

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА імені О. М. БЕКЕТОВА

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

до проведення практичних занять та організації самостійної роботи
з навчальної дисципліни

«ОСНОВИ БІОМЕДИЧНОГО МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА»

*(для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти всіх форм
навчання зі спеціальності 161 – Хімічні технології та інженерія,
освітньо-професійна програма «Хімічні технології та інженерія»)*

Харків
ХНУМГ ім. О. М. Бекетова
2024

Методичні рекомендації до проведення практичних занять та організації самостійної роботи з навчальної дисципліни «Основи біомедичного матеріалознавства» (для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти всіх форм навчання зі спеціальності 161 – Хімічні технології та інженерія, освітньо-професійна програма «Хімічні технології та інженерія») / Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О. М. Бекетова ; уклад. : О. В. Саввова, О. В. Бабіч. – Харків : ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2024. – 47 с.

Укладачі: д-р техн. наук, проф. О. В. Саввова,
канд. техн. наук О. В. Бабіч

Рецензент

І. С. Зайцева, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та інтегрованих технологій Харківського національного університету міського господарства імені О. М. Бекетова

Рекомендовано кафедрою хімії та інтегрованих технологій, протокол № 5 від 14.12.2023

Методичні рекомендації призначені для здобувачів спеціальності 161 – Хімічні технології та інженерія. Подано вимоги до оформлення, засоби та послідовність виконання завдань, список рекомендованих джерел, наведено приклади оформлення робіт.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Практична робота № 1 Сучасне біоматеріалознавство як перспективна галузь біомедичної інженерії в Україні.....	6
1.1 Досягнення й актуальні завдання біоматеріалознавства.....	6
1.2 Стратегічні напрямки розвитку вітчизняного біомедичного матеріалознавства та шляхи їх розвитку.....	8
Контрольні запитання.....	19
Самостійна робота.....	18
Практична робота № 2 Терміни та визначення у сфері біомедичної інженерії.....	19
2.1 Термінологія в галузі медичного матеріалознавства.....	19
2.2 Показники біологічної відповіді для біосумісних матеріалів.....	20
Контрольні запитання.....	23
Самостійна робота.....	23
Практична робота № 3 Основні положення оцінки біологічної дії медичних виробів.....	24
3.1 Застосування менеджменту ризику для оцінки біологічної дії біоматеріалів.....	24
3.2 Аналіз видів біологічної небезпеки для біоматеріалів.....	26
3.3 Оцінка біологічної дії біоматеріалів виробником.....	27
Контрольні запитання.....	28
Самостійна робота.....	28
Практична робота № 4 Класифікація медичних виробів.....	29
4.1 Загальні положення.....	29
4.2 Класифікація медичних виробів за контактом з організмом людини.....	30

4.3 Класифікація медичних виробів щодо тривалості	
контакту.....	32
Контрольні запитання.....	33
Самостійна робота.....	33
Практична робота № 5 Процес оцінки біологічної дії медичних виробів.....	34
5.1 Інформація про фізичні та хімічні характеристики медичного виробу для аналізу біологічного ризику.....	34
5.2 GAP-аналіз та вибір біологічних кінцевих точок для оцінки біологічної дії медичних виробів.....	35
5.3 Випробування біологічної дії медичних виробів.....	37
5.4 Інтерпретація даних оцінки біологічної дії медичних виробів та загальна оцінка біологічного ризику.....	43
Контрольні запитання.....	43
Самостійна робота.....	44
Список рекомендованих джерел.....	45

ВСТУП

У цьому виданні наведені основні поняття про біоматеріали та основні положення оцінки біологічної дії медичних виробів. Укладачі вважають, що цей матеріал є основним при медико-біологічних дослідженнях біоматеріалів. З огляду на актуальність розбудови вітчизняної галузі біотехнологій, розвиток біотехнологічної сфери є пріоритетом державної політики більшості країн світу. Отже, одним із першочергових завдань в Україні є стимулювання наукових досліджень у галузі біотехнології.

Дисципліна спрямована на формування у студентів знань та основ біомедичного матеріалознавства з урахуванням комплексного підходу при класифікації медичних виробів, застосуванні менеджменту ризику для оцінки біологічної дії біоматеріалів, випробуванні біологічної дії медичних виробів для подальшої інтерпретації даних оцінки біологічної дії медичних виробів та загальної оцінки біологічного ризику.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 1

СУЧАСНЕ БІОМАТЕРІАЛОЗНАВСТВО ЯК ПЕРСПЕКТИВНА ГАЛУЗЬ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ В УКРАЇНІ

План

1.1 Досягнення й актуальні завдання біоматеріалознавства.

1.2 Стратегічні напрями розвитку вітчизняного біомедичного матеріалознавства та шляхи їх розвитку.

1.1 Досягнення й актуальні завдання біоматеріалознавства

План відновлення науки та освіти в Україні передбачає не лише подолання проблем руйнування науково-освітньої інфраструктури внаслідок воєнних дій, а й модернізацію цих галузей відповідно до сучасних міжнародних стандартів, повноправну інтеграцію до Європейського дослідницького простору, підвищення інституційної спроможності закладів вищої освіти щодо здійснення наукових досліджень світового рівня, спрямування розвитку науки на створення інновацій та технологій у пріоритетних для держави напрямках. До таких пріоритетних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок, визначених Кабінетом Міністрів України, внесено фундаментальні проблеми наук про життя та розвиток біотехнологій.

З огляду на актуальність розбудови вітчизняної галузі біотехнологій, особливості та перспективи цього процесу знайшли достатньо широке висвітлення в наукових публікаціях. Розвиток біотехнологічної сфери є пріоритетом державної політики більшості країн світу. Тож одним із першочергових завдань в Україні є стимулювання наукових досліджень у галузі біотехнології. У цьому виданні виконано бібліометричний та патентний аналіз стану вітчизняних наукових досліджень із біотехнологій у 2000–2019 рр., публікаційної активності та перспектив комерціалізації результатів. Особлива увага приділяється біомедичній інженерії як стратегічному та

високотехнологічному напрямку сучасних біотехнологій. Саме з її недостатнім розвитком в Україні дослідники пов'язують відсутність у державі власного виробництва вакцин, біосимілярів, сучасних діагностичних засобів, а важливим чинником розв'язання цієї проблеми визначено розвиток медико-біологічних досліджень та трансфер таких технологій із подальшою реалізацією у виробничих процесах.

Ще за довоєнними прогнозами ринок медичної техніки та біоматеріалів в Україні оцінювався у понад 800 млн доларів і мав тенденцію до стійкого зростання. Натомість роль біомедичної інженерії в нашій державі зростає в контексті подолання наслідків воєнних дій та відновлення повноцінної функціональності громадян, обмеженої внаслідок отриманих травм. Зокрема, особливої актуальності набуває біонічне протезування, що є результатом найсучасніших біотехнологій. Наприклад, цьогоріч у Львові виконано перше в Україні біонічне протезування, і цей напрямок потужно розвивається. Відтак, В. Б. Максименко та В. П. Яценко розглядають розвиток цієї галузі в Україні як інструмент економічного зростання та якісної модернізації системи охорони здоров'я та медичного виробництва. При цьому учені наголошують, що одним із ключових обмежувальних чинників широкого запровадження прогресивних медичних технологій є недостатня кількість біомедичних інженерів.

Огляд зарубіжного досвіду розвитку галузі біотехнологій показує, що одним із пріоритетних напрямів наукових досліджень є біомедична інженерія. При цьому за обсягами інвестицій та значенням для розв'язання глобальних проблем, зокрема в Європі, з нею може позмагатися лише біоекономіка, дослідження якої спрямовані на вирішення глобальних проблем продовольчої безпеки, створення технологій відновлюваної сировини, збереження біологічного розмаїття, захисту клімату та навколишнього середовища. Ці тренди характерні й для України, оскільки саме біотехнології у галузі сільського господарства, що є основою для розвитку біоекономіки, мають державну підтримку та потенційно достатньо швидко можуть комерціалізуватися.

Натомість у провідних міжнародних наукометричних базах найбільшою є питома вага наукових публікацій вітчизняних учених з біоматеріалознавства, яка становить близько 0,3 % загальносвітового обсягу таких досліджень. Щоправда, обсяг патентування вітчизняних розробок перебуває на рівні 0,05 %, тоді як частка Китаю, США та країн ЄС становлять 33,1 %, 24,9 % та 18,1 % відповідно. Окрім цього, є прогнозована тенденція до зростання в Україні кількості наукових досліджень з біомедичної інженерії загалом та біоматеріалів зокрема. Таким чином, одним зі стратегічно важливих сегментів вітчизняної біомедичної інженерії є біоматеріалознавство, що забезпечує розроблення та створення новітніх матеріалів для відновлення функціональності різноманітних систем організму. Чинником цього, на думку академіка С. О. Фірстова, є велика потреба в операціях кісткової пластики, проведення яких ще в довоєнний період щорічно обсягом близько 5 тис. задовольняло попит менше, ніж на 15 %. Отже потреба в таких матеріалах у сучасних умовах суттєво зростає.

1.2 Стратегічні напрями розвитку вітчизняного біомедичного матеріалознавства та шляхи їх розвитку

Аналіз наукових звітів, оприлюднених у Національному депозитарії академічних текстів, дає можливість зробити висновок, що основна частка фундаментальних та прикладних наукових досліджень означеної проблематики виконується в установах Національної академії наук України. Зокрема, вагомий внесок у розвиток сучасного біоматеріалознавства роблять науковці Інституту проблем матеріалознавства імені І. М. Францевича НАН України. Вони досліджують структуру та властивості широкого спектру нових композиційних наноматеріалів медичного призначення з біологічною та механічною сумісністю (біокераміку, модифіковану магнетитом, міддю, кремнієм, сріблом, гідроксиапатити для прискорення лікування дефектів кісткової тканини, вуглецеві біоматеріали для виготовлення кровоспинних матеріалів, ентеросорбенти). В Інституті створено нові сплави титану, біоактивну кераміку з регульованими властивостями, біоситали з кристалічною структурою апатита

та вітлокіта, біоінертну кераміку з фазовою стабільністю до процесу старіння у вологих середовищах для розроблення двокомпонентної головки ендопротезу тазостегнового суглобу нового покоління. Отримано кальцій-фосфатні біосумісні матеріали з властивостями тривалого функціонування у фізіологічному середовищі, які є перспективними для відновлення кісткової тканини, а також вуглеволокнисті наноструктурні як основа створення матеріалів для виведення токсичних речовин з організму. Розроблено технологію виготовлення 3D-друком імплантатів з біоактивної кераміки для відновлення кісткової тканини та функцій кісток після поранень (пластини для остеосинтезу, кортикальні гвинти), методики створення імплантатів, які складаються з біосумісної основи (біоактивна кераміка) та аутоклітин пацієнта. Синтезовано порошки з біоактивної кераміки з остеоіндуктивними та антибактеріальними властивостями для покриттів титанових імплантатів. Отримано та досліджено біосумісні матеріали з остеоіндуктивними властивостями, їхні композиції для реконструктивно-відновлювальної хірургії (відновлення кісткової тканини та функцій травмованих кісток). Запропоновано технології виготовлення наноструктурованої та двофазної біоактивної кераміки з антибактеріальними властивостями для покриттів імплантів з нових сплавів титану. Одержано біоактивну кераміку як основу для створення гібридних імплантатів (кальцій-фосфатна кераміка – аутоклітини реципієнта) для регенеративної медицини. Синтезовано нові біосумісні матеріали на основі сплавів титану й кальцій-фосфатної кераміки з покращеними фізико-механічними (щодо навантажень) та остеоіндуктивними (щодо сорбування поверхні лікарських препаратів) властивостями. Досліджено властивості кальцій-фосфатних біоматеріалів, отриманих методом мікрохвильового спікання, для використання в ортопедії та травматології.

В Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України розробляються багатофункціональні біосумісні наноконтейнери та наноносії для доставки, діагностики і лікування, методи іммобілізації органічної речовини на поверхні наночастинок.

Синтезовано стійкі біосумісні гідрозолі. Науковці Інституту електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України розробляють методи отримання та технології нанесення композиційних покриттів на основі сплавів і сполук з аморфною та нанокристалічною структурою, що мають високу зносо- та корозійну стійкість, міцність, оптимальне поглинання нейтронного випромінювання, покращені біомедичні характеристики. Створено технології мікроплазмового напилення біосумісних покриттів з керованою структурою для імплантатів (титан-біокераміка, цирконій-біокераміка). Розробляються нанокompatитні полімери біоматеріалів з противірусною та антимікробною дією та технології синтезу з них шляхом 3D-друку виробів медичного призначення.

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України розроблено методи одержання біотехнологічних раневих покриттів. Із використанням методу іммобілізації біологічного матеріалу створено нові електрохімічні ферментні біосенсори. Фахівці Інституту біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка розробляють методи синтезу термочутливих мікро- та наногелів та нанокompatитів (фізично зшитих гідрогелів на основі лапоніту та акрилової кислоти з підвищеною механічною міцністю), біонанокompatитного матеріалу малої токсичності на основі клітин лактобактерій, отримано наноматеріали біомедичного призначення на основі гідрогелевих і біомінеральних колоїдних структур.

В Інституті хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України розробляються композитні системи на основі органічних і неорганічних сполук з регульованими властивостями для використання в біомедицині (адсорбенти, каталізатори, наповнювачі, носії лікарських речовин тощо). Створюються біонанокompatити з використанням супрамолекулярних структур на основі біополімерів та лікарських речовин, нанокompatити на основі кремнеземів та полімерів, що є нетоксичними та не спричиняють вираженої місцевої запальної реакції. В Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України розроблено методику вирощування клітин на біоактивній кераміці,

отримано імплантати нового покоління на основі синтетичних аналогів кісткової тканини та стовбурових клітин для відновлення ушкоджених кісткових тканин.

Ученими Інституту надтвердих матеріалів імені В. М. Бакуля Національної академії наук України створюються новітні біосумісні матеріали для антибактеріальних поверхонь імплантів кісткових тканин із кальцій-фосфатної кераміки, модифікованої наносріблом. Розробляються технології оброблення поверхонь медичних імплантів ендопротезів. Науковцями Інституту металофізики імені Г. В. Курдюмова НАН України розроблено технології створення нових аморфних та наноструктурних високоміцних сплавів для використання в медицині, отримано сплави та нанопокриття з високою твердістю та зносостійкістю на основі нікель-хрому.

У Фізико-технічному інституті низьких температур імені Б. І. Веркіна отримано та досліджено наногібриди біологічних молекул з 2D-матеріалами (гібриди графену та оксиду графену з урацилом та його галогенпохідними, полінуклеотидами, цитозином, катіонним порфірином).

В Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України створюються на основі біосумісних полімерів і речовин біологічного походження нові гібридні матеріали (композити поліаніліну з наночастками полістиролу, кополімеру аніліну з амінотерефталевою кислотою та галуазитними нанотрубками) і досліджуються їхні функціональні властивості, на основі яких можуть створюватися біосенсори, чутливі на зміну температури: аміак, важкі метали. Розробляються методи отримання нанокомпозитів електропровідних полімерів (поліанілін, поліпірол, полі(3-метилтіофен), полі-3, 4-етилендіокситіофен) з оксидами металів і вуглецевими нанотрубками та досліджується їхня взаємодія з біологічно активними сполуками.

В Інституті загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського НАН України синтезовано неорганічні й органонеорганічні наноматеріали для медикобіологічного використання.

Дослідниками Інституту фізики НАН України створюються біоматеріали нового покоління (2D-матеріалів) для розробки на їхній основі біосенсорів, зокрема реєстрації спектрів від компонентів клітин; на основі експериментального дослідження властивостей радіаційно-зшитих гідрогелів розроблено технологію виробництва з цих біосумісних матеріалів медичного перев'язувального матеріалу.

В Інституті прикладної фізики НАН України розробляються новітні біоматеріали на основі біополімерів для регенерації кісткової та нервової тканин, шкіри. Отримано матеріали на основі хітозану й інших органічних речовин для зупинки внутрішніх кровотеч, запобігання спайкам при хірургічному втручанні. Запропоновано технології оброблення поверхні матеріалів для модифікації їхніх властивостей фізичними методами (фемтосекундний лазер, високоенергетичні протони). Досліджуються механізми впливу радіаційних факторів на біоматеріали та можливості їхнього використання для стерилізації.

В Інституті фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України розроблено технологію виробництва гібридних медичних імплантатів на основі нанокераміки з наноструктурованими біосумісними покриттями на титанових підкладках, що мають антибактеріальні властивості та забезпечують зв'язок між кістковою тканиною організму та поверхнею імплантат під навантаженням.

Науковці Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України розробляють методи одержання функціональних полімерних композитів з регульованою структурою на основі полісахаридів та нанонаповнювачів різної природи. Отримано нові біологічно активні полімери з регульованими антисептичними та прорегенераторними властивостями, що використовуються для відновлення кісткової тканини в стоматології.

В Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України розроблено технологію одержання композитних покриттів для адсорбентів медичного призначення, що підвищує

біосумісність гемосорбенту з кров'ю при лікуванні інтоксикацій; запропоновано способи визначення впливу біосумісних матеріалів на основі фосфатів кальцію на активність клітин. Зауважимо, що за результатами переважної більшості з цих досліджень отримано патенти на винаходи технологій отримання новітніх біоматеріалів та методик оцінки їхньої якості, здійснено доклінічні випробування, а значну частину упроваджено в медико-біологічну практику. Вони стали основою реалізації Державної програми «Матеріали для медицини і медичної техніки та технології їх отримання і використання» (започаткована в 2018 році), спрямованої на створення та запровадження сучасних технологій виготовлення імплантів, отримання новітніх біосумісних матеріалів та медичного інструментарію, біомаркерів та біоіндукторів, ендо- та екзопротезів. За цією програмою в установах НАН України вже розроблено та впроваджено новітні біоматеріали для виробництва імплантів нового покоління на основі титанових сплавів і біоактивної кераміки, збагаченої кремнієм, що є основою для самовідновлення хрящової тканини (Інститут металофізики імені Г. В. Курдюмова, Інститут механіки імені С. П. Тимошенка), технології нанесення на імпланти біосумісних покриттів (Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона), унікальні технології світового рівня тривимірного друку персоніфікованих імплантів кісток, що враховують індивідуальні потреби пацієнтів (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького).

Академічна наука оперативно відреагувала на потреби біомедицини в умовах воєнного часу. Зокрема, вже 22 березня 2022 року Президія Національної академії наук України ініціювала започаткування Цільової програми наукових досліджень на 2022–2026 роки «Створення біоматеріалів та наукових основ їх застосування в реконструктивно-відновлювальній медицині». Створено та затверджено Концепцію цієї програми, а також наукову раду, до компетенції якої входить організація конкурсу інноваційних проєктів та їхня експертиза.

Головним завданням наукового біоматеріалознавства визначено розроблення біоматеріалів нового покоління (матеріали для контакту з тілом людини, медичні пристрої, біосенсори, імплантати, каркаси для тканинної інженерії, системи доставки ліків тощо. Уже в четвертому кварталі 2022 року заплановано розпочати щорічне обговорення результатів виконання Програми, зокрема щодо створення та застосування біоматеріалів у реконструктивно-відновлювальній медицині, пошуку механізмів організації клінічних випробувань та виробництва біомедичної продукції. Одним із рушіїв розвитку галузі біомедичної інженерії в Україні є університетська освіта, роль якої актуалізується в умовах євроінтеграції та входження до єдиного європейського науково-освітнього простору. Лише мінімальна потреба держави у таких фахівцях становить близько 17 тисяч із перспективою збільшення до 35 тисяч. Тенденційним є й зростання значимості університетських наукових досліджень з біомедичної інженерії, що відповідає сучасним європейським трендам. Адже саме ця галузь є одним із пріоритетних напрямів наукових розвідок європейських університетів, науковці яких досліджують технології синтезу та використання в медико-біологічній практиці новітніх біоматеріалів, процеси утворення органічних тканин на біоматеріалах та способи оцінки їхньої якості, використання спектроскопічних методів дослідження біомедичного потенціалу біоматеріалу з метою усунення необхідності тестування на тваринах тощо.

Потужна науково-педагогічна школа біомедичної інженерії імені М. М. Амосова сформувалася та функціонує в Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», що історично став першим осередком розбудови цього напрямку вищої професійної освіти. Її представники зробили вагомий внесок і в розвиток біоматеріалознавства. Виконуються фундаментальні дослідження хіміко-технологічних процесів створення нових біологічно-активних речовин, матеріалів та композитів. Розробляються сенсори для детектування хімічних та біомолекулярних сполук, зокрема водних розчинів органічного та неорганічного походження тощо.

У Київському національному університеті імені Тараса Шевченка досліджуються гібридні наносистеми на основі smart-полімерів для біомедичного застосування, гідрогелеві біоматеріали для терапії, наногібридні функціональні композити на полімерних матрицях, що мають властивості реагувати на зовнішні впливи. Розроблено методику синтезу гібридних наносистем у розгалуженій водорозчинній полімерній матриці для флуоресцентної діагностики (візуалізації) пухлин, фотодинамічної протипухлинної терапії, дизайн новітніх мультифункціональних полімерів і нанокомпозитів для створення міцелярних систем керованого доставлення ліків. Фахівці Національного авіаційного університету розробляють технології оцінювання та підвищення якості біомедичних об'єктів різної природи.

У Національному університеті «Львівська політехніка» розроблено технології отримання нанокомпозитних полімерних систем на основі структурованих біосумісних полімерів методами полімеризаційного наповнення та структурування полімерних матриць наповнених нанокомпозитів. Створено нові біологічно активні рідкі мінерал-полімерні композити для регенеративної пластики кісткової тканини на основі природно-синтетичної полімерної матриці, що мають властивості заповнювати значні кісткові дефекти.

Науковці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна розробляють біосумісні імплантати кісткової тканини та шкіри, методи насичення (імпрегнації) імплантатів фотосенсибілізаторами з антибіотичними властивостями та активізації процесів регенерації електромагнітним випромінюванням оптичного діапазону. Синтезовано високодисперсні порошкові форми фосфату кальцію, що є основою отримання композитних керамічних імплантатів твердих тканин для проведення лікування онкологічних захворювань.

У Національному технічному університеті «Харківський політехнічний інститут» досліджуються біоактивні склокомпозиційні кальцій-силікофосфатні матеріали та покриття для кісткових ендопротезів. Розроблено нові методи

синтезу біоактивних склокристалічних матеріалів з високою міцністю в умовах статичних і динамічних навантажень, скороченими термінами резорбції та зрощування з органічною кістковою тканиною; методику прискорення біоінтеграції шарових систем поверхні імплантату з живими тканинами шляхом переведення оксидних шарів в електретний стан.

У Харківському університеті міського господарства ім. О. М. Бекетова створена наукова школа «Інноваційні біосумісні матеріали для кісткового ендопротезування», представники якої впродовж 20 років займаються розробкою та впровадженням біоактивних матеріалів та покриттів для відновлення кісткової тканини. У тісній співпраці з ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» АМНУ та Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харківським медичним університетом та Харківським казенним експериментальним протезно-ортопедичним підприємством розроблено та впроваджено в клінічну практику біосумісні імплантати для заповнення кісткових дефектів та для створення біоінженерної конструкції зі стовбуровими клітинами. Іноваційність розробок підтверджена перемогою проекту «Біокерамічні скаффолди для тканинної інженерії кістки» у конкурсі стартап-проектів у номінації «Краще технологічне рішення» XII Міжнародного Фестивалю інноваційних проектів «Sikorsky Challenge 2023» у секції «Біомедична інженерія та здоров'я людини».

В Українському державному хіміко-технологічному університеті розроблено та досліджено біоактивні кальцій-фосфатні покриття на сплавах титану та магнію з біоактивними та біорезистивними властивостями для виготовлення імплантатів кістки; методи контролю процесів розчинення та біорезорбції біоактивних покриттів.

Дослідження з біоматеріалознавства здійснюються й у Національному університеті «Кієво-Могилянська академія», де розроблено способи одержання та синтезовано нанокompозити на основі пірогенного діоксиду силіцію з іммобілізованими на його поверхні антибактеріальними агентами. Використання таких біоматеріалів із антиадгезивними й антимікробними

властивостями сприяє прискоренню лікування ускладнених запальних процесів. Науковцями Запорізького національного технічного університету розроблено новітні біорозчинні матеріали (сплави на основі магнію) для фіксаторів переломів з позитивним впливом на регенерацію кісткової тканини та відсутністю токсичної дії на органічні тканини продуктів біокорозії матеріалу імпланта.

У Сумському державному університеті розроблено методики синтезу наноструктурованих апатит-біополімерних композитних матеріалів та покриттів для медицини та отримано біоматеріал на основі фосфорельованого хітозану. Ці результати впроваджені в освітній програмі, зокрема, використання при розробленні лабораторних робіт для магістрів біомедичної інженерії.

На окрему увагу заслуговує й такий аспект університетської науки, як залучення студентів бакалаврату і магістратури до проведення теоретичних та експериментальних досліджень, підготовки доповідей та публікацій за їхніми результатами, участі в наукових форумах.

Важливу роль у розвитку сучасної вітчизняної біомедичної інженерії як галузі науки й університетської освіти, популяризації її результатів та залученні до наукових досліджень майбутніх фахівців відіграє фаховий науково-практичний журнал «Біомедична інженерія і технології», започаткований у 2018 році зусиллями провідних фахівців Національної медичної академії імені О. Богомольця та НТУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». У його семи випусках (2018–2022) опубліковано понад 100 наукових статей з актуальних проблем створення та використання медичної техніки, біоматеріалів, новітніх біомедичних технологій. Примітно, що співавторами 55 публікацій є студенти, переважна більшість яких (понад 90 %) навчаються в Київському політехнічному інституті імені Ігоря Сікорського.

Суттєвим вкладом у розвиток біомедичної інженерії є підготовка висококваліфікованих фахівців у Харківському університеті міського господарства ім. О. М. Бекетова за спеціальністю 161 – Хімічна технологія та

інженерія (вибірковий блок «Біоматеріали»). Саме ґрунтовна інженерна підготовка та практична робота здобувачів у научних установах та підприємствах медичної галузі дає можливість створити інноваційні матеріали біомедичного призначення для потреб оборонпрому держави з метою збереження здоров'я нації.

Контрольні запитання

1. Проаналізувати основні проблеми та завдання біоматеріалознавства.
2. Проаналізувати стратегічні напрями розвитку вітчизняного біомедичного матеріалознавства та шляхи їх розвитку.
3. Визначити роль державної політики у напрямі «Матеріали для медицини і медичної техніки та технології їх отримання і використання».
4. Визначити основні напрями наукової та освітньої діяльності у галузі біоматеріалознавства.
5. Проаналізувати основні досягнення флагманів освіти та науки України у галузі матеріалознавства.

Самостійна робота

1. Навести стратегічні напрями розвитку біоматеріалознавства в Україні.
2. Проаналізувати роль ХНУМГ ім. О. М. Бекетова в освітній та науковій діяльності за напрямом «Біоматеріалознавство».
3. Визначити проблематику та навести рішення щодо створення інноваційних біоматеріалів для кісткового ендопротезування в умовах критичних ситуацій військових конфліктів, стихійних лих та післявоєнної відбудови.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 2

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ У СФЕРІ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ

План

2.1 Термінологія в галузі медичного матеріалознавства.

2.2 Показники біологічної відповіді для біосумісних матеріалів.

2.1 Термінологія в галузі медичного матеріалознавства

У стандарті ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process, IDT застосовано терміни, наведені нижче з відповідними визначеннями.

ISO та IEC підтримують термінологічну базу даних, що використовується з метою стандартизації за наступними адресами:

– електропедія IEC: доступна за адресою: <http://www.electropedia.org/>;

– платформа онлайн-перегляду ISO, доступна за адресою: <http://www.iso.org/obp>

Біосумісність (biocompatibility): здатність біоматеріалу (БМ) виконувати свої функції у конкретному застосуванні за належної відповіді організму.

Біологічний ризик (Biological risk): поєднання ймовірності шкоди здоров'ю, що відбувається внаслідок негативних реакцій, пов'язаних із взаємодією організму людини з БМ та ступенем тяжкості цієї шкоди.

Біологічна безпека (biological safety): відсутність неприйняттого біологічного ризику у контексті призначеного застосування.

Хімічний компонент (chemical constituent): будь-яка синтетична або природна речовина, яку застосовують у процесі виготовлення матеріалу, включаючи основний матеріал або матеріали, добавки (антиоксиданти, УФ-стабілізатори, кольорові добавки, барвники тощо) і допоміжні речовини (розчинники, мастила, антиспінювачі тощо).

Набір даних (data set): Інформація, наприклад фізична та/або хімічна характеристика, відомості про токсичність тощо, отримана з різноманітних джерел і необхідна для застосування БМ.

2.2 Показники біологічної відповіді для біосумісних матеріалів

Медичний виріб прямого контакту: БМ або компонент БМ, що входить у фізичний контакт з організмом людини.

Медичний виріб, який приєднується ззовні (externally communicating medical device): БМ або компонент БМ, який частково або повністю розміщений поза організмом, але має прямий або опосередкований контакт з його фізіологічними рідинами та/або тканинами.

Кінцевий продукт (final product): БМ або компонент БМ, щодо якого було застосовано всі виробничі процеси, зокрема упакування і стерилізацію.

Геометричні параметри, конфігурація виробу (geometry, device configuration): форма, розміри та відносне розташування компонентів БМ.

Імплантат (implant): БМ, який призначений для введення в організм людини повністю або для заміни епітеліальної поверхні чи поверхні ока при хірургічному втручанні та який повинен залишатися на місці імплантації.

Медичний виріб опосередкованого контакту (indirect contact): БМ або компонент БМ, через які проходять рідина або газ до свого контакту з організмом людини (у цьому випадку БМ або компонент БМ самі не контактують фізично з організмом людини).

Матеріал (material): синтетичний або природний полімер, метал або сплав, кераміка або композит, включаючи нежиттєздатну біологічну тканину, що застосовується як БМ або будь-яка його частина.

Характеристика матеріалу (material characterization): широкий та загальний процес збору наявних відомостей про хімічний склад, структуру та інші властивості матеріалу, а також отримання нових даних, що сприяють оцінці цих властивостей.

Медичний виріб: будь-який інструмент, установка, пристосування, апарат, пристрій, імплантат, реагент *in vitro*, програмне забезпечення, матеріал. Однак для однозначного дотримання вимог цього стандарту рекомендується використовувати лише вказаний у цьому виданні аналогічний або сполучений виріб, призначений виробником для застосування самостійно або в комбінації для наступних цілей:

- 1) діагностики, профілактики, спостереження, лікування чи полегшення хвороби;
- 2) діагностики, спостереження, лікування, полегшення чи компенсації травми;
- 3) дослідження, заміни, зміни або підтримки анатомії або фізіологічного процесу;
- 4) підтримання життєздатності;
- 5) контрацепції;
- 6) дезінфекції БМ;
- 7) надання інформації шляхом оцінки *in vitro* зразків, одержаних з організму людини.

При цьому БМ не є фармакологічним, імунологічним або метаболічним засобом для основного застосування в організмі або на поверхні тіла людини, але може бути доповненим такими засобами для своєї призначеної функції. До БМ відносять стоматологічні вироби.

Вироби, які відносять до БМ в окремих випадках:

- 1) дезінфікуючі засоби;
- 2) допоміжні пристрої для інвалідів та осіб з фізичними вадами;
- 3) БМ, що включають тканини тваринного та/або людського походження;
- 4) БМ для запліднення *in vitro* та методик допоміжної репродукції.

Наноматеріал (nanomaterial): твердий або рідкий матеріал, що повністю або частково складається зі структурних елементів, розміри яких хоча б за

одним розміром перебувають на нанодіпазоні (ISO/TR 10993-22:2017, стаття 3.7).

Медичний виріб, що не контактує (non-contacting): БМ або компонент БМ, не має прямого та/або опосередкованого контакту з тканинами організму.

Інформація про фізичні та хімічні параметри (physical and chemical information): відомості про рецептуру та процеси виробництва, геометричні та фізичні властивості БМ, а також характер контакту з організмом та клінічне застосування БМ, які використовують для визначення необхідності будь-якого додаткового дослідження біологічних або фізико-хімічних властивостей БМ.

Аналіз ризику (risk analysis): систематичне використання наявної інформації виявлення небезпек та визначення ризику (ISO 14971:2007, стаття 2.17).

Оцінка ризику: повний процес аналізу ризику та оцінювання ризику (ISO 14971:2007, стаття 2.18).

Оцінювання ризику (risk evaluation): процес порівняння вже визначеного ризику зі встановленими критеріями ризику визначення допустимості ризику (ISO 14971:2007, стаття 2.21).

Менеджмент ризику (risk management): систематичне застосування політики, процедур та практичних методів менеджменту для вирішення завдань аналізу, оцінювання, управління та моніторингу ризику (ISO 14971:2007, стаття 2.22).

Токсичний медичний виріб (toxic): БМ, здатний викликати негативну біологічну відповідь.

Токсикологічна небезпека; небезпека токсичної дії (toxicological hazard): потенціальне виникнення негативної біологічної реакції на хімічну речовину або матеріал, враховуючи характер реакції та дозу, необхідну для її отримання.

Токсикологічний ризик; ризик токсичної дії (toxicological risk): імовірність виникнення певного ступеня небажаної реакції, що відбувається у відповідь на певний рівень дії.

Токсикологічний поріг; поріг токсичної дії (toxicological threshold): граничне значення, таке як значення толерантної дози (ТД), переносимого впливу (ПВ), допустимої межі (ДМ) або рівня порога токсичної небезпеки (ПТН), нижче якого несприятлива дія для кінцевих точок не очікується.

Медичний виріб короткострокового контакту (transitory contact): БМ або компонент БМ, що має тривалість впливу на тканини організму людини не більше 1 хв.

Контрольні запитання

1. Визначити показники біологічної відповіді для БМ.
2. Конкретизувати стандарти для застосування наноматеріалів, оцінки ризику та менеджменту ризику для медичних виробів.

Самостійна робота

1. Дослідити застосування термінологічної бази даних SO та IEC у галузі біомедичного матеріалознавства. Визначити системний підхід до оцінки біологічної дії в рамках процесу менеджменту ризику.
2. Проаналізувати стандарти ISO 10993 за пунктами 1–20 та ISO 14971:2007.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 3

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ОЦІНКИ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ

План

- 3.1 Застосування менеджменту ризику для оцінки біологічної дії біоматеріалів.
- 3.2 Аналіз видів біологічної небезпеки для біоматеріалів.
- 3.3 Оцінка біологічної дії БМ виробником.

3.1 Застосування менеджменту ризику для оцінки біологічної дії біоматеріалів

Для оцінки біологічної дії БМ, призначеного для застосування в організмі людини, слід застосовувати системний підхід у рамках процесу менеджменту ризику, що відповідає ISO 14971:2007. Процес менеджменту ризику включає ідентифікацію біологічних небезпек, розрахунок вмісту біологічних ризиків та визначення їх прийнятності.

Планування, проведення і документування оцінок біологічної дії БМ повинен виконувати кваліфікований персонал.

У процесі менеджменту ризику слід визначити аспекти оцінки біологічної дії, вимоги до конкретних технічних компетенцій і спеціалізацій співробітників, відповідальних за оцінку біологічної дії.

Оцінка біологічної дії БМ повинна включати документально обґрунтоване рішення за результатами оцінок переваг/недоліків і значущості таких умов:

- 1) конфігурації БМ (наприклад, розмір, форма, властивості поверхні) і перелік матеріалів для виготовлення БМ (якісного) і, за необхідності, пропорції та кількості (маси) кожного матеріалу в БМ (кількісного);
- 2) фізичні та хімічні характеристики матеріалів, що застосовуються для виготовлення БМ, та їх хімічного складу;
- 3) дані про клінічне застосування або вплив на людину;
- 4) дані з токсикології або біологічної безпеки досліджуваного БМ та його компонентів, розпаду продуктів і метаболітів;
- 5) процедури випробувань.

При оцінці біологічної дії БМ вивчають доклінічний і клінічний досвід застосування БМ та результати практичних досліджень. При цьому, якщо встановлена екологічна безпека в конкретному застосуванні та фізичній формі, рівноцінному застосуванню та формі досліджуваного БМ, то допускається не

проводити дослідження. Інформація, рекомендована до застосування для демонстрації еквівалентності БМ: допускається непроведення дослідження за наявності достатньої інформації для проведення оцінки ризику матеріалу.

При виборі матеріалів для виготовлення БМ повинно бути враховано відповідність їх характеристик хімічним, токсикологічним, фізичним, електричним, морфологічним і механічним властивостям БМ.

Для оцінки біологічної дії розглядають:

- 1) вихідні матеріали (тобто всі матеріали прямого й опосередкованого контакту);
- 2) технологічні добавки, виробничі добавки та остаточні речовини (див. ISO 10993-7);
- 3) матеріали пакування прямого або опосередкованого контакту з БМ, які можуть бути перенесені хімічні речовини на БМ і потім опосередковано на пацієнта або медичний персонал;
- 4) вилуговувані речовини (див. ISO 10993-17 та ISO 10993-18);
- 5) продукти деградації (загальні вимоги, встановлені в ISO 10993-9, див. ISO 10993-13, ISO 10993-14 та ISO 10993-15 щодо розкладання продуктів із полімерів, кераміки та металу відповідно);
- 6) інші компоненти та їх взаємодія в кінцевому продукті;
- 7) функціонування та характеристики кінцевого продукту;
- 8) фізичні характеристики кінцевого продукту, включаючи пористість, розмір частинок, форму й морфологічні властивості поверхні.

Перед проведенням випробувань виконують аналіз інформації про хімічні компоненти БМ й хімічні характеристики матеріалу, включаючи хімічні властивості (ISO 10993-18). На основі інформації про хімічні характеристики з відповідними токсикологічними порогоми приймаються рішення про необхідність проведення подальших досліджень (ISO 10993-17 та ISO 10993-18).

Для оцінки біосумісності БМ виконують аналіз інформації про фізичні параметри БМ (ISO/TR 10993-19).

Потрібно враховувати, що при оцінці біологічної дії БМ, що містить або синтезовані з наноматеріалів, можуть виникнути труднощі за рахунок їх потенційно унікальних властивостей (ISO/TR 10993-22).

При аналізі ризику треба провести оцінку місцевого та загального екологічного впливу БМ.

Оцінку біологічної дії починають з класифікації БМ.

Для вибору належних методів дослідження БМ потрібно виконати аналіз доступної інформації. Здатність, з якою треба виконати оцінку біологічної дії БМ, як правило, залежить від характеру, ступеня, тривалості і частоти контактів, а також відомих ризиків, пов'язаних із властивостями БМ або матеріалом. За наявності інформації, достатньої для проведення оцінки ризику матеріалу, допускається не проводити дослідження. Наприклад, дослідження біологічної дії БМ не проводять, якщо характеристика матеріалу (наприклад, фізична та хімічна) еквівалентна характеристикам оціненого раніше БМ або матеріалу зі встановленою безпекою (ISO 10993-18 та ISO/TR 10993-19).

При аналізі інформації потрібно враховувати хімічний склад матеріалів, умови дії, а також характер, ступінь, частоту і тривалість впливу БМ або його компонентів на організм.

3.2 Аналіз видів біологічної небезпеки для біоматеріалів

Для кожного матеріалу та БМ аналізують усі види біологічної небезпеки. Це не означає, що дослідження всіх видів біологічної небезпеки необхідні або вичерпні. Позитивні результати випробувань не є гарантією біологічної безпеки БМ.

Надалі, під час наступного клінічного застосування БМ, потрібно проводити ретельне спостереження за можливими неочікуваними і несприятливими реакціями або подіями в організмі людини.

Діапазон потенційних біологічних небезпек широкий і може включати в себе короточасні ефекти, такі як гостра токсичність, пошкодження шкіри, очей і слизових оболонок, гемоліз і тромбоутворення, а також довготривалі або специфічні ефекти, такі як субхронічні і хронічна токсична дія, сенсibiliзація, збудник алергії, генотоксичність, канцерогенність (туморогенність), а також вплив на репродуктивну функцію або розвиток плода, включаючи тератогенність.

Якщо потрібні дослідження, то випробування проводять методами *in vitro* або *in vivo*, ґрунтуючись на застосуванні БМ за призначенням.

Дослідження потрібно проводити методами *in vitro*, які стандартизовані і доступні, надійні і відтворювані порівняно з методами *in vivo* (ISO 10993-2). Якщо для первинної оцінки ризику потрібно провести дослідження методами *in vivo*, то до початку досліджень слід провести відповідний попередній аналіз інформації, обґрунтувати стратегії дослідження та вибір методики випробувань. Результати досліджень, достатні для незалежного аналізу, повинні бути оцінені компетентними фахівцями і зберігатися відповідно до встановлених вимог.

В окремих випадках, наприклад, для конкретних БМ або оцінки біологічних кінцевих точок, або при необхідності застосування нестандартизованого методу випробування, потрібно врахувати додаткові відомості для обґрунтування плану дослідження та інтерпретації результатів.

3.3 Оцінка біологічної дії біоматеріалу виробником

Оцінку біологічної дії БМ виробником проводять протягом всього терміну експлуатації БМ.

Оцінку біологічної дії багаторазових БМ проводять шляхом виготовлення максимальної кількості підтверджених циклів використання БМ.

Повторну оцінку біологічної дії матеріалів або БМ проводять при змінах:

- 1) джерела подання або будь-яких характеристик матеріалів, що використовуються у виробництві БМ;

- 2) складу, обробки, первинної упаковки або методу стерилізації БМ;
- 3) інструкції виробника, включаючи вимоги до збереження, наприклад, термін придатності, транспортування;
- 4) застосування за призначенням;
- 5) визнання того, що БМ під час застосування може характеризуватися небажаним впливом на людину.

При оцінці біологічної дії враховують результати доклінічних і клінічних досліджень, дані про клінічне застосування БМ або матеріалів.

Не вимагається проведення оцінки біологічної дії серійно випущених БМ, після досліджень, які були проведені раніше відповідно до попередньої версії цього стандарту. При цьому потрібно підтвердити вимоги відповідності нового БМ шляхом надання обґрунтування відсутності подальших випробувань.

Контрольні запитання

1. За якими критеріями проводять вибір матеріалів для виготовлення БМ?
2. Як проводиться оцінка біологічної дії БМ виробником?
3. Проаналізувати види біологічної небезпеки біоматеріалів.
4. У якому разі проводять повторну оцінку біологічної дії матеріалів?
5. Визначити системний підхід до оцінки біологічної дії в рамках процесу менеджменту ризику.

Самостійна робота

1. Скласти план оцінки біологічної дії БМ у процесі менеджменту ризику за ISO 14971:2007.
2. Визначити основні положення європейського стандарту і основних вимог Директив ЄС 93/42/ЄЕС Медичні пристрої, 90/385/ЄЕС Активні імплантовані медичні пристрої та 98/79/ЄС за ISO 14971:2007 Medical devices - Application of risk management to medical devices.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 4

КЛАСИФІКАЦІЯ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ

План

- 4.1 Загальні положення.
- 4.2 Класифікація медичних виробів за контактом з організмом людини.
- 4.3 Класифікація медичних виробів щодо тривалості контакту.

4.1 Загальні положення

Біосумісні матеріали (БМ) повинні бути класифіковані на категорії залежно від характеру та тривалості контакту з організмом людини. Класифікація БМ полегшує вибір відповідного набору даних за ISO 10993-1-2021.

Оцінку БМ, що не відноситься до однієї із встановлених категорій, проводять відповідно до загальних вимог, встановлених у цьому стандарті. Якщо БМ за характером та тривалістю контакту з організмом людини відноситься до кількох категорій, то проводять оцінку біологічної дії відповідно до вимог, встановлених для кожної категорії БМ.

БМ, які використовують як компонент, що імплантується, так і систему доставки, що використовується тільки під час хірургічної процедури для розміщення БМ, оцінюють окремо від системи доставки. Для оцінки біосумісності компонентів виробів із газовими компонентами опосередкованого контакту застосовують конкретні для цього виробу стандарти (ISO 18562).

4.2 Класифікація медичних виробів за контактом з організмом людини

Біосумісні матеріали, які не контактують з організмом людини

Не контактуючими є БМ або компоненти, які не мають прямого або опосередкованого контакту з організмом людини, для яких не встановлено вимог щодо біосумісності. При заходах, коли БМ не контактують, є діагностичне програмне забезпечення, вироби *in vitro* та пробірки для збору крові.

Біосумісні матеріали, що контактують зі шкірою та слизовими оболонками

До цієї категорії входять МБ, що контактують:

1) зі шкірою: БМ, які контактують лише з поверхнею неушкодженої шкіри: електроди, зовнішні протези, фіксуючі стрічки, компресійні пов'язки та монітори різних типів. Деякі БМ, які застосовуються як у стерильному, так і в нестерильному середовищі, включають компоненти, які можуть контактувати з незахищеними руками користувача, такі як робочі поверхні електронного обладнання (наприклад, комп'ютерні клавіатури, ручки або кнопки налаштування, сенсорні екрани, карти пам'яті, флеш-накопичувачі); гнізда для електронних моніторів або програмних пристроїв, згідно з ISO 10993-1-2021 можуть контактувати з неушкодженою шкірою (наприклад, електронні пристрої, такі як мобільні телефони, планшети); або компоненти, які можуть контактувати із захищеними руками користувача (наприклад, ручки катетерів).

Якщо виявлено, що ці компоненти виготовлені з матеріалів, які застосовуються для виготовлення продукції масового споживання зі схожим характером впливу, то подальша оцінка біологічної дії не потрібна;

2) зі слизовими оболонками: БМ, які контактують із непошкодженими слизовими оболонками: контактні лінзи, сечовивідні катетери, внутрішньовагінальні та внутрішньокишкові вироби (шлункові зонди, сигмоїдоскопи, колоноскопи, гастроскопи), ендотрахеальні зонди, бронхоскопи, окремі зубні протези та БМ для ортодонтії;

3) з пошкодженими або схильними до небезпеки пошкодження поверхнями шкіри та слизовими оболонками: БМ, які контактують з пошкодженими або схильними до небезпеки пошкодження шкіри та слизовими оболонками: пов'язки або лікувальні засоби та оклюзійні пов'язки на виразки, опіки, грануляційна тканина.

Біосумісні матеріали, що приєднуються ззовні

До цієї категорії відносять БМ, що контактують з такими ділянками організму людини:

1) із системою кровообігу, опосередкований контакт: БМ чи компоненти, які необов'язково безпосередньо контактують із кровообігом, але служать провідниками для доставки рідин до судинної системи: пристрої для введення розчинів, інфузійні магістралі, пристрої для переливання та введення крові;

2) із м'якими тканинами, кістковими тканинами, дентином:

– БМ, що контактують з м'якими тканинами, кісткою чи системою «канал-дентин»: лапароскопи, артроскопи, системи дренажу, пломбувальні матеріали та шкірні дужки;

– БМ чи компоненти, які необов'язково безпосередньо контактують із тканиною чи кісткою, але служать провідниками для доставки рідин у м'яку чи кісткову тканину: трубки, що застосовуються для зрошення, та компоненти БМ, що мають контакт з рідиною, яка також може контактувати із пацієнтом;

3) із циркулюючою кров'ю: БМ, що контактують із циркулюючою кров'ю: внутрішньосудинні катетери, тимчасові електроди кардіостимулятора, оксигенатори та приладдя до них, діалізатори, трубки та приладдя для діалізу, гемо- та імуносорбенти.

Імплантовані біосумісні матеріали

До цієї категорії відносять БМ, що контактують:

1) із м'якими та кістковими тканинами:

– БМ, які в основному контактують з кістковою тканиною: ортопедичні шпильки, пластинки, штучні зв'язки, кісткові протези, кісткові цемента, внутрішньокісткові пристрої;

- БМ, що в основному контактують із м'якими тканинами та міжтканинною рідиною: кардіостимулятори, БМ для введення лікарських засобів, нейром'язові датчики та стимулятори, штучні сухожилля, імплантати грудної залози, протези гортані.

2) із кров'ю: БМ, які в основному контактують з циркулюючою кров'ю в серцево-судинній системі: електроди кардіостимулятора, штучні артеріо- та венозні фістули, серцеві клапани, трансплантати судин, внутрішні катетери для введення ліків у кровоносне русло, стимулятори шлуночка серця. Більшість тканин містять циркулюючу кров, проте до цієї категорії не включають імплантовані БМ на тлі тимчасової кровотечі (наприклад, при герніопластиці).

4.3 Класифікація медичних виробів щодо тривалості контакту

Категорії БМ щодо тривалості контакту – БМ поділяють на такі категорії залежно від тривалості контакту:

а) категорія А – БМ короткострокового контакту – загальна тривалість одноразового, багаторазового чи безперервного впливу яких становить трохи більше 24 год;

б) категорія В – БМ тривалого контакту – загальна тривалість одноразового, багаторазового або безперервного впливу яких перевищує 24 год, але не більше 30 діб;

с) категорія С – БМ довготривалого контакту – загальна тривалість одноразової, багаторазової або повторюваної дії, яка перевищує 30 діб.

БМ короткострокового контакту

Деякі БМ короткострокового контакту (категорія А) мають дуже коротку тривалість впливу на організм людини (наприклад, скальпелі, ін'єкційні голки, капілярні трубки, які застосовуються не більше 1 хв). Проведення досліджень на біосумісність таких БМ не вимагається. Потрібно враховувати, що може знадобитися проведення досліджень на біосумісність БМ, виготовлених із застосуванням покриття або мастила, які можуть залишитися в контакті із

тканинами організму після видалення БМ. При цьому потрібно враховувати загальну тривалість застосування БМ.

БМ кількох категорій за тривалістю контакту

Якщо за тривалістю впливу матеріал або БМ можуть бути віднесені більш ніж до однієї категорії, то дослідження та оцінку проводять з більш жорсткими вимогами. При очікуваних або призначених множинних впливах БМ рішення про віднесення БМ до певної категорії має враховувати потенційний кумулятивний ефект за весь час впливу.

Якщо БМ змінює свої властивості під час контакту з організмом людини, наприклад, полімеризується та/або біодеградує *in situ*, слід провести окремі дослідження для кожного стану БМ. Наприклад, для клею, що розсмоктується, призначеного для полімеризації *in situ*, у дослідження включають різні стани БМ, у тому числі вихідні компоненти, продукти проміжної реакції, повністю полімеризований матеріал та продукти деградації.

Контрольні запитання

1. Проаналізувати основні проблеми та завдання біоматеріалознавства.
2. Проаналізувати стратегічні напрями розвитку вітчизняного біомедичного матеріалознавства та шляхи їх розвитку.
3. Визначити роль державної політики у напрямі «Матеріали для медицини і медичної техніки та технології їх отримання і використання».
4. Визначити основні напрями наукової та освітньої діяльності у галузі біоматеріалознавства в Україні.

Самостійна робота

1. Проаналізувати основні досягнення флагманів освіти та науки України у галузі матеріалознавства.
2. Проаналізувати особливості наукової та освітньої діяльності у галузі біоматеріалознавства в ХНУМГ ім О. М. Бекетова.

ПРАКТИЧНА РОБОТА № 5

ПРОЦЕС ОЦІНКИ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ

План

5.1 Інформація про фізичні та хімічні характеристики медичного виробу для аналізу біологічного ризику.

5.2 GAP-аналіз та вибір біологічних кінцевих точок для оцінки біологічної дії медичних виробів.

5.3 Випробування біологічної дії медичних виробів.

5.4 Інтерпретація даних оцінки біологічної дії медичних виробів та загальна оцінка біологічного ризику.

5.1 Інформація про фізичні та хімічні характеристики медичного виробу для аналізу біологічного ризику

Збір інформації про фізичні та хімічні характеристики БМ або компонента є першим етапом процесу оцінки біологічної дії БМ та сполученим процесом характеристики матеріалу.

Обсяг досліджень, необхідних для оцінки біологічної дії фізичних та/або хімічних властивостей БМ, залежить від наявності та обсягу відомостей про склад матеріалу, наявних даних про доклінічну та клінічну безпеку та токсикологію. Потрібно враховувати характер та тривалість контакту організму людини з БМ. Як мінімум, інформація про БМ має містити відомості про його хімічний склад, можливі залишкові допоміжні речовини або добавки, що використовуються при його виготовленні. Варто зазначити, що можуть бути потрібні відомості про фізичні властивості імплантованих БМ або БМ, які контактують із кров'ю.

Визначення характеристик матеріалів виконують відповідно до ISO 10993-18, наноматеріалів ISO/TR 10993-22.

Якщо комбінація всіх матеріалів, хімічних речовин та процесів має доведену безпеку при передбачуваному клінічному застосуванні, а фізичні властивості не змінилися, то допускається не проводити оцінку хімічних та фізичних характеристик БМ та додатковий збір даних (наприклад, хімічний аналіз екстрактів чи випробування біологічної дії БМ). У цьому разі обґрунтування має бути задокументовано.

Для БМ потрібно встановити наявність та визначити кількість нових матеріалів та хімічних речовин у його складі. Для речовин, що екстрагуються або вилуговуються з БМ, для яких існують достатні токсикологічні дані, які застосовуються до передбачуваного впливу (кількість, шлях і частота), необхідність подальшого їх дослідження відсутня. Для БМ з відомими хімічними сумішами, що вилуговуються, необхідно розглянути потенційну взаємодію між вилуговуваними речовинами.

Якщо в умовах виробництва, стерилізації, транспортування, зберігання та використання БМ відбувається його деградація, то наявність та природу продуктів деградації визначають відповідно до ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 та ISO 10993-15.

Для матеріалів, які можуть виділяти частинки зносу, потенційне вивільнення наночастинок має бути розглянуте відповідно до ISO/TR 10993-22.

5.2 GAP-аналіз та вибір біологічних кінцевих точок для оцінки біологічної дії медичних виробів

Виконують аналіз наявних відомостей і порівнюють їх із набором даних, необхідним для оцінки біологічної дії БМ. Виявляють додаткові доступні відомості або визначають необхідність проведення досліджень для завершення формування наборів даних, обов'язкових для проведення оцінки ризику.

Аналізують дані й визначають їх значущість як для кінцевої точки біологічної дії БМ, так і для оцінки біологічного ризику в цілому. Визначають варіанти антинаборів даних, у яких буде враховано прогалину в інформації.

Наприклад, випробування пластикових матеріалів, як правило, проводять на вихідних матеріалах (сировина), у той час як у стандартах серії ISO 10993 встановлені вимоги щодо дослідження готових БМ. Отже, результати фармакопейних випробувань недостатні для оцінки готового БМ без належного обґрунтування.

Аналіз ризику ідентифікованих хімічних речовин може призвести до висновку, що необхідні додаткові відомості про характеристики матеріалу. Дозволяється використовувати результати досліджень екстрактів з БМ для оцінки ступеня клінічної дії хімічних складових БМ (ISO 10993-18). Допустимий рівень вилуговуваних речовин встановлюють шляхом порівняння кількості кожної сполуки, екстрагованої з БМ, з її токсикологічним порогом відповідно до ISO 10993-17.

Охорона здоров'я є основною метою цього стандарту; іншою метою є забезпечення належного поводження з тваринами та зведення до мінімуму числа застосовуваних лабораторних тварин та впливу на них. Під час проведення випробувань методами *in vivo* застосовують ISO 10993-2. Додаткові випробування методами *in vivo* не проводять, якщо:

- 1) доступні результати відповідних раніше проведених випробувань;
- 2) наявні доклінічні та клінічні дані, включаючи історію безпечного застосування БМ, відповідають вимогам оцінки біологічної дії настільки, що подальші випробування на тваринах неетичні.

Оцінюючи значимість результатів попереднього застосування матеріалу для оцінки біологічної дії слід враховувати рівень їхньої достовірності. Для визначення хімічної еквівалентності застосовують ISO 10993-18:2005.

5.3 Випробування біологічної дії медичних виробів

Загальні положення

При оцінці біологічної дії БМ у рамках процесу управління ризиком керуються наступними положеннями:

а) дослідженням піддають готовий БМ або репрезентативні зразки готового БМ або матеріалів, оброблених так само, як і готове БМ (включаючи стерилізацію за потреби);

б) при виборі методів досліджень/випробувань враховують:

1) характер, ступінь, тривалість, частоту та умови впливу БМ на організм людини або контакту з ним при використанні за призначенням;

2) хімічні та фізичні характеристики готового БМ;

3) токсичні властивості хімічних речовин у складі готового БМ;

4) можливість виключення деяких досліджень біологічної дії БМ (наприклад, призначених для оцінки системної дії), якщо доведено відсутність вилуговуваних речовин (відповідно до ISO 10993-18) або якщо їх рівень токсичності відомий і допустимий, що дозволяє їх безпечне застосування за результатами оцінки біологічної дії відповідно до ISO 10993-17 та оцінки ризику відповідно до ISO 14971;

5) співвідношення площі поверхні та розмірів БМ до маси тіла реципієнта (наприклад, мініатюризація виробу для імплантаційних випробувань на тваринних моделях);

6) інформаційні дані, засновані на науковій літературі, досвіді та доклінічних дослідженнях;

7) чутливість і конкретність аналізованого дослідження у зв'язку з впливом відповідного набору даних на результати оцінки біологічної дії;

8) ISO 10993-2:2006, п.4.4, у якому встановлені вимоги до мінімізації будь-якого болю, страждань, стресу або довготривалого збитку, що завдаються використовуваним тваринам;

в) при отриманні екстрактів з БМ застосовувані розчинники та умови екстракції вибирають відповідно до характеру та призначення кінцевого продукту, а також з передбачуваністю методу дослідження (наприклад, мета дослідження, обґрунтування, чутливість, специфічність тощо) (ISO 10993-12). За можливості обрані умови екстракції мають як мінімум враховувати перебільшення умов використання; за необхідності використовують позитивний та негативний контроль.

Методи досліджень, які застосовуються при оцінці біологічної дії БМ, повинні бути чутливими, точними та достовірними. Усі дослідження біологічної дії БМ треба проводити відповідно до належних лабораторних практик (ISO/IEC 17025).

Результати досліджень мають бути відтвореними (внутрішньолабораторно), а також повторюваними (міжлабораторно).

Дослідження для оцінки біологічної дії

Через різноманітність БМ впливає, що не всі дослідження для всіх кінцевих точок, визначених у категорії, є необхідними або застосовними (ISO 14971) для конкретного БМ.

При виборі виду дослідження необхідно розглядати кожен БМ окремо. При дослідженні наноматеріалів можуть виникнути особливі труднощі (наприклад, інтерференція проб) при застосуванні методів, які зазвичай використовуються для оцінки БМ та при інтерпретації результатів випробування (ISO/TR 10993-22). Можуть бути потрібні додаткові кінцеві точки (наприклад, репродуктивна токсичність, віддалена токсичність, деградація та токсикокінетика).

Цитотоксичність

При дослідженні цитотоксичності з використанням методів клітинних культур визначають загибель клітин (наприклад, лізис клітин), уповільнення росту клітин, утворення колоній та інші види впливу на клітини, обумовлені БМ, матеріалами та/або екстрактами з них. Методи дослідження цитотоксичності встановлені в ISO 10993-5.

Сенсибілізуюча дія

Дослідження сенсибілізації (наприклад, гіперчутливість уповільненого типу) допускається проводити на відповідній моделі для оцінки потенціалу сенсибілізуючої дії БМ, матеріалів та/або екстрактів з них при безпосередньому контакті. Методи дослідження сенсибілізуючої дії встановлені ISO 10993-10 та ГОСТ ISO 10993-1-2021.

Дані дослідження обов'язкові, оскільки повторюваний вплив або вплив потенційно вилуговуваних речовин у невеликих кількостях може призвести до сенсибілізації і викликати алергічну реакцію.

Подразнююча дія (включаючи внутрішньошкірну реакцію)

Під час проведення дослідження оцінюють дратівливу здатність БМ, матеріалів та/або екстрактів з них, використовуючи для імплантації певні ділянки тіла (шкіра, очі чи слизова оболонка) відповідної моделі. Дослідження мають враховувати шлях (шкіра, очі, слизова оболонка) і тривалість впливу. Методи дослідження дратівливої дії встановлені ISO 10993-10.

При дослідженні внутрішньошкірної реактивності оцінюють місцеву реакцію тканини на екстракти із БМ. Такий метод використовують у тому випадку, якщо визначення дратівливої дії на шкірі або слизовій оболонці не застосовується (наприклад, при дослідженні імплантатів або БМ, що контактують із кров'ю). Дані дослідження також проводять, якщо речовина, що екстрагується, є гідрофобною (ISO 10993-10).

Гемосумісність

При проведенні дослідження оцінюють, використовуючи відповідну модель або систему, вплив БМ або матеріалів на кров або її компоненти при контакті.

При дослідженні гемолізу визначають ступінь лізису еритроцитів та вивільнення гемоглобіну під впливом БМ, матеріалів та/або екстрактів з них методами *in vitro*.

Інші конкретні методи дослідження на гемосумісність можуть бути розроблені з моделюванням геометричних параметрів БМ або матеріалу, умов

контакту та динаміки кровотоку при клінічному застосуванні для визначення взаємодії крові/матеріалу/виробу. Дослідження гемосумісності проводять за ISO 10993-4.

Пірогенність, опосередкована матеріалом

Дослідження пірогенності призначені для виявлення пірогенних реакцій, опосередкованих екстрактом БМ. При проведенні окремих випробувань неможливо відрізнити пірогенні реакції, опосередковані матеріалом, від реакцій, спричинених контамінацією ендотоксину (ISO 10993-11:2017, додаток G). Пірогенність, опосередкована матеріалом, зустрічається рідко. Як правило, пірогенність виявляють у БМ, що містять матеріали біологічного походження.

Гостра токсичність

Дослідження гострої загальної токсичності проводять, якщо при контакті можлива абсорбція токсичних лужних речовин і продуктів деградації. Дослідження проводять з метою оцінки потенційного шкідливого ефекту на тваринні моделі при одноразовому або багаторазовому впливі на них БМ, матеріалів та/або екстрактів з них протягом менше 24 год відповідно до ISO 10993-11.

За необхідності дослідження гострої загальнотоксичної дії можуть бути об'єднані з програмою дослідження підгострої та субхронічної токсичності та місцевої дії після їх плантації. Дослідження біологічної дії БМ або оцінка ризику включають оцінку потенціалу біологічних відповідей у тканинах всього організму (наприклад, згідно з ISO 10993-11:2017, додаток E), у тому числі системи органів, що відповідають клінічному застосуванню БМ.

Генотоксичність

Дослідження генотоксичності використовують для оцінки потенціалу генних мутацій, змін структури та числа хромосом, інших токсичних впливів на дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) або гени, що надаються БМ, матеріалами та/або екстрактами з них. Як правило, використовують комплекс методів. Дослідження проводять відповідно до ISO 10993-3.

Якщо в будь-якому з використовуваних методів *in vitro* отримано позитивний результат, то в подальші дослідження включають визначення хімічного складу домішок і хімічних речовин, що екстрагуються, або додатково здійснюється дослідження на генотоксичність. Прийнятність генотоксичного ризику має бути заснована на результатах оцінки ризику, включаючи, наприклад, інформацію про вплив на пацієнта, вагомість доказу (WOE) та спосіб дії (MOA) за наявності такої.

Канцерогенність

В ISO 10993-3 встановлено вимоги щодо оцінки канцерогенного потенціалу БМ, матеріалів та/або екстрактів з них протягом більшої частини життєвого циклу тварини. У дослідження канцерогенності при оцінці ризику включають визначення хімічного складу домішок, що екстрагуються або хімічних речовин, що вилуговуються, а також інформацію про їх вплив на пацієнта, вагомості доказу (WOE) та способу дії (MOA) за наявності такої. Відомості про канцерогенність матеріалу повинні відповідати виду та тривалості впливу і можуть бути отримані з наукової літератури. За відсутності значущого ризику дослідження канцерогенності БМ, як правило, не проводять. Якщо встановлено необхідність проведення дослідження канцерогенності готового БМ, то дослідження проводять із заданою тривалістю життєвого циклу або трансгенними моделями.

Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток ембріона

При проведенні дослідження репродуктивної та ембріональної токсичності (ISO 10993-3) оцінюють потенційний вплив БМ, матеріалів та/або екстрактів з них на репродуктивну функцію, розвиток ембріона (тератогенність), на пренатальний (внутрішньоутробний) і ранній постнатальний розвиток. Дослідження оцінки ризику включають визначення хімічних домішок за ISO 10993-1-2021, екстрагованих або вилуговуваних хімічних речовин, а також аналіз інформації про вплив БМ на пацієнта, вагомості доказу (WOE) та способу дії (MOA) за наявності такої. Дослідження та аналіз токсичного впливу на репродуктивну функцію та розвиток ембріона

проводять тільки в тих випадках, якщо БМ може потенційно вплинути на репродуктивну функцію. Також обов'язковому дослідженню підлягають БМ або їх матеріали, які використовуються під час вагітності.

Дослідженню токсичного впливу на репродуктивну функцію та розвиток ембріона підлягають нові матеріали, матеріали з відомою репродуктивною або ембріональною токсичністю, БМ для цільового населення (наприклад, вагітних жінок) та/або БМ з потенціалом для місцевої присутності матеріалів БМ у репродуктивних органах.

Деградація

Аналізують інформацію про деградацію будь-яких БМ, їх компонентів або матеріалів, що залишаються в тканинах і мають потенційну властивість до деградації в організмі людини.

Дослідження деградації БМ проводять, якщо:

- 1) БМ розроблено як продукт, що розсмоктується;
- 2) за результатами аналізу інформації про склад готового БМ виявлено, що при контакті цього БМ з організмом людини можуть виділятися токсичні продукти деградації. Опис параметрів, що впливають на швидкість і ступінь деградації, повинен бути документованим.

Механізми деградації мають бути описані. Механізми деградації моделюють методами *in vitro* і визначають швидкість деградації та потенційно токсичні хімічні речовини, що виділяються, для оцінки їх впливу. Для оцінки деградації матеріалу допускається проводити дослідження методами *in vivo*.

Допускається не проводити дослідження біодеградації методами *in vivo*, якщо порівняння результатів дослідження БМ, що розсмоктується, отриманих методами *in vitro* і *in vivo*, виконано раніше, а при дослідженні деградації методами *in vitro* виявлено, що ймовірні продукти деградації існують у передбачуваних кількостях і виділяються зі швидкістю, подібною до швидкості виділення продуктів деградації з БМ, безпеку клінічного застосування якого встановлено. Допускається не проводити дослідження БМ, якщо фізичні характеристики дрібнодисперсних продуктів деградації, тобто форма і розподіл

частинок за розмірами, подібні до продуктів деградації БМ, безпека клінічного застосування якого встановлена, або достатньо даних про продукти деградації досліджуваного БМ у передбачуваному застосуванні для оцінки їхньої біологічної дії. Дослідження деградації БМ проводять за ISO 10993-9.

5.4 Інтерпретація даних оцінки біологічної дії медичних виробів та загальна оцінка біологічного ризику

Експерти з необхідними знаннями та досвідом повинні визначити та відобразити документально:

- 1) стратегію та зміст програми оцінки біологічної дії БМ;
- 2) критерії для визначення застосування матеріалу БМ для його клінічного використання відповідно до плану управління ризиком;
- 3) адекватність характеристики матеріалу;
- 4) обґрунтування вибору досліджень або відмови від них;
- 5) інтерпретацію існуючих даних та результати дослідження;
- 6) необхідність будь-яких додаткових даних для завершення оцінки біологічної дії БМ;
- 7) загальний висновок про біологічну безпеку БМ.
- 8) навести етапи процесу аналізу фізичних та/або хімічних характеристик, пов'язаних із кінцевими точками оцінки біологічної дії БМ.

Контрольні запитання

1. Дати оцінку фізичним та хімічним характеристикам медичного виробу для аналізу біологічного ризику.
2. Як проводиться GAP-аналіз та вибір біологічних кінцевих точок для оцінки біологічної дії медичних виробів?
3. Визначити послідовність випробування біологічної дії медичних виробів.

4. Навести інтерпретацію даних оцінки біологічної дії медичних виробів та загальну оцінку біологічного ризику.

Самостійна робота

1. Проаналізувати хімічні ризики для різних груп медичних виробів.
2. Проаналізувати фізичні ризики для різних груп медичних виробів.
3. Проаналізувати біологічні ризики для різних груп медичних виробів.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сфера біотехнологій в Україні: стан та перспективи розвитку [Електрон. ресурс] : матеріали круглого столу, 1 грудня 2021 року. – Електрон. текст. дані. – Режим доступу : <https://www.ukrinform.ua/rubricpresshall/3359951-cfera-biotehnologij-v-ukraini-stan-taperspektivi-rozvitku.html>, вільний (дата звернення: 08.01.2024). – Назва з екрана.
2. Актуальні завдання біомедичної інженерії в Україні / В. Б. Максименко, О. К. Білошицька, Г. Р. Овчаренко, К. О. Юр'єва // Біомедична інженерія і технології. – 2020. – № 3. – С. 1–5.
3. Про започаткування Цільової програми наукових досліджень НАН України «Створення біоматеріалів та наукових основ їх застосування в реконструктивно-відновлювальній медицині» на 2022–2026 роки [Електрон. ресурс] : Постанова Президії НАН України від 22.03.2022 № 88. – Електрон. текст. дані. – Режим доступу : <https://files.nas.gov.ua/PublicMessages/Documents/0/2022/03/220325190038172-3768.pdf> (дата звернення: 08.01.2024). – Назва з екрана.
4. Беспалова О. Я. Прикладна біохімія та біоматеріали. Частина 2. Біоматеріали та біосумісність. Практикум [Електронний ресурс] : навч. посіб. для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Регенеративна та біофармацевтична інженерія» спец. 163 – Біомедична інженерія / О. Я. Беспалова ; Нац. техн. ун-т України КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. – 45 с. – Режим доступу : <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/48536>, вільний (дата звернення: 13.02.2024). – Назва з екрана.
5. Головка М. В. Досягнення й актуальні завдання біоматеріалознавства як перспективної галузі біомедичної інженерії в Україні / М. В. Головка, М. В. Архирей // Biomedical Engineering and Technology Issue. – 2023. – Vol. 9 (1). – P. 71–83.

6. Основи біоматеріалознавства : навч. посіб. / О. В. Саввова, Г. К. Воронов, О. І. Фесенко, О. І. Пилипенко; Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О. М. Бекетова. – Харків : ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2023. – 201 с.

7. Біоактивні матеріали для регенерації кісткової тканини : навч. посібник / О. В. Саввова, Г. К. Воронов, О. І. Фесенко, Ю. О. Смирнова ; Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О. М. Бекетова. – Харків : ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2021. – 142 с.

8. Сучасні технології біосумісних матеріалів для кісткового ендопротезування : монографія / О. В. Саввова, О. В. Бабіч, О. І. Фесенко, Г. К. Воронов ; НТУ «ХП». – Харків : НТУ «ХП», 2017. – 280 с.

Електронне навчальне видання

Методичні рекомендації
до проведення практичних занять та організації самостійної роботи
з навчальної дисципліни

«ОСНОВИ БІОМЕДИЧНОГО МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА»

(для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти всіх форм навчання зі спеціальності 161 – Хімічні технології та інженерія, освітньо-професійна програма «Хімічні технології та інженерія»)

Укладачі: **САВВОВА** Оксана Вікторівна,
БАБІЧ Олена Вікторівна

Відповідальний за випуск *Т. Д. Панайотова*
Редактор *М. О. Гаман*
Комп'ютерне верстання *І. В. Волосожарова*

План 2024, поз. 235М

Підп. до друку 20.02.2024. Формат 60 × 84/16.
Ум. друк. арк. 2,7.

Видавець і виготовлювач:
Харківський національний університет
міського господарства імені О. М. Бекетова,
вул. Маршала Бажанова, 17, Харків, 61002.
Електронна адреса: office@kname.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ДК № 5328 від 11.04.2017.