

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ ректора ДВНЗ «ПДТУ»
від 30 серпня 2019 № 147-05
Форма № ПДТУ-3.04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «Приазовський державний технічний університет»
Факультет інформаційних технологій
Кафедра біомедичної інженерії



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Олійник І. М.

«БІОМАТЕРІАЛИ»

Конспект лекцій з дисципліни «Біоматеріали»
для здобувачів освітнього ступеня «бакалавр»
спеціальності 163 – Біомедична інженерія,
освітньої програми «Біомедична інженерія»

Розроблено в рамках проекту «Erasmus + (CBHE) BioArt: «Інноваційна
мультидисциплінарна навчальна програма зі штучних імплантів для
біоінженерії для рівнів бакалавр та магістр»

Developed in the frame of project «Erasmus+ (CBHE) BioArt: Innovative
Multidisciplinary Curriculum in Artificial Implants for Bio-Engineering BSc/MSc
Degrees»

(586114-EPP- 1-2017- 1-ES- EPPKA2-CBHE- JP)

*This project has been funded with support from the European Commission. This
publication / communication reflects the views only of the author, and the
Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the
information contained there in.*

Маріуполь
2019

УДК 669.14 (083)

Біоматеріали: конспект лекцій з дисципліни «Біоматеріали» для здобувачів освітнього ступеня «бакалавр» спеціальності 163 – Біомедична інженерія, освітньої програми «Біомедична інженерія» / уклад. І. М. Олійник. Маріуполь : ДВНЗ «ПДТУ», 2019. - 39 с.

У конспекті лекцій відповідно до навчальної програми дисципліни наведені дані в області біоматеріалів медичного призначення. Представлений бібліографічний список.

Складач: І. М. Олійник, канд. техн. наук, доцент

Рецензент: В.Г.Єфременко, доктор тех. наук, професор

Затверджено
на засіданні кафедри «Біомедична інженерія»,
протокол № 7 від 12 грудня 2019 р.

Затверджено
методичною комісією
факультету інформаційних технологій,
протокол № 5 від «24» грудня 2019 р.

© ДВНЗ «ПДТУ» 2019

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Лекція 1. ВСТУП. ЗНАЧЕННЯ ТА ЗАДАЧІ КУРСУ «БІОМАТЕРІАЛИ»	5
Лекція 2. КЛАСИФІКАЦІЯ БІОМАТЕРІАЛІВ	13
Лекція 3. КІСТКОВА ТКАНИНА: БУДОВА, МЕХАНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	15
Лекція 4. БІОПОЛІМЕРИ	19
Лекція 5. БІОКЕРАМІКА	26
Лекція 6. БІОАКТИВНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ	27
Лекція 7. МЕТАЛЕВІ БІОМАТЕРІАЛИ	32
Лекція 8. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ МАТЕРІАЛІВ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ	34
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ	38

ВСТУП

Конспект лекцій з дисципліни «Біоматеріали» розроблений в рамках проекту «Erasmus + (CBHE) BioArt: «Інноваційна мультидисциплінарна навчальна програма зі штучних імплантів для біоінженерії для рівнів бакалавр та магістр» та складений відповідно до освітньо-професійної програми підготовки бакалаврів в галузі знань 16 – Хімічна біоінженерія за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія, освітньої програми «Біомедична інженерія».

Предметом вивчення навчальної дисципліни є біомедичні матеріали, які застосовуються в різних галузях медицини, закономірності залежності їх властивостей від хімічного складу, структури, способів обробки та умов експлуатації.

Попередні дисципліни - «Хімія», «Біохімія», «Фізика», «Анатомія та фізіологія людини», «Матеріалознавство та конструкційні матеріали».

Мета та завдання вивчення навчальної дисципліни «Біоматеріали» полягають у тому, щоб дати знання про основні види біоматеріалів, в ознайомленні з властивостями різних біоматеріалів (сталей, кольорових металів та їх сплавів, неметалевих матеріалів), і галузей використання біоматеріалів в медицині.

В результаті вивчення дисципліни студент повинен

знати: загальну характеристику різних біоматеріалів, їх застосування у біомедицині;

вміти: вибрати відповідний біоматеріал для обраних біомедичних застосувань, демонструвати інноваційні ідеї в галузі біоматеріалів для біомедицини та їх застосування, аналізувати та порівнювати фізико-механічні властивості різних типів біоматеріалів, пояснити основні переваги та недоліки біоматеріалів у біомедицині.

Лекція 1. ВСТУП. ЗНАЧЕННЯ ТА ЗАДАЧІ КУРСУ «БІОМАТЕРІАЛИ»

План

1. Значення та задачі курсу «Біоматеріали».
2. Галузі застосування біоматеріалів.
3. Види біоматеріалів (імпланти та транспланти).
4. Поняття біосумісності.
5. Вимоги, що пред'являються до біоматеріалів (за хімічними, механічними та біологічними властивостями).

Перші біоматеріали згадуються ще в стародавньому світі. Близько 2000 тисяч років тому люди стали застосовувати дорогоцінні метали - золото, срібло, платину в якості різних імплантатів. Подальший розвиток біоматеріалів було пов'язано з такими напрямками, як розробки шовних матеріалів, контактні лінзи, матеріали по заміщенню дефектів кісткової тканини.

Перші хірургічні шви з'явилися в 9500 - 1000 р. до н.е. Накладати шви або стежки, щоб утримувати людську тканину разом, почали дуже давно - відповідно до книги «Наука про біоматеріалів», в період неоліту.

У 600 р. до н.е. народ Майя придумує перший зубний імплант. У Майя був дуже оригінальний метод заміни хворих зубів, а саме - вставка шматочка блакитної перламутрової черепашки на місце зуба.

У 1829 р. доктор Генрі Леверті почав експерименти, метою яких було з'ясувати, чи можуть метали бути використані в медичних імплантатах без шкоди для здоров'я. Згідно «Історії хірургії в США» (The History of Surgery in the United States), в 21 експерименті на собаках він протестував різні металеві кріплення, з'ясувавши, що платинові приживалися краще, ніж срібні, золоті або свинцеві. Протягом кількох наступних десятиліть, хірурги все більше цікавилися можливістю

використання металевих гвинтів і пластинок для закріплення кістки, замість шин і корсетів. Згідно з даними медичної технічної компанії Zimmer, в 1886 р. німецький хірург Х.Хансманн став першим лікарем, якому це вдалося.

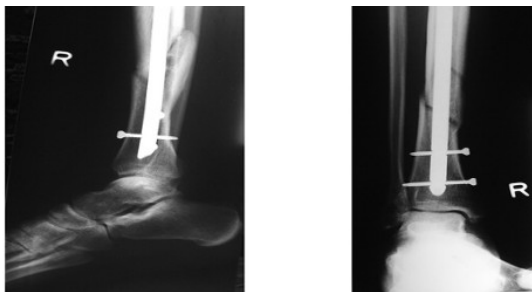


Рисунок 1 - Металеві гвинти і пластинки для закріплення кістки.

Зараз, завдяки теоріям попереднього покоління філософів і лікарів, у сучасних вчених є досить чітке уявлення про те, що принцип роботи серця нагадує насос. І після цього стався шквал експериментів. У 1881 році французький учений Етінне Джулс Марсі опублікував проект штучного серця - незважаючи на це, пройшло цілих сто років, перш ніж що-небудь подібне було вживлено в людини.

У 1924 році, доктор наук Артур Цірольд Міннеапольський продовжив експерименти Леверті над собаками і виявив, що залізо і сталь дуже швидко іржавіють в тілі; мідь, алюміній і цинк викликають знебарвлення тканин; золото, срібло і алюміній також не годяться для використання. У 1926 р., експерименти з особливим видом нержавіючої сталі, проба "18-8", виявилися багатобічними. Відкриття технології її виготовлення дозволило почати використання металів в тілі регулярно і за розумною ціною. У 1965 р. професор Інгвар Бранемарк очолював групу дослідників в Університеті Гетеборга (Швеція), які проводили дослідження, в кінцевому рахунку, привели до

відкриття явища остеоінтеграції (приживлення титану в кістковій тканині).

Дослідження Бранемарка були спрямовані на вивчення аспектів відновлення і регенерації кістки після травми. На підставі цього явища був зроблений висновок про біоінертність титану, а подальші дослідження привели до створення найбільш прогресивної системи протезування за всю світову історію стоматології та ортопедії. В якості корпусу оптичної камери Бранемарк вирішив використовувати титан. Титан має високу стійкість до хімічного впливу, і є більш стійким до корозії, ніж бездоганна нержавіюча сталь. Завдяки цим властивостям, чистий титан став ідеальним металом для експериментів Бранемарка.

Крім того, цей метал був рекомендований хірургом-ортопедом Хансом Емневсом з Лунда, який досліджував різні метали, використовувані в якості стегнових протезів. Бранемарк отримав зразок металу, виготовленого Avesta Jernverk, і почав використовувати чистий титан для виготовлення камер. Було встановлено явище остеоінтеграції титану, яке призвело до широкого використання титану в якості матеріалу кісткового імплантату. Бранемарк встановив і описав основні принципи повного зрощення титанової структури з кісткою це - висока точність компонентів і мінімальна травма кісткової тканини, компоненти мають бути повністю стерильні, щоб уникнути інфікування. Титанові імплантати широко застосовуються і сьогодні. Основною проблемою в застосуванні титану для медичного призначення є можлива цитотоксичність - реакція організму на біоінертний матеріал. Щоб уникнути подібної реакції на титанові імплантати прийнято наносити біосумісні покриття.

В роки після закінчення Другої Світової Війни, асортимент біоматеріалів і кількість способів їх застосування надзвичайно зросла. Ця заслуга приписується двом факторам. По-перше, більшості військових хірургів були дані необмежені повноваження на використання нових матеріалів для порятунку життя пацієнтів, і багато проявили велику креативність. По-

друге, пластик став широко доступним. Коли війна закінчилася, лікарі помітили кілька очевидних причин для продовження його використання. Йому набагато легше надати потрібну форму, ніж металу. Він легкий і володіє дуже низькою реакційною здатністю.

Офтальмолог сер Гарольд Рідлі після закінчення Другої Світової виявив, що у багатьох військових пілотів в очах були шматочки пластику. З'ясувалося, що це - матеріал від літака. Однак він не викликав ніяких ознак роздратування або запалення. В результаті, Рідлі використовував цей матеріал для створення внутрішньоочних лінз для лікування катаракти. Перша така операція була проведена в 1949 р. Вперше ідею використовувати контактну корекцію висловив Леонардо да Вінчі в 1508 році. В архіві його робіт знаходиться малюнок очей із заповненою водою ванночкою - прототипом сучасних контактних лінз. У 1888 році А. Фік описав першу скляну лінзу, що володіє оптичною силою.

До 1960-х років контактні лінзи виготовляли тільки з органічного скла (РММА). Жорсткі РММА лінзи були некомфортні при носінні, викликали відчуття чужорідного тіла в оці і не пропускали до рогівки ока необхідний для її нормального функціонування кисень.

По закінченню Другої світової війни залишилося багато матеріалу для виготовлення парашутів. Хірург Артур Вурхиз став ініціатором їх використання для створення перших штучних судин.

Згідно «Науці про біоматеріалів», перша спроба в області протезування тазостегнових суглобів у відбулася в 1891 р. і була невдалою, а згодом, з 1920-х по 1950-ті подібні експерименти і зовсім не проводилися.

Хірургу Джону Чарнлі, який працював в колишньому туберкульозному санаторії в Англії, вдалося вдосконалити не тільки матеріали, але і саму процедуру в 1961 р.. У той час, як його сучасники намагалися зменшити тертя в суглобі за допомогою рідини, Чарнлі вирішив використовувати замість цього слизькі тверді матеріали.

У 1957 р. доктор Віллем Йохан Колффом (до цього він сконструював першу модель штучних нирок з банок від апельсинового соку і пакетиків з-під сосисок) імплантував в собаку штучне серце. Після операції вона прожила всього лише 90 хвилин. Дванадцять років потому, хірурги Домінго Лиотта і Дентон Кулі використовували штучне серце для підтримки життя людини на час, поки не знайдеться донор. Він прожив 64 години. У той же самий час, Колффом з командою однодумців продовжував роботу по поліпшенню їх конструкції - це зайняло у них десятиліття. У 1982 р. ця модель стала першим штучним серцем, перманентно вживлені в людину (дантист з Сіетла із застійною серцевою недостатністю). Завдяки цьому, його життя вдалося продовжити на 112 днів.

Наступний раціональний крок в сфері біоматеріалів - створення справжнього біологічного матеріалу, який підходить для використання з метою лікування і поліпшення тіла. Поки вчені експериментували з вирощуванням хрящів і шкіри в 1970-х і 1980-х, відповідно до книги «Основи тканинної інженерії і Регенеративної медицини» сама область вийшла на перший план в 1997 р., після того, як анестезіолог Чарльз ванантна створив мишу з хрящем, в формі людського вуха на спині. Клонована вівця Доллі стала знаменитістю в тому ж році.

Кількість досліджень в галузі вирощування різних тканин стрімко зростає. У 2006 році статті про хірурга Ентоні Атала зайняли перші шпальти всіх газет, після того, як він анонсував, що, разом зі своєю командою в Інституті Регенеративної медицини Північної Кароліни виростив кілька сечових міхурів з клітин пацієнтів і успішно імплантував ці вирощені лабораторією органи. Вони зробили це, взявши маленький шматочок тканини і виростивши навколо нього нові клітини, поза людським тілом, за допомогою штучного каркаса - процес, тривалістю від шести до восьми тижнів.

Сама практика тканинної інженерії і вирощування органів і раніше ще дуже молода - але кількість досліджень в цій області стрімко зростає. У 2013 році вчений з Університету Йогогама

Сіті, Японія, провів багатообіцяючий експеримент, в якому в миша були поміщені штучно вирощені людські клітини печінки.

Біоматеріали, природні та синтетичні матеріали, призначені для створення виробів, пристроїв і препаратів, що застосовуються в медицині, біотехнології, сільському господарстві, косметології та ін., і які використовуються для забезпечення і оптимізації життєдіяльності людини, тварин, рослин, мікроорганізмів. Біоматеріали функціонують в безпосередньому контакті з живими тканинами і клітинними об'єктами.

Найбільші області застосування біоматеріалів - виробництво медичних імплантатів, в тому числі призначених для введення в серцево-судинну (ендопротези судин, клапанів і цілого серця і ін.) і кісткову (ендопротези суглобів та фрагментів кісток, кріпильні деталі, клеї і цементи) системи, офтальмологічних імплантатів, шовних матеріалів та ін.; препаратів, що володіють різними типами біологічної активності; матеріалів для розділення і очищення біологічних рідких тканин і середовищ; полімерних систем для культивування і вирощування культур клітин і тканин.

Залежно від області застосування біоматеріали можуть бути використані для створення високоміцних виробів, еластичних і гелевих систем, а також водорозчинних препаратів.

Одне з головних вимог, що пред'являються до біоматеріалів, - **біосумісність** - здатність виконувати певну функцію протягом необхідного часу без шкоди для оточуючих тканин і організму в цілому; такі матеріали називають біологічно сумісними або **біосумісними**. Виняток становлять біоматеріали, які є компонентами препаратів з біоцидною або інгібуючою активністю.

Важлива властивість біоматеріалів, що контактують з кров'ю, - гемосумісність, тобто здатність не надавати негативні дії на кров. У ряді випадків вироби з біоматеріалів повинні легко піддаватися біодеградації, що супроводжується зменшенням розміру і маси в процесі функціонування під дією компонентів

навколишнього біологічного середовища, зокрема в результаті біодеструкції, що приводить в даних умовах до розриву хімічних зв'язків в молекулі біоматеріалу.

Для виготовлення біоматеріалів використовують метали (наприклад, тантал) і сплави, керамічні матеріали (наприклад, на основі Al_2O_3 , ZrO_2), біосіталли ($\text{CaO} - \text{MgO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$), матеріали на основі гідроксиапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, вуглецеві матеріали. Більшу частину асортименту біоматеріалів складають полімери (так звані біомедичні полімери, полімери медико-біологічного призначення), а також композити на їх основі. Найважливіші біомедичні полімери - поліолефіни, головним чином поліетилен і поліпропілен, поліетилентерефталат, здатні до біодеградації поліефіри на основі гідроксікарбонових кислот (наприклад, гліколевої і молочної), що володіють підвищеною гемосумісністю, сегментовані поліуретани, полімери та сополімери ефірів метакрилової, акрилової і ціанакрилової кислот, полімери та сополімери N-вінілпіролідону, природні полімери - похідні целюлози, а також декстрини, гепарин, хондроїтінсульфати, хітозан, крохмаль, колаген і продукти їх перетворень.

Біоматеріали можна умовно розділити на дві групи: трансплантати і імплантати. Особливе місце займають біоматеріали, побудовані з клітин або є їх носіями. Перша група - це органи і тканини, пересажені від самого пацієнта або його близьких родичів (наприклад, нирка, ділянку кістки, шкіра). В такому випадку проблеми сумісності матеріалу або не виникає, або, навпаки, орган відторгається, зате при вдалому результаті він повністю забезпечує необхідне функціонування. Однак неможливість передбачення результатів пересадки, а також більш ніж обмежена кількість трансплантатів накладають свої обмеження на даний тип біоматеріалів.

Друга група є «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 принципової токсичності або біосумісності. Імпланти можуть бути зроблені в будь-якій кількості, щоб забезпечити необхідний попит, що є їх безсумнівним плюсом, проте повністю відновити функції замінного органу вони не в змозі.

За способом походження біоматеріали діляться на матеріали природного і синтетичного походження, призначені для контакту з середовищем живого організму і використовуються 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.

Біосумісним є матеріал, який має здатність виробляти відповідний відгук господаря при специфічному його використанні. Це визначення сформульовано на нараді робочої групи, що пройшов у Амстердамі (Williams, 1987). Автори роблять акцент на тому, що біосумісність - це не повна відсутність токсичності або інших негативних властивостей, а вимога того, щоб матеріал при імплантації поведився адекватно, що дозволяє виконати поставлене завдання. В.І. Севастьянов (1999), аналізуючи наявну інформацію, виділяє такі основні властивості біосумісних матеріалів:

- біоматеріали не повинні викликати місцевої запальної реакції;
- біоматеріали не повинні надавати токсичного і алергічного дії на організм;
- біоматеріали не повинні володіти канцерогенну дію;
- біоматеріали не повинні провокувати розвиток інфекції;
- біоматеріали повинні зберігати функціональні властивості протягом передбаченого терміну експлуатації.

Біосумісні матеріали і пристрої діють або функціонують гармонійно і злагоджено при знаходженні в організмі або контакті з біологічними рідинами, не викликаючи захворювання або хворобливих реакцій. Слід підкреслити, що ніякий біоматеріал, ймовірно, за винятком того, що буде отриманий за

допомогою генної інженерії і клонування, не може бути абсолютно біосумісним.

Отже, реально існуюча практика дозволяє говорити лише про існування щодо біосумісних і безпечних біоматеріалів. Вони можуть знаходитися в організмі протягом тривалого періоду часу, достатнього для виконання своєї функції, не викликаючи в ньому розвитку негативних реакцій.

Процес розкладання нежиттєздатних матеріалів при контакті з живими тканинами, клітинами і біологічними (тілесними) рідинами отримав назву **біодеградація** (БД). Механізм біодеградації може бути найрізноманітніший - від корозії металів, фагоцитозу кальціофосфатів і колагену, до хімічного заміщення коралів на гідроксиапатит.

Біодеградуємі матеріали і пристрої можуть частково або повністю розчинятися, поглинатися макрофагами, включатися в метаболічні та біохімічні процеси і / або замінюватися живою тканиною.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Що таке біоматеріали?
2. Що таке біосумісність?
3. Назвіть основні галузі використання біоматеріалів.
4. Які вимоги пред'являються до біоматеріалів?
5. Що таке імплантати?
6. Що таке трансплантати?

Лекція 2. КЛАСИФІКАЦІЯ БІОМАТЕРІАЛІВ

План

1. Класифікація біоматеріалів за походженням.
2. Класифікація біоматеріалів за використанням.
3. Структура біоматеріалів.

Класифікація біоматеріалів за походженням і джерела отримання:

- ✓ аутоматеріали (з власних тканин організму);
 - ✓ алломатеріали (з тканин організму одного біологічного виду);
 - ✓ ксеноматеріали (з тканин організму іншого біологічного виду);
 - ✓ гетероматеріали (чужорідні матеріали).
2. Класифікація біоматеріалів за використанням:
- ✓ без порушення цілісності тканин - катетери, стенти;
 - ✓ з порушенням цілісності тканин - велика частина імплантантів, хірургічний шовний матеріал.
3. Класифікація біоматеріалів за структурою:
- ✓ тверді;
 - ✓ рідкі (ін'єкційні).

Класифікація біоматеріалів, що імплантуються в кісткову тканину: біотолерантні, біоінертні і біоактивні.

Біотолерантні матеріали включаються в кістку через механізми дистантного остеогенеза. При цьому вони відокремлюються від кісткової тканини проростають масивним фіброзним шаром. Як приклад таких речовин можуть бути метакрилати або віталіум, ПМА, вітаміни (Osborn, Hewesely, 1980; Bruijn, 1993).

Біоінертні матеріали практично не взаємодіють з оточуючими тканинами, не викликають утворення вираженого фіброзного шару і стимуляцію остеогенезу. При цьому кістка може формуватися в безпосередній близькості від поверхні імплантату. Прикладом таких сполук може бути металокераміка з оксиду титану, ванадію, цирконію та алюмінію. Біоінертні матеріали, як правило, мають на своїй поверхні захисний шар, який перешкоджає виходу з імплантату іонів і проникненню в нього агресивних молекул з навколишньої біологічної рідини (Hench, Wilson, 1993; Nevelos, 2000; Murakami et al., 2000; Mu et al., 2000; Villermaux, 2000).

Під біоактивними матеріалами (БАМ) мають на увазі біоматеріали, призначені для зв'язування їх з біологічними системами з метою підвищення ефективності лікування, освіти або заміщення будь-якої тканини, органу при виконання тих чи інших функцій організму (Williams et al., 1992).

Контрольні питання для самоперевірки

1. Що таке аутоматеріали?
2. Що таке алломатеріали?
3. Що таке ксеноматеріали?
4. Що таке гетероматеріали?
5. Як класифікуються матеріали за використанням?

Лекція 3. КІСТКОВА ТКАНИНА: БУДОВА, МЕХАНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

План

1. Будова кісткової тканини,
2. Механічні та біологічні властивості кісткової тканини.
3. Рівні організації кісткової тканини,
4. Підходи до заміни тканин і органів людини та специфіка заміни кісткової тканини.

До складу скелета будь-якої дорослої людини входить 206 різних кісток, всі вони різні за будовою і ролі.

До складу кісток входять як органічні, так і неорганічні речовини; кількість перших тим більше, чим молодша організм; в зв'язку з цим кістки молодих тварин відрізняються гнучкістю і м'якістю, а кістки старих - твердістю і крихкістю.

Мінеральна складова кістки - це кальцій дефіцитний, ізоморфно-заміщений гідроксиапатит $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})_2$ з ізоморфними заміщеннями із Na, Mg Ca; CO_3 ® PO_4 , OH. Кристали гідроксиапатиту присутні в кістки у формі пластин з розмірами 50x20x5 нм, орієнтованих певним чином по

відношенню до осі колагенових волокон. У дорослої людини кількість мінеральної частини складає близько 60 – 70 % ваги кістки, а органічна речовина (головним чином колаген) - 30 – 40 %. Виділяють до семи рівнів організації кісткової тканини - кістки, остеон, ламелі, волокно, фібрила, гідроксиapatит і колаген, а також різні характери укладання колагенових молекул. Органічний кістковий матрикс і неорганічна складова утворюють своєрідний композиційний матеріал.

У кістках розрізняють щільну і губчасту кісткову речовину. Перше відрізняється однорідністю, твердістю і становить зовнішній шар кістки; воно особливо розвинене в середній частині трубчастих кістках і тоншає до кінців; в широких кістках воно становить 2 пластинки, розділені шаром губчастої речовини; в коротких воно у вигляді тонкої плівки одягає кістку зовні. Губчаста речовина складається з пластинок, що перетинаються в різних напрямках, утворюючи систему порожнин і отворів, які в середині довгих кісток зливаються у велику порожнину.

Кісткова тканина складається з взаємодіючих структур (рис. 1):

- клітин кістки,
- міжклітинної органічного матриксу кістки (органічного скелета кістки),
- основного мінералізованою міжклітинної речовини.



Рисунок 1. - Клітини кісткової тканини

Клітини займають всього лише 1-5 % загального обсягу кісткової тканини скелета дорослої людини. Розрізняють чотири типи клітин кісткової тканини.

Остеобласти - паросткові клітини, що виконують функцію створення кістки. Вони розташовані в зонах кісткоутворення на зовнішніх і внутрішніх поверхнях кістки.

Остеокласти - клітини, що виконують функцію розсмоктування, руйнування кістки. Спільна функція остеобластів і остеокластів лежить в основі безперервного керованого процесу руйнування і відтворення кістки. Цей процес перебудови кісткової тканини лежить в основі адаптації організму до різноманітних фізичних навантажень за рахунок вибору найкращих поєднань жорсткості, пружності та еластичності кісток і скелета.

Остеоцити - клітини, що походять з остеобластів. Вони повністю замуrowані в міжклітинній речовині і контактують відростками один з одним. Остеоцити забезпечують метаболізм (білків, вуглеводів, жирів, води, мінеральних речовин) кісткової тканини. Недиференційовані мезенхімальні клітини кістки (остеогенні клітини, контурні клітини). Вони знаходяться головним чином на зовнішній поверхні кістки (у окістя) і на поверхнях внутрішніх просторів кістки. З них утворюються нові остеобласти і остеокласти.

Міжклітина речовина представлена органічним міжклітинним матриксом, побудованим з колагенових волокон (90-95 %) і мінералізованою речовиною (5-10 %).

Колаген позаклітинного матриксу кісткової тканини відрізняється від колагену інших тканин великим вмістом специфічних поліполіпептидів. Колагенові волокна в основному розташовані паралельно напрямку рівня найбільш ймовірних механічних навантажень на кістку і забезпечують пружність і еластичність кістки.

Основна речовина складається головним чином з екстрацелюлярної рідини, глікопротеїдів і протеогліканів (хондроїтінсульфати, гіалуронова кислота). Функція цих речовин поки не цілком ясна, але безсумнівно те, що вони беруть участь в управлінні мінералізацією основної речовини - переміщенням мінеральних компонентів кістки.

Мінеральні речовини, розміщені в складі основної речовини в органічному матриці кістки представлені кристалами, побудованими головним чином з кальцію і фосфору. Ставлення кальцій / фосфор в нормі становить 1,3-2,0. Крім того, в кістки виявлені іони магнію, натрію, калію, сульфату, карбонату, гідроксильні та інші іони, які можуть брати участь в утворенні кристалів. Кожні колагенові волокна компактної кістки побудовано з періодично повторюваних сегментів. Довжина сегмента волокна становить 64 нм. До кожного сегменту волокна примикають кристали гідроксиапатиту, щільно його оперізуючи.

Крім того, сегменти примикають колагенових волокон перекривають один одного. Відповідно, як цеглини при кладці стіни, перекривають один одного і кристали гідроксиапатиту. Така тісна прилягання колагенових волокон і кристалів гідроксиапатиту, а також їх перекриття, запобігають «руйнуванню зсуву» кістки при механічних навантаженнях. Колагенові волокна забезпечують еластичність, пружність кістки, її опір розтягуванню, в той час як кристали забезпечують її міцність, жорсткість, її опір стисненню. Мінералізація кістки пов'язана з особливостями глікопротеїдів кісткової тканини і з активністю остеобластів.

Функції кісткової тканини:

- ✓ рухова, опорна (біомеханічна);
- ✓ захисна. Кістки оберігають від пошкоджень головний мозок, судини і нерви, внутрішні органи і т. д.
- ✓ кровотворна, в кістковому мозку відбувається гемо - і лімфопоез;
- ✓ метаболічна функція (участь в обміні речовин);

- ✓ реparatorна і регенераторна, які полягають у відновленні і регенерації кісткової тканини;
- ✓ морфоутворювальна роль.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Будова кісткової тканини.
2. Що таке остеопласт?
3. Що таке остеон?
4. Що таке остеоцит?
5. Що таке остеокласт?
6. Основні функції кістної тканини.

Лекція 4. БІОПОЛІМЕРИ

План

1. Загальна характеристика полімерів.
2. Полімери, сумісні з живим організмом.

Полімери - високомолекулярні сполуки (ВМС), речовини з високою молекулярною масою (від декількох тисяч до декількох мільйонів), в яких атоми, з'єднані хімічними зв'язками, утворюють лінійні або розгалужені ланцюги, а також просторові тривимірні структури. До полімерів відносяться численні природні сполуки: білки, нуклеїнові кислоти, целюлоза, крохмаль, каучук та інші органічні речовини. Велике число ВМС отримують синтетичним шляхом на основі найпростіших з'єднань і елементів нафтового, вуглехімічного, лісохімічного та мінерального походження в результаті реакцій полімеризації, поліконденсації і хімічних перетворень одних полімерів (природних і синтетичних) в інші.

В даний час з полімерів виготовляється понад три тисячі різних видів медичних виробів. Цілком зрозуміло, що подальші успіхи в цій галузі залежать від кооперування і творчої співдружності між хіміками і медиками. Хімічна промисловість випускає різні полімери з точним дотриманням тих вимог, які до них пред'являють. Однак спеціальних полімерів для застосування

в медицині випускається поки що мало. Першочерговим завданням є розробка технічних умов на «медично чисті» полімери, які не чинили б шкідливої дії на організм людини.

Інертні полімери в живому організмі залишалися, на превеликий жаль, чужорідним тілом, вони змінювали свої фізичні властивості, підтримували хронічну запальну реакцію; тривалість функціонування протезів з полімерів завдавала шкоди живому організму, в науковій медичній літературі з'явилися відомості про канцерогенну небезпеку полімерів. Тому стали приділяти більше уваги розсмоктується матеріалами, які в процесі регенерації поступово займалися власними тканинами живого організму.

Дуже перспективний в цьому відношенні природний колаген гідробіонтів і наземних тварин, що поєднує тільки позитивні якості синтетичних полімерів і тканинних трансплантатів.

У сучасній медицині знайшли широке застосування пластмасові полімери в реконструктивно-відновлювальній хірургії, травматології, ортопедії, урології, стоматології, офтальмології ін.

Поліетилен (ПЕ, РЕ) - хімічна структура $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n$, випускається в трьох модифікаціях: низької щільності, високої щільності та ультрависокої молекулярної ваги. Поліетилен є гідрофобним і біоінертним матеріалом; має низьку межу плинності. Зі збільшенням кристалічності і молекулярної ваги ПЕ межа плинності збільшується. Поліетилен низької щільності (або поліетилен високого тиску) (ПЕВТ, LDPE (більш низький ступінь кристалічності) - поширений і доступний матеріал, що володіє високою біологічною інертністю, молекулярною масою. Застосовується для ендопротезування в щелепно-лицевої хірургії. Поліетилен високої щільності (ПЕНТ, HDPE) має більш високий ступінь кристалічності; застосуємо для створення окремих типів імплантатів. Найбільш поширені вироби з пористого ПЕНТ (з розміром пор від 35 до 210 мкм), які випускає в США фірма Porex Surgical, Inc. під маркою «MEDPOR®». Цей тип ПЕ

використовується для виготовлення очних імплантатів. Поліетилен низької і високої щільності легко піддаються формуванню. Поліетилен ультрависокої молекулярного ваги (ПЕУВМВ, UHMWPE) має молекулярну масу понад 10⁶ тис, не піддається формуванню і для отримання виробів попередньо піддається спіканню, механічній обробці до отримання необхідної форми. ПЕУВМВ - частково кристалічний полімер зі ступенем кристалічності 45-60 %, висока молекулярна маса. Має високі механічні властивості, міцність при розтягуванні - 30-44 МПа, твердість до 4 МПа, у поліетилену низької щільності ці значення нижче в 2,0-2,5 рази; зносостійкість ПЕУВМВ досягає 18 хв / мм³, у ПЕВТ - тільки 2,8 хв / мм³. Поліетилен ультрависокої молекулярної маси випускається багатьма зарубіжними фірмами під різними марками («Hostalen GUR», «Hercules H», «RCHWOO», «Hifax -1900», «Spectra 900», «Hylamer M» і ін.). На основі ПЕУВМВ отримують композиційні матеріали з поліпшеними механічними властивостями. Такі матеріали використовують в якості ендопротезів і їх компонентів, які вимагають тривалого функціонування в організмі і високої міцності: для виготовлення деталей ендопротезів суглобів, ендопротезів деяких кісток або їх частин, накладок для скріплення відламів кісток; застосовується в ортопедії в якості несучої поверхні і вертлужного компонента при повній заміні стегна.

Недолік: частинки ПЕУВМВ мікронних розмірів, що виникають в результаті зносу вертлужної западин, токсичні і викликають некроз кістки і остеолітичні поразки, що є основним чинником асептичного руйнування стегових суглобів.

Поліаміди - (нейлони) - це полімери, що містять зв'язок - CONH-. Основні типи, що застосовуються в медицині (марки «Нейлон 6», «Нейлон 6,6» і «Нейлон 6,12»). У торговій марці цифрами позначено кількість атомів вуглецю, що розділяє амідні зв'язку. Як волокна, так і відливання 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 до пластифікації і до зміни механічних властивостей матеріалу. Поліаміди (полі-ε-капроамід і полігексаметіленадіпамід) придатні для виготовлення волокон, плівок, сіток медичного призначення. Нижчі аліфатичні поліаміди здатні до біодеструкції.

Поліметилметакрилат (ПММА) - це біоінертний, твердий, жорсткий, склоподібний, крихкий полімер з температурою склування близько 100 °С; утворюється в результаті радикальної полімеризації мономера - метилового ефіру метакрилової кислоти. ПММА називають органічним склом; це безбарвний прозорий полімер, при температурі понад 110 °С розм'якшується і в в'язкоплинному стані; легко переробляється в різні вироби формуванням і литтям під тиском. ПММА - один з найбільш термостійких полімерів: він починає розкладатися тільки при температурі понад 330 °С; має високу міцність. Використовується в якості внутрішньоочних лінз і твердих контактних лінз. Форми затвердіння *in situ* використовуються в якості кісткових цементів в хірургії при заміні суглобів (як трамбувальний матеріал між елементами металевих елементів протезів (наприклад, стегнових протезів) і порожниною трубчастой кістки). Цей матеріал не є ідеальним в якості кісткового цементу. Процес полімеризації метакрилата супроводжується сильним нагріванням (понад 90 °С), що може призвести до термічного некрозу кістки під час повної заміни стегна.

Поліпропілен (ПП, PP) - висококрісталлічний гомополімер, крихкий при низьких температурах; погано проводить тепло, в тонких плівках практично прозорий; термопласт з температурою плавлення близько 180 °С. Характерні висока ударна в'язкість, стійкість до багаторазових вигинів, хороша зносостійкість, остання підвищується з ростом молекулярної маси. Випускається у вигляді ізотактичного, атактичного і синдіотактичного полімерів, у вигляді зшитого і спіненого полімеру, як блок сополімер з поліпропіленом. Поліпропілен легко окислюється на повітрі,

особливо при температурі вище 100 °С; максимальна температура експлуатації виробів з поліпропілену 120-140 °С. Застосовується в хірургії як шовний матеріал, для виготовлення обплетення сідла штучних клапанів серця, і як сполучна для матеріалів, призначених для створення деталей кісткових ендопротезів, а також ендопротезування дрібних суглобів верхніх кінцівок. Поліпропілен схильний до окисної деструкції.

Недолік: утворені продукти чинять негативний вплив на навколишні тканини, тому навколо виробів з поліпропілену утворюється фіброзна капсула.

Полі-п-ксілілен (ППК, Parylene) отримують піролізом п-ксилолу при 950 °С. Проводять хлор і дихлор- похідні (Parylene-C, Parylene-D). Найбільш перспективним є впроваджувана нині в США і Японії технологія 4-фторполі-п-ксілілена (Parylene AF-4). Матеріал з унікальними властивостями, що забезпечують стійкі, високоміцні, водостійкі і біоінертні покриття металів, полімерів, тканин та ін. Поли-п-ксіліленове покриття наносяться з газової фази при низькому тиску (10-60 Па) на будь-які охолоджені до температури нижче 25 °С поверхні. Покриття використовують для захисту і герметизації медичної техніки та виробів медичного призначення. По комплексу захисних властивостей покриття з ППК товщиною 20 мкм еквівалентні лаковому шару завтовшки 100-200 мкм. В якості покриття для різних імплантів з металів рекомендується полі-п-ксілілен, що відрізняється високою біосумісністю, що випускається під маркою «Parylene N» (ParaTech Coating, Inc.; Vitek Res.Coip, США). Цей полімер отримують піролізом його дімера.

ППК - високоміцний полімер, який має міцність при розриві близько 50 МПа, модуль пружності 2400 МПа, твердість по Роквеллу - HRC 85.

Політетрафторетилен (ПЕТФ, PTFE) має хімічну структуру $[-CF_2-CF_2]_n$. Це біоінертний, висококрісталний полімер, має високу точку плавлення в 330 °С; важкий для обробки і надання форми. Спосіб переробки полягає в попередньому спіканні частинок і подальшої механічної обробки до необхідної форми.

Комерційний матеріал Gortex™ являє собою волокнисту листову форму полімеру, що має широкі сфери застосування в якості мембранного матеріалу. Має відносно слабкі механічні властивості з низькою межею плинності, що обмежує його використання.

Полісілоксани (силікони). Типи матеріалів включають еластomers, гелі, мастильні речовини, піни і клеї. Полісілоксани є хімічно дуже стабільними і неактивними. Мають низьке вологопоглинання, хороші характеристики електроізоляції. Полісілоксани призначені для довгострокового використання, коли необхідний еластомер і коли є потреба в біодовговічності і біосумісності. Майже всі полісілоксани засновані на поліметилсілоксані. У структурі відсутні полярні групи. Це призводить до отримання сильно гідрофобного полімеру з поганими змочуючими характеристиками. Поліметилсілоксан рідко використовується без модифікації. Полісілоксанові еластomers складаються з модифікованого полісілаксіна високою молярної маси (більше $3,5 \times 10^5$), армуючого наповнювача і каталітичної системи для ініціації зшивання. Марки з низькою молекулярною вагою (менше 10^5) можуть виготовлятися шляхом формування зануренням в розчин і реактивним формуванням в прес-форми. Системи вулканізації / зшивання можуть включати перекис бензоїлу, платинові каталізатори та системи затвердіння у вологому середовищі при кімнатній температурі. Полісілоксанові гелі не містять наповнювача і в основі своїй мають дуже легко зшитий поліметилсілоксан низької молярної маси. Вони використовуються в імплантатах молочної залози. Полісілоксанові клеї представлені двома типами і включають клеї, які тверднуть і зшиваються при зіткненні з водою (наприклад, медичний клей «Silastic®» типу А), який містить ацетоксіліганд, що реагує з водою і утворює зв'язки (зшивання) кремній - кисень - кремній і оцтова кислота, і клеї, що склеює, дія яких заснована на властивій їм «клейкості» (наприклад, марки «Dow Corning 55 355»). Цей тип клею може застосовуватися для прикріплення матеріалів до шкіри металів, скла, тканини.

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

Поліуретани (ПУ) - полімери, що містять уретанову групу. Синтезуються поліуретани в ході двохетапного процесу, що складається з стадії приготування фторполімерів з низькою молярною масою, за якою слідує подовження ланцюга полімеру і / або зшивання. Звичайні фторполімери мають в своїй основі 2,4-толуол діізоціанат або 4,4-дифенілметан діізоціанат. Прості полієфіри - уретани містять в своїй основі політетраметіленоксид (ПТМО), поліпропіленоксид (ППО) і поліетиленоксид (ПЕО). Складні полієфіри - уретани містять полікапролактон. У поліуретанових полімерах можуть бути присутніми групи сечовини -NH-CO-NH- і групи уретану -NH-CO-O-. Поліуретани є однією з основних груп полімерних матеріалів, використовуваних при виготовленні різних імплантатів, а також багатьох інших виробів. Більшість поліуретанів медичного застосування являють собою двофазні блок - сополімери. На зміну цим складним ПУ прийшли прості полієфіри - уретани з різною жорсткістю сегментів в макромолекулі, що відрізняються стабільністю і несхильністю гідролізу. Комерційні відомі зарубіжні марки Biomer®, Pellethane® і Tecoflex®; «Гемотан». Прості полієфіри-уретани мають гарну гемосумісність і є одним з кращих типів полімерів для виробів, що контактують з кров'ю.

Вартість синтетичних матеріалів нижче полімерів природного походження, з них легко формувати тривимірні структури, не виникає труднощів з сировиною і виробництвом полімерів з контрольованими властивостями, такими як міцність, швидкість деградації, мікроструктура. Недоліком синтетичних матеріалів є їх іноді непередбачувана взаємодія з клітинами і компонентами імунної системи пацієнта, а також неконтрольований час біодеградації в середовищі організму.

Головні причини ускладнень при використанні синтетичних матеріалів, що біодеградують, можливі прояви негативних реакцій (запальна і алергічна реакції) організму на продукти деструкції і прояв канцерогенності.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Переваги застосування біополімерів в медицині.
2. Недоліки застосування біополімерів в медицині.
3. Застосування гумоподібних полімерів в медицині.
4. Що таке біорезорбівальні еластомери?
5. Які термопластичні полімери використовуються в біомедицині?

Лекція 5. БІОКЕРАМІКА

План

1. Загальна характеристика біокераміки.
2. Специфіка одержання біокераміки і керамічних композитів

Кераміка - вироби з неорганічних, неметалічних матеріалів (наприклад, глини) і їх сумішей з мінеральними добавками, виготовлені під впливом високої температури з наступним охолодженням. [Сафронова Т.В., Шехірев М.А., Путляев В.І., Третьяков Ю.Д., Корундова кераміка // Неорганічні матеріали, 2007, №8.].

В даний час розвиваються нові напрямки використання перспективних керамічних матеріалів, в тому числі високотемпературні надпровідники, композиційні керамічні матеріали спеціальні пористі матеріали, а також біокерамічні матеріали для використання в медицині.

Керамічні матеріали в медицині застосовуються все ще не досить широко, хоча відомі їхні переваги в порівнянні з металами і пластмасами: біосумісність і хімічна інертність. Проблема полягає в тому, що цей більш стійкий до впливу навколишнього середовища і практично не старіючий матеріал більш крихкий і чутливий до ударно-вібраційних навантажень, ніж пластичні маси і метали. Однак у порівнянні з металами кераміка має малу міцність при розтягуванні, підвищену крихкість і чутливість до механічних і термічних ударних навантажень. Тому в даний час все більше застосування знаходять комбінації металу і кераміки, композиційні полімерно-керамічні матеріали, а також нові керамічні матеріали, що дозволяють істотно розширити область застосування кераміки в медицині.

Можна виділити три основних недоліки сучасних кісткових імплантатів:

неможливість самовідновлення;

неможливість забезпечувати потік крові;

нездатність змінювати структуру і властивості у відповідь на зовнішні умови, такі як механічне навантаження.

Очевидно, що жива кістка не тільки володіє всіма цими властивостями, але, крім того, кістки самі зароджуються і ростуть, мають складну ієрархічну структуру і нелінійні властивості, виконують численні функції в організмі, а також є біорозкладаним органо-композитом. В ідеалі, протези повинні володіти всіма перерахованими властивостями

Контрольні питання для самоперевірки

1. Які переваги застосування кераміки в біомедицині?
2. Які недоліки застосування кераміки в біомедицині?
3. Назвіть галузі застосування біокераміки.
4. Як класифікуються біокерамічні матеріали?
5. В якій галузі біомедицини використовується склокераміка?

Лекція 6. БІОАКТИВНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ

План

1. Кальційфосфатні покриття на металевих імплантатах.
2. Переваги і недоліки кальційфосфатних покриттів.
3. Композити фосфат / (біо) полімер: сучасні тенденції розвитку, перспективи.

Використання ортофосфатів кальцію в якості біоматеріалів і біокераміки засноване на їх хімічній подібності з неорганічною складовою кісток і зубів. Перша спроба використовувати біокераміку з ортофосфатів кальцію (це був ТКФ) в якості матеріалу для лікування штучно створених дефектів кісток у кроликів була зроблена в 1920 р. На жаль, навіть сьогодні всі спроби приготувати штучний кістковий матеріал, придатний для клінічного використання, який володіє хорошою фізіологічною приживлюваністю, біосумісністю і стабільністю протягом тривалого часу, мають лише відносний успіх. Це наочно демонструє перевагу і складність створених природою структур.

Біокераміка з ортофосфатів кальцію випускаються в різних видах: гранули, блоки (щільні або пористі), цементи, покриття на металеві імплантати, композити з полімерами і т. д. Пориста поверхня біокераміки забезпечує більшу поверхню зіткнення між біоматеріалом і зростаючої кісткою, що призводить до утворення більшої кількості хімічних зв'язків. Встановлено, що пористий ГА може заселятися кістковою тканиною. Тому біокераміку намагаються робити макропористою (розмір пор більше 100 мкм) шляхом додавання пороутворювачів, є або летючими, або легко розчинними сполуками (наприклад, нафталін, сахароза, NaHCO_3 , NaCl , желатин, мікрокульки з поліметилметакрилату). Для полегшення ізостатичного пресування циліндричних зразків біокераміки при тиску 200 МПа порошок ортофосфаті кальцію рекомендується попередньо зволожити шляхом додавання полівінілового спирту. Оскільки збільшення розміру макропор

біокераміки (були досліджені зразки з порами 150, 260, 510 і 1220 мкм) не привело до поліпшення приживлюваності імплантатів, немає особливої необхідності проводити біокераміку з дуже великими порами. Крім макропор, в кераміці є і мікропори (розмір пор менше 10 мкм), які утворюються при спіканні порошків. Розміри мікропор залежать від умов спікання (температури і тривалості процесу). При виробництві біокераміки, що володіє заданими властивостями, дуже важливими є стадії спікання і прожарювання. При термічній обробці ортофосфатів кальцію протікають наступні взаємопов'язані процеси:

- видалення всієї вологи, карбонатів та інших легких сполук (амонійних солей, нітратів, будь-яких органічних сполук), які потрапили в ортофосфати кальцію в процесі хімічного синтезу;

- видалення всіх летючих сполук призводить до ущільнення кераміки і підвищенню її щільності;

- зростання кристалів і зменшення питомої поверхні;

- хімічне розкладання всіх кислих ортофосфатів і їх перетворення в інші фосфати.

До теперішнього часу встановлено, що збільшення питомої поверхні і пористості біокераміки позитивно впливає на кінетику утворення кістки і, отже, покращує біоактивність (комплекс властивостей матеріалу, що дозволяє створювати міцний безпосередній контакт з живою кісткою). Для розуміння взаємозв'язку між структурою і біоактивністю, а також з метою конструювання більш якісних імплантатів дуже важливим є точний контроль загальної пористості, розміру пор, а також внутрішньої пористої будови біокераміки.

Біокераміка на основі ортофосфатів кальцію вже пройшла клінічну апробацію в багатьох областях стоматології та ортопедії. Імплантати (як пористі, так і непористі) використовуються для нарощування альвеолярних відростків щелепи, екстреної заміни зубів, а також в щелепно-лицевій хірургії. Інші області застосування включають нарощування слухових кісточок, з'єднання хребців і лікування кісткових

дефектів. На сьогоднішній момент на ринку існує велика кількість різних видів біокераміки з ортофосфатів кальцію, що заміщують.

Біокераміка з ортофосфатів кальцію найчастіше складається з ГА, β -ТКФ або двофазного фосфату кальцію. Найбільш загальними вимогами до ідеального кісткового імплантату є: розмір пор близько 100 мкм, швидкість біодеградації повинна відповідати швидкості утворення нової кістки (від кількох місяців до двох років), гідрофільність, а також необхідна механічна міцність. У порівнянні з α - і β -ТКФ ГА є більш стабільною фазою, що пояснюється його меншою розчинністю і більш низькою швидкістю резорбції. Оскільки імплантати, що зроблені з прогартованого ГА, присутні в тілах живих організмів навіть через багато років після імплантації, біокераміка на основі α -ТКФ і β -ТКФ або двофазного фосфату кальцію більш краща для медичних цілей. За результатами проведених досліджень різні ортофосфати кальцію розміщені в порядку зменшення їх показників кісткоутворення: двофазний фосфат кальцію, синтезований при низьких температурах (з шорсткою або гладкою поверхнею), двофазний фосфат кальцію, синтезований при середніх температурах, і ТКФ > непрогартований ГА > двофазний фосфат кальцію, прогартований при високих температурах (з шорсткою або гладкою поверхнею), > ГА, прогартований при високих температурах.

Інша концепція лікування пошкоджених кісток з'явилася після винаходу гідралічних кісткових цементів з ортофосфатів кальцію, які тверднуть всередині кісткових дефектів. В результаті утворюється низькотемпературна біокераміка. За фазовим складом всі кісткові цементы підрозділяють на дві великі групи. Першу групу складають цементы, що складаються з сухої суміші порошків двох різних ортофосфатів кальцію (кислого і лужного). Затвердіння таких цементів відбувається при додаванні води шляхом хімічної взаємодії між підставою і кислотою. До другої групи належать такі цементы, в яких вихідні і кінцеві ортофосфати кальцію мають одне і те іонну

співвідношення Са : Р. Типовим прикладом цементів першої групи є суміш ДКФД і ТТКФ, а другий - цементи з АФК або α -ТКФ.

Для цементів обох груп затвердіння відбувається при контакті з водою. При змішуванні з водою порошок з вихідного ортофосфата кальцію розчиняється, а потім відбувається кристалізація менш розчинних ортофосфатів кальцію. Це призводить до безладного зростання нових кристалів, які, переплітаючись в тісний клубок, утворюють біокерамічний моноліт, завдяки чому цемент набуває механічну міцність. Встановлено, що затвердіння кісткових цементів в основному відбувається в початкові 6 год. До цього моменту приблизно 80 % вихідних ортофосфатів кальцію перетворюється в кінцевий продукт, і міцність на стиск вже становить 40 - 60 МПа. Швидкість затвердіння цементів легко регулювати добавками інших хімікатів, а також кількістю води, що додається. Незважаючи на велику різноманітність вихідних рецептур, цементи на основі ортофосфатів кальцію можуть утворювати лише три кінцеві продукти: ГА, ДКФД і АФК.

Гідралічні цементи з ортофосфатів кальцію мають унікальні властивості, які полегшують їх застосування в хірургії. Ці цементи є біосумісними, біоактивними і здатні біологічно руйнуватися. Оскільки структура і хімічний склад таких цементів близькі до аналогічних властивостям неорганічної фази кісткової тканини, неорганічні компоненти цементів добре засвоюються кісткоутворюючими клітинами і використовуються ними для заліковування кісткових дефектів. На жаль, цементи з ортофосфатів кальцію мають низьку механічну міцність, однак цю властивість можна поліпшити шляхом додавання полімерів. Основна перевага гідралічних цементів - добра пристосованість до складної геометрії будь-яких кісткових дефектів. Зовсім недавно були винайдені макропористі кісткові цементи з ортофосфатів кальцію. Подальші шляхи вдосконалення гідралічних кісткових цементів - додавання в їх склади живих культур кісткоутворювальних клітин.

У медицині широко застосовуються також біокерамічні покриття з ортофосфатів кальцію, нанесені на поверхню металів, що імплантуються. Металеві імплантати застосовуються в ендопротезуванні (заміна тазостегнового суглоба цілком), а також для кріплення штучних зубів. Суворі вимоги до механічної міцності змушують використовувати металеві імплантати для подібних цілей.

Оскільки метали не мають здатність утворювати хімічні зв'язки з живою кісткою, дослідники стали винаходити способи вирішення цієї проблеми. На даний момент найкращим рішенням виявився спосіб покриття металів зовні шаром біокераміки на основі ортофосфатів кальцію. При цьому металевий імплантат "відповідальний" за механічну міцність всієї конструкції, а зовнішній шар біокераміки забезпечує хорошу приживлюваність. До теперішнього часу встановлено, що біокерамічні покриття з ГА як системи фіксації тазостегнових суглобів працездатні протягом короткого (8 років) і середнього (17 років) часу після імплантації пацієнтам.

Контрольні питання для самоперевірки

1. З якою метою використовуються кальційфосфатні покриття?
2. Переваги застосування кальційфосфатних покриттів.
3. Які недоліки застосування кальційфосфатних покриттів?

Лекція 7. МЕТАЛЕВІ БІОМАТЕРІАЛИ

План

1. Загальна характеристика металевих біоматеріалів, їх хімічний і фазовий склад, властивості біоматеріалів і імплантов.
2. Титан і його сплави, який використовується в якості біоматеріалу.

Металеві матеріали, як правило, це поєднання металевих елементів (заліза, титану, золота, алюмінію), використовуються в силу високої механічної міцності в ортопедії, ортодонції, у внутрішніх електричних пристроях і в штучних органах. Вибір металевих матеріалів або сплавів для медицини проводять, виходячи з таких характеристик: 1) біосумісність, 2) фізичні і механічні властивості, 3) старіння матеріалу.

Найбільшого поширення набули нержавіючі сталі, титан і його сплави, сплави кобальту. Порівняно недавно розроблений матеріал на основі нікелю та титану (нітинол), він володіє пам'яттю форми і отримав в даний час широке застосування для розробки різних пристроїв і імплантатів. Поява сплавів з ефектом пам'яті форми призвело до створення сприятливих імплантатів. Вони мають здатність створювати однаковий за величиною напруження і підтримувати його протягом тривалого часу. Розроблено сплави з пам'яттю форми, що дозволило створювати імплантати з принципово новими функціональними властивостями, які не руйнуються при багаторазовому механічному впливі, виявляють еластичні властивості і надають силовий опір протягом тривалого часу. Ці матеріали застосовують в різних областях медицини, таких як травматологія, загальна хірургія, стоматологія, урологія, судинна хірургія і т.д. Благородні метали (золото і платина) застосовують в обмежених масштабах для виготовлення хімічно інертних протезів.

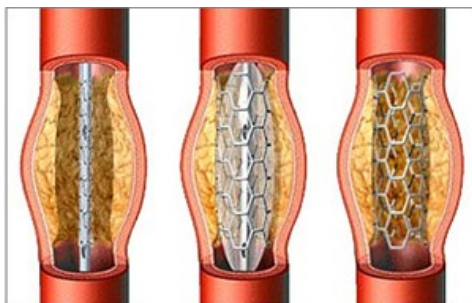


Рисунок 1 – Титанові судинні стенти

Метали в силу високої механічної міцності є добрим матеріалом для ортопедії. Це пов'язано, перш за все, з тим, що метали характеризуються високою межею плинності і жорсткості.

В ортопедичній практиці при хірургії великих кісткових дефектів можуть виникати високі напруги, тому що імплантується матеріал повинен витримувати ці напруги, не проявляючи залишкової деформації або розлому. Напруга вимірюють як силу на одиницю площі (в системі СІ - в паскалях, Па). Співвідношення між деформацією і початковим розміром зразка матеріалу є натяг. Якщо металевий матеріал деформується за допомогою напруги розтягу, то в напрямку прикладеної сили виникає подовження.

Натяг - це співвідношення збільшення довжини і початкової довжини зразка. Градієнт графіка напруги-натягу називається модулем пружності (або модулем Юнга). Якщо дію прикладеної сили, деформуючий матеріал, знімається, матеріал миттєво повертається до своїм вихідним розмірам. Така оборотна поведінка називається пружною деформацією. В ідеалі використовуваний матеріал повинен володіти модулем пружності, аналогічним модулю пружності кістки. Як правило, якщо матеріал відчуває будь-який вид циклічного навантаження, він виходить з ладу при більш низькій нарузі, ніж межа плинності при одноразовому циклі випробувань. Таке явище в матеріалознавстві називається втомою. Це істотно обмежує області застосування металів. Наступна важлива властивість металів - це стійкість до локальної пластичної деформації, яке виражається в появі на поверхні металевого виробу вм'ятин, подряпин і т. і. Значення твердості металу використовують також для оцінки міцності матеріалу на розтяг; твердість металу впливає також на його зносостійкі властивості.

Негативним 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 накопиченню в організмі токсичних продуктів.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Які вимоги пред'являються до металевих біоматеріалів?
2. Які переваги застосування металевих біоматеріалів в біомедицині?
3. Які недоліки застосування металевих біоматеріалів в біомедицині?
4. Назвіть галузі застосування титану в біомедицині.

Лекція 8. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ МАТЕРІАЛІВ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

План

1. Методи вивчення матеріалів біомедичного призначення.
2. Фізичні і фізико-хімічні методи дослідження матеріалів біомедичного призначення.
3. Система тестів, що застосовується в біомедичному матеріалознавстві.

Основною задачею біоматеріалознавства є необхідність вивчення молекулярної сумісності матеріалу з біологічними структурами організму. При цьому необхідно відповісти на наступні питання: 1) які матеріали, 2) під впливом яких чинників, 3) яким чином змінюються *in vivo*.

По відношенню до виробів з полімерних матеріалів, використовуваних в сучасній медицині, встановлено ряд критеріїв, необхідних для контролю з точки зору їх біологічної безпеки. першочерговим при це є комплекс досліджень фізико-хімічних властивостей матеріалу; далі переходять до біологічних випробувань матеріалу і екстрактів матеріалу в системах *in vitro* та *in vivo*. При цьому початковий скринінг проводиться *in vitro* і

ex vivo, потім виконується комплекс гострих і хронічних тестів in vivo і тільки після цього приступають до клінічних випробувань.

В даний час документом, який регламентує дослідження такого роду в США, та ряді зарубіжних країн, є міжнародний стандарт ISO 10993 (Standards for Biological Evaluation, 1993). В загальному вигляді система тестів ІСО 10993 включає серію послідовних стадій, розрізняються як методам, так і об'єктами досліджень. Властивості матеріалів визначаються їх хімічною структурою, макро- і мікрмолекулярної структурою. Вивчення базових властивостей матеріалів проводиться із застосуванням комплексу фізичних і фізико-хімічних методів, включаючи спектроскопію, рентгеноструктурний аналіз, диференційний термічний аналіз, електронну мікроскопію і ін.

Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія - один з методів оптичного спектрального аналізу, заснований на здатності речовини вибірково взаємодіяти з електромагнітним випромінюванням з поглинанням енергії в інфрачервоній області спектра. Інфрачервона область - це довгохвильова частина спектра з довжинами хвиль від 0,75 до 1000 мкм, яка ділиться на ближню (0,75-2,5 мкм), середню (2,5-50 мкм) і далеку (50-1000 мкм) області. Зазвичай в ІК-спектроскопії використовують не довжину хвилі, а хвильові числа ν , які визначають число хвиль λ_0 (в вакуумі), що укладаються в 1 см: $\nu = 1 / \lambda_0$. Утворення хвильового числа і множника C , рівного швидкості світла у вакуумі ($C \approx 3 \cdot 10^{10}$ см / с), являє собою частоту хвилі: $\nu = \nu \cdot C$. У практиці спектрального аналізу хвильове число прийнято для стислості називати частотою і позначати його ν замість ν .

Ультрафіолетова (УФ) спектроскопія охоплює короткохвильову область оптичного діапазону і з одного боку примикає до видимої області спектра, а з іншого - до рентгенівської.

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР-спектроскопія) являє собою особливий вид абсорбційної спектроскопії.

Мас-спектроскопія є аналітичним методом, при якому досліджуваний зразок, що знаходиться в газоподібному стані в високому вакуумі ($\sim 10^{-6}$ мм рт. ст.), піддається іонізації і фрагментації.

Термічний аналіз застосовується для дослідження процесів, що відбуваються в індивідуальних речовинах або багатокомпонентних системах при нагріванні або охолодженні і супроводжуються зміною внутрішнього тепловміщення системи. Термічний аналіз об'єднує групу методів, що відрізняються апаратурним оформленням і вимірюваної характеристикою. Якщо вимірюється температура зразка, метод називається термографія,

маса зразка - термогравіметрія, кількість тепла, що виділилась - калориметрією, обсяг - дилатометр і т. д.

Метод диференціального термічного аналізу (ДТА) заснований на порівнянні термічних властивостей досліджуваної речовини і термічно інертної речовини, прийнятого за зразок, реєструється параметром і є різниця температур T між зразком і еталоном, яка вимірюється при нагріванні або охолодженні зразка з постійною швидкістю. Різниця температур T може бути представлена у вигляді залежності від температури досліджуваного зразка, еталона або часу (крива ДТА).

За характером контакту матеріали та вироби медичного призначення поділяються на три групи:

контактують з поверхнями покривних тканин (зовнішні протези, електроди, вироби для Ортодент і ортопедії, контактні лінзи, сечовивідні катетери, ранові покриття);

що не контактують безпосередньо з організмом (зовнішні пристрої) (системи для зберігання і переливання крові, діалізатори, імунносорбенти, системи дренивання, лапаро- та артроскопії, оксигенатори);

імплантуються вироби, що контактують з тканиною / кісткою (ортопедичні шпильки, шовний матеріал, протези), внутрішнім середовищем очі (ендопротези, інтраокулярних лінз),

кров'ю (артеріо-венозні фістули, протези кровоносних судин, клапани серця).

За тривалістю контакту медичні вироби підрозділяються на три категорії:

- (А) обмежений вплив (до 24 год),
- (Б) тривалий вплив (від 24 год до 30 діб),
- (В) постійний контакт (понад 30 діб).

Контрольні питання для самоперевірки

1. Назвіть основні методи вивчення матеріалів біомедичного призначення.
2. Які тести застосовується в біомедичному матеріалознавстві?
3. Назвіть фізичні методи дослідження матеріалів біомедичного призначення.
4. Назвіть фізико-хімічні методи дослідження матеріалів біомедичного призначення.
5. Назвіть методи переробки матеріалів для отримання спеціалізованих конструкцій і виробів біомедичного призначення.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

Основні джерела

1. Вихров С.П. Биомедицинское материаловедение / С.П. Вихров, Т.А. Холомина, П.И. Бегун и др. - М. : Горячая линия - Телеком, 2006. – 383 с.
2. Бегун П.И. Биомеханика: Учебник для вузов. П.И. Бегун, Ю.А. Шукейло. - СПб. : Наука, 2000. – 463 с.

3. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. / М.И. Штильман – М. : ИКЦ, Академкнига, 2006. – 400 с.

4. Characterization of Polymeric Biomaterials. - Elsevier Science, 2017. - 719 p.

5. M. C. Tanzi M. C. Characterization of polymeric biomaterials / Maria Cristina Tanzi, Silvia Farè . - First edition Publisher: Woodhead Publishing Language, 2017. – 500 p.

Додаткові джерела

6. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение: учебник для медицинских вузов / В.Н. Трезубова, М.З. Штейнгарт, Л.М. Мишнев. – СПб. : Наука, 1999. – 324 с.

7. Холомина Т.А. Медико-биологическое материаловедение: Учеб. пособие / Т.А. Холомина. Рязань : Рязан. гос. радиотехн. акад., 2000. - 64 с.

8. Карлов А.В. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики / А.В. Карлов, Шахов В.П.– Томск : Издательство «Ветер», 2001. – 480 с.

9. Баринов С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – М. : Наука, 2005. – 204 с.

10. Хлусов И.А. Основы биомеханики биосовместимых материалов и биологических тканей: Учебное пособие / И.А. Хлусов, В.Ф. Пичугин, М.А. Рябцева – Томск: Издательство Томского политехнического университета, 2007 – 152 с.

11. Аронов А.М. Методические основы разработки и организации производства медицинских изделий. / А.М. Аронов, В.Ф. Пичугин, С.И. Твердохлебов – Томск : Издательство «Ветер», 2007 . – 334 с.

12. Park J.B. Biomaterials. An introduction (second edition) / J.B. Park, R.S. Lakes. Plenum Press, NY, 1992. - 394 p.

13. Севастьянов В. И. Биосовместимые материалы / В. И. Севастьянов, М. Т. Кирпичникова. - М.:«МИА», 2011. – 326 с.
14. Wound Healing Biomaterials - Volume 2: Functional Biomaterials. - Elsevier Science, 2016. - 197 p.
15. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers: Materials and Properties. - Elsevier Science, 2016. - 982 p.
16. Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products: Biocompatibility Testing and Safety Assessment 1st Edition . - CRC Press, 2015 - 606 p.

Інформаційні ресурси

1. <http://scintific.narod.ru/literature.htm>. Библиотека научной и технической литературы.
2. <http://www.nbuv.gov.ua/portal/>. Научная периодика Украины. Журналы и сборники научных трудов.
3. <http://mo.pstu.edu/> (методичне забезпечення ДВНЗ «ПДТУ»).