протиракова активність нано-G і нано-GO. Уперше нанографен був успішно використаний для фототермічного знищення пухлини *in vivo* в праці [55]. Дослідники вводили в пухлині мишей внутрішньовенні ін'єкції нанографену (покритого поліетиленгліколем), а потім опромінювали лазером із довжиною хвилі 808 нм. Температура на поверхні пухлини різко підвищувалася, і пухлина «горіла» (рис. 3.34). У контрольному експерименті без графену підвищення температури на поверхні становило лише 2 °С.

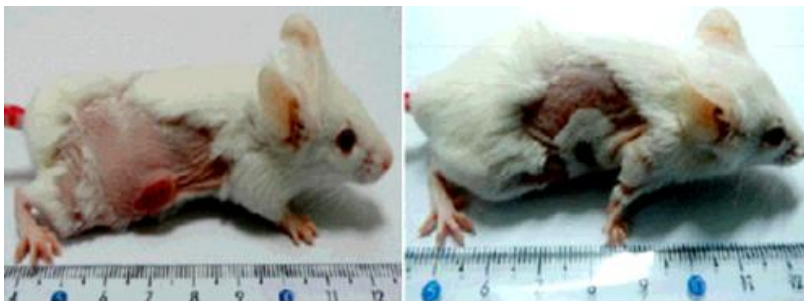


Рисунок 3.34 – Зліва – миша з пухлиною. Праворуч – миша після введення нанографену та опромінення лазером [55]

Пізніше було показано, що ефективність фототермічного лікування залежить від розмірів частинок G, GO і хімії поверхні [56]. Дослідники вважають перспективними багатофункціональні нанокompозити G (GO, rGO) з парамагнітними частинками і протипухлинними препаратами. Використовуючи такі нанокompозити, можна поєднувати хемо- і фототермічну терапію, забезпечити точне адресне доставлення.

Графен також може бути цінним помічником і в лікуванні хвороби Альцгеймера. За деякими оцінками,

до 2050 року кількість людей, які страждають на це важке нейродегенеративне захворювання, може зрости до 100 млн осіб. Ознака патології – крохмалоподібні (амілоїдні) бляшки (які переважно складаються з пептидів A β) і нейрофібрилярні клубки. Для лікування і запобігання захворюванню необхідно зрозуміти, як утворюються агрегати A β і як можна їх зруйнувати. Ефективність ліків обмежена, оскільки вони погано долають перегородку між кров'ю і мозком, не потрапляють у ціль та іноді ще й токсичні. У кількох лабораторіях вивчали фототермічний вплив із використанням графену і довели перспективність цього підходу для лікування хвороби Альцгеймера. У групі, до якої належать автори огляду, був синтезований функціоналізований оксид графену GO-ThS і введений в спинномозкову рідину миші [57] (ThS використовується в клінічній практиці для фарбування A β). Уперше було продемонстровано ефективне розкладання амілоїдних фібрил після лазерного опромінення (рис. 3.35).

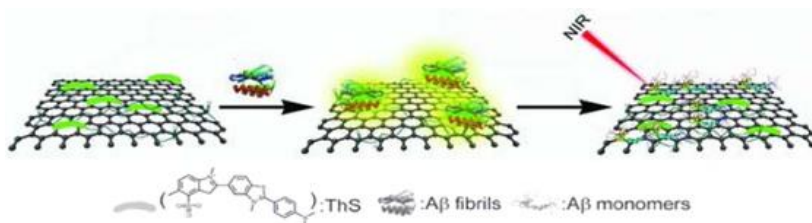


Рисунок 3.35 – Схема використання GO-ThS для лікування хвороби Альцгеймера за [57]

Наноматеріали на основі графену використовувалися як **каркаси для клітинної культури та тканинної інженерії** і виявляли мінімальний шкідливий вплив на клітини савців, дуже хороші адгезійні властивості, чудову ефективність трансфекції генів, високу здатність стимулювати диференціацію стовбурових клітин

у клітини кістки, контрольований спосіб терапії регенерації кісток, чудову здатність стимулювати проростання невритів і відростків для нейронного інтерфейсу. Наприклад, у [58] виявили, що тривимірний графеновий композит для друкування, що складається з графену та біосумісного еластомеру, підтримує адгезію мезенхімальних стовбурових клітин людини, життєздатність, проліферацію та нейрогенну диференціацію зі значним підвищенням регуляції гліальних і нейрональних генів (*in vitro*) та має багатообіцяльну біосумісність упродовж щонайменше 30 днів (*in vivo*). Графен та його похідні, а також нанокompозити на основі графену також виявили ефект пригнічення росту бактерій на їх поверхнях через синергетичний ефект з іншими матеріалами та окиснювальний стрес, спричинений порушення мембрани. Також виявлено, що антибактеріальна активність контролюється розміром похідних графену з мінімальним подразненням шкіри [59]. Наприклад, нанопласти GO та rGO виявили ефективно інгібування росту бактерій *E.coli*, демонструючи мінімальну цитотоксичність [60]. GO-полімерні композити мають вищу бактеріальну токсичність щодо чистих GO-модифікованих поверхонь. Антибактеріальна активність композитів GO-Ag показала помітно підвищену антибактеріальну активність порівняно з чистими наночастинками Ag.

3.4.3.4 Проблеми розвитку графену та його похідних як біомедичних матеріалів

Хоча спостерігається сплеск наукової діяльності наноматеріалів на основі графену для біозастосування, галузь усе ще перебуває на стадії зародження, і кілька

ключових проблем повинні бути вирішені, перш ніж цю сферу можна буде повністю комерціалізувати. По-перше, що стосується основних проблем у сфері графену та його похідних для біосенсорики та біовізуалізації, то найважливішим питанням є відтворюваність і надійність матеріалів та процесів. Якщо економічно ефективні та масштабовані процеси не можуть бути розроблені з високою відтворюваністю, а також надійністю властивостей матеріалів, ця галузь не може бути перенесена на наступний етап для практичного застосування. По-друге, для комерціалізації підприємства повинні бути переконані в практичних перевагах використання графену та його похідних над звичайними інструментами для біоаналізу. Незважаючи на те, що останнім часом у цій галузі було опубліковано велику кількість досліджень, і в багатьох випадках виявлено, що чутливість виявлення є кращою, ніж звичайні методи, все ж варіації нанобіосенсорів на основі графену від партії до партії далекі від задовільних і потребують більшої уваги.

Аналогічно, що стосується застосування графену та його похідних у доставленні та терапії ліків / генів, основними проблемами є реалізація достатньо високої здатності завантажувати ліки для практичного використання, розроблення відповідних профілів розподілу та вивільнення ліків *in vivo*, пошук належних процесів хімічної модифікації графену та його похідних для проникнення через бар'єр клітинної мембрани для доставлення ліків усередину клітини, належне розуміння профілів токсичності *in vitro* та *in vivo*, біорозподіл, біологічна сумісність і біологічна розкладність графену та його похідні. Зокрема, щодо профілю токсичності графену і його похідних, що дуже важливо для терапевтичних застосувань, хоча декілька груп почали досліджувати довгострокові та короткострокові цитотоксичні ефекти

наноматеріалів на основі графену *in vitro* та *in vivo*, ця галузь дуже відкрита, оскільки токсичні ефекти графену сильно залежать від його конкретної форми, наприклад, від розміру, морфології, хімічної структури, чистоти, а також від конкретного застосування, для якого він використовується. Зокрема, досі не досліджено належним чином систематичні дослідження впливу графену та його похідних на імунну, репродуктивну та нервову системи тощо. Крім того, порівняно зі звичайними органічними макромолекулами, що розкладаються, як носії доставлення ліків графен та його похідні, будучи неорганічним наноматеріалом, майже не руйнуються в біологічній системі, і, отже, не можуть бути використані просто як носій доставлення, якщо не використовувати якісь нові засоби, що робить його біологічно розкладним.

Тому, щоб перенести біозастосування графену та його похідних із дослідницької лабораторії до клініки, важливі міждисциплінарні підходи з фізики, хімії, біології, матеріалознавства та інженерії. Це пояснюється тим, що багато унікальних переваг, захоплювальних властивостей і потенційних застосувань графену та його похідних ще не вивчені повністю, і необхідно вирішити декілька проблем, а для цього необхідно застосувати ефективний міждисциплінарний підхід до співпраці, який дозволить прискорити механістичне розуміння наноматеріалів на основі графену для біозастосувань і зробити поточні зусилля більш рутинним для різноманітних застосувань.

Питання для самоконтролю

1 Як класифікують матеріали біомедичного призначення?

2 Наведіть приклади медичних та стоматологічних

матеріали та їх застосування.

3 Що таке «трансплантат»?

4 Що таке «імплантат»?

5 Як поділяють біоматеріали за способом походження?

6 Назвіть основні вимоги, які ставлять до матеріалів біомедичного призначення.

7 Які матеріали називаються біологічно сумісними?

8 Що таке біодеградація?

9 Охарактеризуйте поняття біосумісності металевих матеріалів.

10 Які властивості металів є важливими для біомедичного призначення?

11 Які метали або сплави набули найбільшого поширення для медичного призначення?

12 Перелічіть типи нержавіючих сталей, використовуваних для імплантатів.

13 Яка роль легувальних елементів нержавіючих сталей для виготовлення імплантатів?

14 Охарактеризуйте структуру та властивості сталі 316L для імплантатів.

15 Назвіть та охарактеризуйте марки вітчизняних нержавіючих сталей, застосовуваних для виготовлення зубних протезів.

16 Яка роль легувальних елементів нержавіючих сталей для виготовлення зубних протезів?

17 Назвіть сплави на основі кобальту для медичного призначення.

18 Охарактеризуйте структуру та властивості ASTM F75 CoCr-сплаву.

19 Опишіть технологію електронно-променевого плавлення для отримання ASTM F75 CoCr-сплаву.

20 Охарактеризуйте властивості ASTM F799-сплаву.

- 21 Охарактеризуйте властивості ASTM F90-сплаву.
- 22 Охарактеризуйте ASTM F562-сплав.
- 23 Які титанові сплави використовують для медичного призначення?
- 24 Охарактеризуйте хімічний склад і властивості вітчизняних і зарубіжних титанових сплавів.
- 25 Дайте порівняльну характеристику властивостей титанових сплавів.
- 26 Які неметалеві матеріали найчастіше застосовують для медичного призначення?
- 27 Дайте визначення поняття «полімер».
- 28 Класифікація полімерів за складом.
- 29 Класифікація полімерів за формою макромолекул.
- 30 Класифікація полімерів за походженням.
- 31 Класифікація полімерів за фазовим станом.
- 32 Класифікація полімерів за відношенням до впливу температури.
- 33 Класифікація полімерів за способом отримання.
- 34 Що таке молекулярна маса полімерів?
- 35 Що таке ступінь полімеризації?
- 36 Охарактеризуйте механічні властивості полімерів.
- 37 У чому полягає орієнтаційне зміцнення полімерів?
- 38 Охарактеризуйте релаксаційні властивості полімерів.
- 39 Що таке старіння полімерів?
- 40 Охарактеризуйте радіаційну стійкість полімерів.
- 41 Поясніть явище адгезії полімерів.
- 42 Які полімери відносять до біостабільних синтетичних?
- 43 Властивості та біомедичне застосування поліетилену.

44 Властивості та біомедичне застосування поліамідів.

45 Властивості та біомедичне застосування поліметилметакрилату.

46 Властивості та біомедичне застосування поліпропілену.

47 Властивості та біомедичне застосування полі-п-ксилілену (парілену).

48 Властивості та біомедичне застосування політетрафторетилену.

49 Властивості та біомедичне застосування полісилоксанів (силіконів).

50 Властивості та біомедичне застосування поліуретану.

51 Які полімери відносять до біоруйнівальних синтетичних?

52 Властивості та біомедичне застосування полігліколіду.

53 Властивості та біомедичне застосування полілактидів.

54 Які полімери відносять до біоруйнівальних природних?

55 Властивості та біомедичне застосування глікозаміногліканів.

56 Властивості та біомедичне застосування гіалуронової кислоти.

57 Властивості та біомедичне застосування колагену.

58 Властивості та біомедичне застосування білків групи фібрину.

59 Властивості та біомедичне застосування полігідроксіалканоатів.

60 Види і властивості біокераміки.

61 Охарактеризуйте структуру та властивості

гідроксіапатиту.

62 Охарактеризуйте кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту.

63 Які існують біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію?

64 Які є методи осадження кальційфосфатних покриттів?

65 У чому полягає плазмове напилення?

66 Сутність золь-гель-методу.

67 У чому полягає електрохімічне осадження?

68 У чому полягає мікродугове оксидування?

69 Сутність методу осадження іонним пучком.

70 У чому полягає імпульсне лазерне осадження?

71 У чому полягає високочастотне магнетронне розпилення?

72 Опишіть структуру і властивості графену.

73 Властивості та біомедичне застосування оксиду графену.

74 Властивості та біомедичне застосування відновленого оксиду графену.

75 Властивості та біомедичне застосування графану.

76 Властивості та біомедичне застосування графону.

77 Властивості та біомедичне застосування фторографену.

78 Властивості та біомедичне застосування графіну і графдіїну.

79 Приклади застосування графену в медицині.

Список літератури

1. Parida P. Classification of Biomaterials used in Medicine / P. Parida, A. Behera, S. C. Mishra // International Journal of Advances in Applied Sciences (IJAAS). – Vol. 1, No. 3. – 2012. – P. 125–129.
2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – Москва : ИЦВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.
3. Kiradzhiyska D. D. Overview of Biocompatible Materials and Their Use in Medicine / D. D. Kiradzhiyska, R. D. Mantcheva // Folia Med (Plovdiv). – 2019. – Vol. 61, No. 1. – P. 34–40.
4. Біоматеріали : конспект лекцій / уклад. І. М. Олійник. – Маріуполь : ДВНЗ «ПДТУ», 2019. – 39 с.
5. Characterization of Polymeric Biomaterials. – Elsevier Science, 2017. – 719 p.
6. Биомедицинское материаловедение / С. П. Вихров и др. – Москва : Горячая линия – Телеком, 2006. – 383 с.
7. Севастьянов В. И. Биосовместимые материалы / В. И. Севастьянов, М. Т. Кирпичникова. – Москва : «МИА», 2011. – 326 с.
8. Пчелінцев В. О. Механічні властивості та конструкційна міцність матеріалів : навч. посіб. / В. О. Пчелінцев, А. І. Дегула. – Суми : СумДУ, 2012. – 247 с.
9. Гапонова О. П. Сталі та сплави з особливими властивостями : навч. посіб. / О. П. Гапонова, А. Ф. Будник. – Суми : СумДУ, 2014. – 240 с.
10. ГОСТ 5632-72. Сталі високолеговані і сплави корозійностійкі, жаростійкі і жароміцні. Марки. Зі змінами № 1–5. – Міністерство чорної металургії СРСР (Мінчормет), 1972.
11. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine / V. D. Ratner et al. – 2nd ed. – Elsevier Inc., 2004. –

879 p.

12. Бесов А. В. Металеві сплави для ортопедичної стоматології / А. В. Бесов // Фізика і хімія твердого тіла. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 647–653.

13. Build direction dependence of microstructure and high-temperature tensile property of CoCr-Mo alloy fabricated by electron beam melting / S. H. Sun et al. // Acta Mater. – 2014. – Vol. 64. – P. 154–168.

14. Comparison of microstructures and mechanical properties for solid and mesh cobalt-base alloy prototypes fabricated by electron beam melting / S. M. Gaytan et al. // Metall. Mater. Trans. A Phys. Metall. Mater. Sci. – 2010. – Vol. 41, No. 12. – P. 3216–3227.

15. Next generation orthopaedic implants by additive manufacturing using electron beam melting / L. E. Murr et al. // Int. J. Biomater. – 2012. – Vol. 2012. – P. 245727.

16. Arcam EBM AB, «Arcam ASTM F75 CoCr Brochure». – 2007. – 3 p.

17. Phase and grain size inhomogeneity and their influences on creep behavior of Co-Cr-Mo alloy additive manufactured by electron beam melting / S. H. Sun et al. // Acta Mater. – 2015. – Vol. 86. – P. 305–318.

18. The metallurgy and processing science of metal additive manufacturing / W. J. Sames et al. // Int. Mater. Rev. – 2016. – Vol. 6608, No. March. – P. 1–46.

19. Arcam EBM AB, “Arcam Brochure – the innovative leader in additive manufacturing solutions for the production of orthopedic implants and aerospace components”. – 2016. – 19 p.

20. Hiemenz J. Electron beam melting / J. Hiemenz // Adv. Mater. Process. – 2007. – Vol. 165, No. 3. – P. 45–46.

21. Будник А. Ф. Неметалеві матеріали в сучасному суспільстві : навч. посіб. / А. Ф. Будник,

В. Б. Юскаєв, О. А. Будник. – Суми : Сумський державний університет, 2008. – 222 с.

22. Говорун Т. П. Матеріалознавство та технологія матеріалів (у схемах і завданнях) : навч. посіб. / Т. П. Говорун, О. П. Гапонова, С. В. Марченко. – Суми : Сумський державний університет, 2020. – 163 с.

23. Мікульонок І. О. Технологічні основи перероблення полімерних матеріалів [Електронний ресурс] : навч. посіб. / І. О. Мікульонок ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – 2-ге вид., переробл. та допов. – Електронні текстові дані (1 файл: 7,21 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. – 292 с.

24. Волова Т. Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, П. В. Миронов. – Электрон. дан. (6 Мб). – Красноярск : ИПК СФУ, 2009. – 262 с.

25. Біоматеріали та біосумісність [Електронний ресурс] : навчальний посібник / уклад. О. Я. Беспалова ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані (1 файл: 2,39 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 97 с.

26. Fabrication, ultra-structure characterization and in vitro studies of RF magnetron sputter deposited nano-hydroxyapatite thin films for biomedical applications / M. A. Surmeneva et al. // Applied Surface Science. – 2014. – Vol. 317. – P. 172–180.

27. Kramer E. Control of hydroxyapatite nanoparticle morphology using wet synthesis techniques: Reactant addition rate effects / E. Kramer, J. Podurgiel, M. Wei // J. Mater. Lett. – 2014. – Vol. 131. – P. 145–147.

28. Балинський М. В. Розробка біополімер-апатитних композитних матеріалів з іммобілізованими в їх структуру іонами металів : робота на здобуття кваліфікаційного

ступеня бакалавра : спец. 132 – матеріалознавство / М. В. Балинський. – Суми : СумДУ, 2020. – 59 с.

29. Determination of the bone mineral broadening / S. N. Danilchenko et al. // *Cryst. Res. Technol.* – 2002. – Vol. 37, No. 11. – P. 1234–1240.

30. Данильченко С. Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения / С. Н. Данильченко // *Вісник СумДУ. Сер.: Фізика, математика, механіка.* – 2007. – № 2. – С. 33–58.

31. Hughes J. M. The crystal structure of apatite, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F}, \text{OH}, \text{Cl})$ / J. M. Hughes, J. Rakovan // *Reviews in mineralogy and geochemistry.* – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 1–12.

32. Crystal structure of calcium-deficient carbonated hydroxyapatite. Thermal decomposition / T. I. Ivanova, O. V. Frank-Kamenetskaya, A. B. Kol'tsov, V. L. Ugolkov // *Journal of Solid State Chemistry.* – 2001. – Т. 160, № 2. – С. 340–349.

33. Carradò A. Interface and in bulk residual stress analysis in biomedical systems by non-destructive techniques / A. Carradò, H. Palkowski // *Surface and Coatings Technology.* – 2014. – Vol. 243. – P. 10–14.

34. Изменение поверхностных свойств и биосовместимости матриц из поликапролактона, модифицированных плазмой высокочастотного магнетронного разряда / Е. Н. Большасов и др. // *Биомедицинская химия.* – 2016 – Т. 62, № 1. – С. 56–63.

35. Reactive PlasmaAided RF Sputtering Deposition of Hydroxyapatite Bioimplant Coatings / J. Long, L. Sim, S. Xu, K. Ostrikov // *Chem. Vap. Deposition.* – 2007. – Vol. 13, № 6–7. – P. 299–306.

36. Multi-walled carbon nanotubes/graphene oxide hybrid and nanohydroxyapatite composite: A novel coating to prevent

dentin erosion / S. Nahorny et al. // *Mater. Sci. Eng.* – 2017. – Vol. 79. – P. 199–208.

37. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier / E. P. Aves et al. // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* – 2009. – Vol. 20. – № 2. – P. 543–547.

38. Xu H. H. K. Fast setting calcium phosphate-chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility / H. H. K. Xu, C. G. Simon // *Biomaterials.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1337–1348.

39. Bone integration capability of a series of strontium-containing hydroxyapatite coatings formed by microarc oxidation / J. Yan et al. // *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* – 2013. – Vol. 101, № 9. – P. 2465–2480.

40. Pawar N. S. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications / N. S. Pawar, K. J. Edgar // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – P. 3279–3305.

41. Plasma surface modification of magnesium alloy for biomedical application / J. Yang et al. // *Surface and Coatings Technology.* – 2010. – Vol. 205. – P. S182–S187.

42. Geim A. K. Graphene: status and prospects / A. K. Geim // *Science.* – 2009. – Vol. 324. – P. 1530–1534.

43. The electronic properties of graphene / A. H. Castro Neto et al. // *Rev. Mod. Phys.* – 2009. – Vol. 81. – P. 109–162.

44. Inagaki M. Graphene derivatives: graphane, fluorographene, graphene oxide, graphyne and graphdiyne / M. Inagaki, F. Kang // *J. Mater. Chem.* – 2014. – A 2, No. 13. – P. 193–13206.

45. Improved synthesis of graphene oxide / D. C. Marcano et al. // *ACS Nano.* – 2010. – Vol. 4. – P. 4806–4814.

46. Banerjee A. N. Graphene and its derivatives as biomedical materials: future prospects and challenges / A. N. Banerjee // *Interface Focus.* – 2018. – Vol. 8. –

P. 20170056.

47. Savchenko A. Transforming Graphene / A. Savchenko // *Science*. – 2009. – Vol. 323. – P. 589–590.

48. Fluorographene: a twodimensional counterpart of Teflon / R. R. Nair et al. // *Small*. – 2010. – Vol. 6. – P. 2877–2884.

49. Bakandritsos A. Cyanographene and graphene acid: emerging derivatives enabling highyield and selective functionalization of graphene / A. Bakandritsos // *ACS Nano*. – 2017. – Vol. 11. – P. 2982–2991.

50. Agnoli S. Doping graphene with boron: a review of synthesis methods, physicochemical characterization, and emerging applications / S. Agnoli, M. Favaro // *J. Mater. Chem. A* – 2016. – Vol. 4. – P. 5002.

51. Protein detection using thermally reduced graphene oxide sheet decorated with gold nanoparticleantibody conjugates / S. Mao et al. // *Adv. Mater.* – 2010. – Vol. 22. – P. 3521–3526.

52. Gollavelli G. Multi-functional graphene as an in vitro and in vivo imaging probe / G. Gollavelli, Y. C. Ling // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2532–2545.

53. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel / M. Mannoor et al. // *Nat Commun*. – 2012. – Vol. 3. – P. 763.

54. A roadmap for graphene / K. S. Novoselov et al. // *Nature*. – 2012. – Vol. 490. – P. 193–200.

55. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy / K. Yang et al. // *Nano Lett.* – 2010. – Vol. 10. – P. 3318–3323.

56. Nanographene oxide-hyaluronic acid conjugate for photothermal ablation therapy of skin cancer / H. S. Jung et al. // *ACS Nano*. – 2014. – Vol. 8. – P. 260–268.

57. Using graphene oxide high near-infrared absorbance for photothermal treatment of Alzheimer's disease / M. Li et al. // *Adv Mater*. – 2012. – Vol. 24, No. 13. – P. 1722–1728.

58. Three-dimensional printing of high-content graphene scaffolds for electronic and biomedical applications / E. A. Jakus et al. // ACS Nano. – 2015. – Vol. 9. – P. 4636–4648.

59. Antibacterial activity of large-area monolayer graphene film manipulated by charge transfer / J. Li et al. // Sci. Rep. – 2014. – Vol. 4. – P. 4359.

60. Antimicrobial graphene polymer (PVK-GO) nanocomposite films / C. M. Santos et al. // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47. – P. 8892–8894.

Навчальне видання

**Берладір Христина Володимирівна,
Говорун Тетяна Павлівна,
Олешко Олександр Миколайович**

БІОМЕДИЧНІ МАТЕРІАЛИ: ВІД ІСТОРІЇ ДО СЬОГОДЕННЯ

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки Х. В. Берладір
Редактор Н. З. Клочко
Комп'ютерне верстання Х. В. Берладір

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 13,02. Обл.-вид. арк. 12,28. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.