

Встановлення допустимих меж для вилуговуваних мікродомішок кісткових замінників на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфату

Чернобровченко В.С., аспірант; Дядюра К.О., д.т.н., проф.; Балинський М.В., студент
Сумський державний університет, Україна; e-mail: vadim-golik@ukr.net

1. Анотація

Розробка біоматеріалів, компонентів медичних виробів, готових медичних виробів, а також тривимірних друківаних та регенеративних лікарських засобів регулюється різноманітними міжнародними та національними стандартами та рекомендаціями. Нормативна база регламентує, в першу чергу, безпечне використання нових синтезованих матеріалів, які є складовою медичних виробів та контактують з біологічними рідинами та тканинними структурами організму людини. Кісткові замінники, які містять наноструктуровані матеріали на основі гідроксиапатиту і β -трикальцій фосфату, є популярними у ортопедії та стоматології та заслуговують особливої уваги у дослідженнях, які стосуються вивчення процесів біодеградації.

Доведено, що основним фактором невизначеності лабораторних результатів є біологічна варіація, тобто зміна складу біоматеріалів людини, що відображає перебіг в організмі процесів життєдіяльності та характеризуються поєднанням сталості внутрішнього середовища і динамічних коливань навколо точки гомеостазу. В роботі запропоновані об'єктивно обґрунтовані рекомендації до точності лабораторних досліджень, встановленні гранично допустимі значення аналітичних похибок кількісних методів досліджень (вимірювань) фізичних величин (складу та властивостей компонентів біологічних матеріалів, аналітів) в зразках біологічних матеріалів. Наведена інтерпретація LOD і LOQ для виявлення концентрації вилуговуваних мікродомішок в біорідині. Виявлені закономірності вказують на те, що елементи мікродомішок мають різну швидкість розчинення. Співвідношення гідроксиапатит/ β -трикальцій фосфат впливає на швидкість розчинення матеріалу: чим вищий вміст β -трикальцій фосфату, тим вище швидкість розчинення. Результати досліджень дозволяють встановлювати рекомендації щодо зниження непевності у визначенні складу кісткових замінників на основі гідроксиапатит/ β -трикальцій фосфат, яка зв'язана з проявами біологічної варіації, що відображає реакцію організму на різні фактори зовнішнього середовища та підпорядковується статистичним закономірностям.

2. Ключові слова.

Стандартизація, валідація методу, межа виявлення, межа кількісного визначення, кісткові замінники.

3. Вступ

Пошук можливостей керування репаративними процесами, вивчення особливостей новоутвореної кісткової тканини за умов пластики дефектів різними матеріалами, скорочення термінів перебудови останніх шляхом модифікації фізико-хімічних властивостей є важливими завданнями для ортопедів-травматологів та матеріалознавців [1]. Кісткові замінники повинні вписуватися в анатомічний дефект, мати відповідні механічні властивості, здатні переносити навантаження, що виникають *in vivo*, сприяти утворенню нових кровоносних судин, а продукти їх деградації не повинні бути токсичними для людського організму [2, 3]. Унікальну структуру природної кістки неможливо відтворити звичайними методами синтезу. Тому виникають ризики біосумісності при застосуванні скафолдів з різних біоматеріалів за призначенням [4, 5]. Враховують також ризики вилуговування з медичних виробів речовин, які можуть бути небезпечними для здоров'я людей [6, 7]. Управління ризиками застосовують також і до медичних виробів, які містять наноматеріали та вивільняють нанооб'єкти в результаті деградації, зносу або процесів механічної обробки медичних виробів (наприклад, подрібнення, полірування *in situ*) [8].

Стандарти серії ISO 10993 [9, 10] є керівними документами для прогнозування та дослідження біологічної дії медичних виробів на стадії вибору матеріалів, які призначені для виготовлення медичних виробів, та для досліджень вже готових медичних виробів. Відповідно до ISO 10993-9 [11] для отримання, ідентифікації та (або) кількісного визначення продуктів деструкції кісткових імплантів на основі гідроксиапатиту та бета-трикальцій фосфату використовують спеціальні методи.

4. Недоліки

Валідація методів є суттєва та необхідна частина роботи аналітичної лабораторії. Обчислення максимальної кількості, тобто максимальної дози пацієнту, яка встановлюється як маса вилугуваної з медичного виробу речовини, повинно співвідноситися з пороговим значенням (допустимий рівень) ISO для вилугуваної речовини. Існують порогові значення для системного впливу, які включають допустимі рівні для деяких або всіх трьох категорій застосування по ISO 10993-1, а саме, короткочасний контакт, тривалий контакт і постійний контакт. В рамках кожної з цих категорій застосування можуть бути допустимі рівні для певних груп пацієнтів на додаток до допустимого рівня для дорослих. Різні рівні можуть існувати для специфічних шляхів введення. Відомо [3], що розчинення в організмі людини є складним фізико-хімічним процесом, який включає дифузійні, хімічні та електрохімічні стадії. Ризики, пов'язані з впливом небезпечних речовин, які вилуговуються, можуть бути керовані шляхом визначення цих речовин, встановлення допустимих меж для вилуговуваних речовин та обмеження впливу до прийнятного рівня. Важливо знати найнижчу концентрацію аналіту, яку можна виявити із заданим довірчим рівнем за допомогою методу. Тобто, за якої істинної концентрації з високою ймовірністю буде перевищено критичне значення, описане вище. Для цього поняття використовують такі терміни, як "межа виявлення" (LOD), "мінімальне виявлюване значення" або, у директивах ЄС, ССβ [8]. Важливо також встановити найнижчий рівень, за якого значення характеристик є прийнятні для типового застосування. Цей рівень зазвичай називають "межа кількісного визначення" (LOQ).

5. Мета роботи

Виходячи з вказаного вище, метою роботи є створення інтегрованої системи оцінювання граничних значень речовин, які вилуговуються з кісткових замінників на основі гідроксиапатиту та β-трикальцій фосфату після імплантації.

6. Матеріали та методи

Схема системного підходу до оцінки біологічної дії медичних виробів наведена на рисунку1.

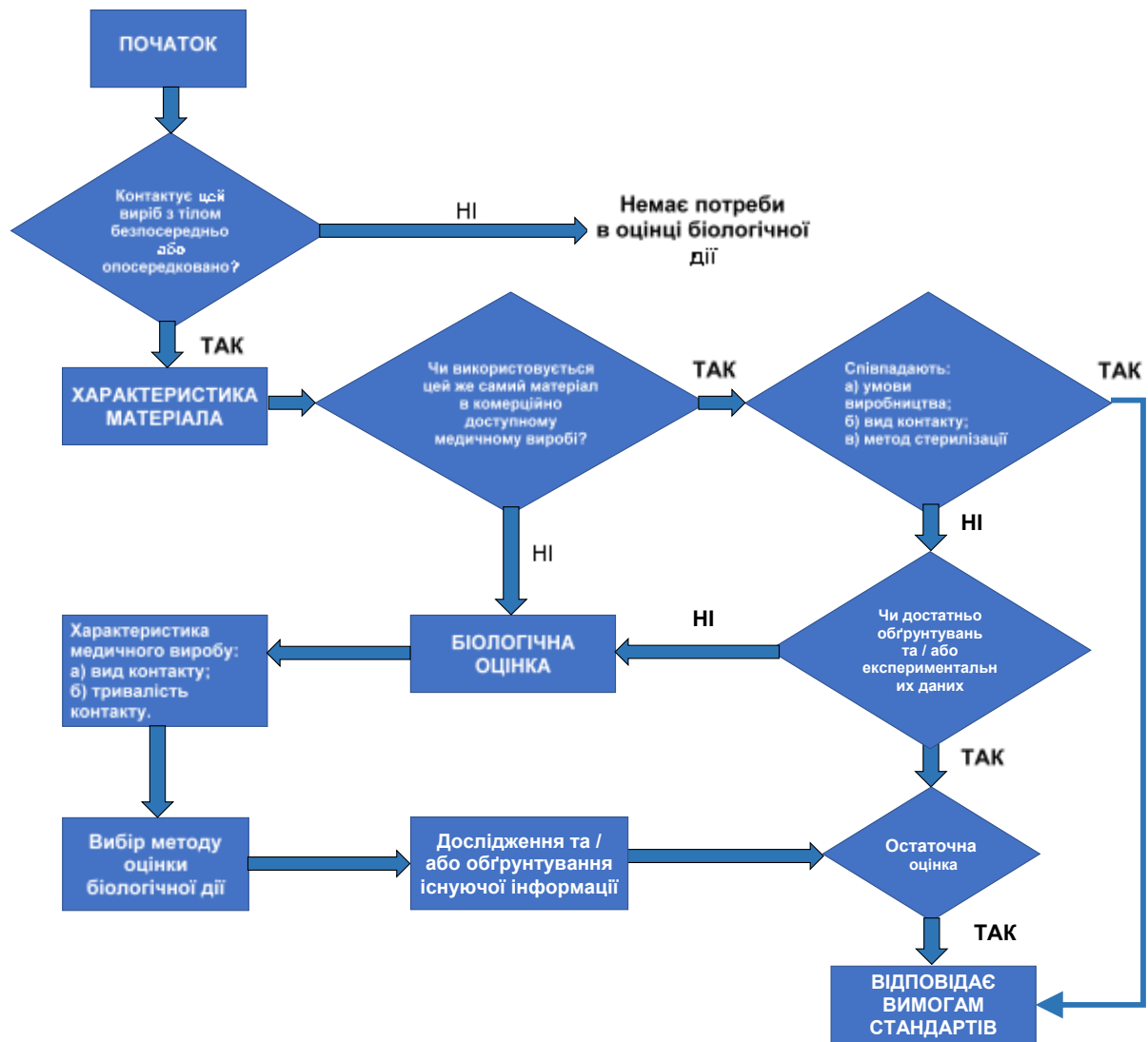


Рис. 1. Оцінка біологічної дії медичних виробів

Процес встановлення граничних значень для ідентифікованих вилуговуваних з медичних виробів речовин, складається з наступних етапів:

- оцінки біологічного ризику, що пов'язаний з субстанцією яка вилуговується, шляхом:
 - збору даних та визначення критичних для здоров'я результатів;
 - визначення толерантної дози (ТІ) для конкретного протоколу надходження субстанції в організм людини і тривалості впливу;
 - визначення контактної дії, яка переноситься субстанцією, яка вимивається у результаті контакту з медичним виробом (РЕФ), якщо роздратування є допустимим результатом;
- визначення впливу який переноситься (ТЕ) на пацієнта від субстанції, яка вимивається шляхом:
 - визначення маси тіла відповідного пацієнта (mB);
 - модифікації добутку споживання і маси тіла, що ґрунтується на коефіцієнті використання (UTF);
- визначення доцільності та корисності використання, якщо це є необхідним.

Огляд токсикологічних даних надає інформацію, необхідну для встановлення "рівня відсутності спостережуваного несприятливого впливу" (NOAEL) [12].

6.1 Establishment of allowable limits for leachable substance

Формула для обчислення значень ТІ в міліграмах на кілограм маси тіла в день, використовуючи підхід модифікуючого фактору, показана в (1):

$$TI = \frac{NOAEL}{MF}, \quad (1)$$

де NOAEL – рівень відсутності спостережуваного несприятливого впливу; MF – модифікуючий фактор. Модифікуючий фактор обчислюється як добуток факторів непевності:

$$MF = UF_1 \cdot UF_2 \cdot UF_3, \quad (2)$$

де UF_1, UF_2, UF_3 – фактори непевності.

Приблизна оцінка факторів непевності має багато різноманітних аспектів. Ці фактори враховують непевність, властиву оцінці потенційних ефектів хімічних речовин на організм людини на основі результатів, отриманих в групах населення або сурогатних видах. При виборі таких факторів деякі аспекти (Таблиця 2.1) містять варіації від людини до людини, видові екстраполяції та інші невизначеності. екстраполяції та інші невизначеності.

Таблиця 1.

Фактори непевності для обчислення ТІ			
Призначення фактору непевності	Діапазон	Величина стандартного UF	Опис
UF1, індивідуальна варіативність людської популяції	Від 1 до 10	10	Для врахування варіативності відповіді між середнім показником здорової популяції та відповіддю певній пропорції чутливої субпопуляції
UF2, міжвидова екстраполяція	Від 1 до 10	1	Для врахування можливості, що людина більш чутлива до негативних ефектів сполуки, ніж експериментальні тварини
UF3, якість та релевантність даних досліджень	Від 1 до 100	1	Для врахування обмежень доступних токсикологічних даних для обчислення ТІ, включаючи відсутність значення NOAEL, відсутність NOAEL довгострокових досліджень та відсутність даних по клінічно релевантному шляху впливу

Схема звичайного застосування медичного виробу, включаючи його застосування в рамках системної терапії, визначається для даної групи населення. Обчислення коефіцієнта використання по можливості, враховує очікувану схему застосування медичних виробів. Це має на увазі обчислення фактору супутнього впливу (CEF) і фактору пропорційного контакту (PEF). Їх перемножують для отримання коефіцієнта використання (UTF), як показано в рівнянні:

$$UTF = CEF \cdot PEF \quad (3)$$

За формулами (4) та (5) визначають фактор супутнього впливу (CEF) (значенням між 0,2 і 1,0):

$$CEF = \frac{TI \cdot m_B}{m_{proc}}, \quad (4)$$

де m_B – маса тіла, в кілограмах; m_{proc} – загальна маса субстанції, яка вимивається (виділена під час процедури, в міліграмах в день):

$$CEF = \frac{TI \cdot m_B}{\sum_{25000 \text{ днів}} m_{LIFE}}, \quad (5)$$

де m_{Life} – маса субстанції, яка вимивається (виділена протягом життя), яка виражена у вигляді середнього щоденного впливу в міліграмах.

Коефіцієнт використання (UTF) може бути відкоригований у висхідному напрямку для аналізу ситуації, при якій виріб/пристрій не використовується протягом всієї тривалості категорії впливу. Тому обчислюється фактор пропорційного контакту (PEF). Як показано, у рівнянні (6), PEF дорівнює числу днів в категорії впливу, розділеному на число днів використання виробу до його видалення

$$PEF = \frac{n_{EXP}}{n_{USE}}, \quad (2.6)$$

де n_{EXP} – число діб в категорії впливу; n_{USE} – число діб використання виробу. Якщо число діб використання виробу варіюється, необхідно використовуватися обґрунтована верхня межа. Якщо обґрунтовану верхню межу неможливо визначити, значення REF, дорівнює 1. Допустимий вплив (TE) визначається за формулою

$$TE = TI \cdot m_B \cdot UTF \quad (7)$$

За відсутності точної інформації використовують $m_B = 70$ кг.

Ступінь гарантії безпеки, що вважається відповідною для медичних виробів, визнає той факт, що використання всіх медичних виробів має користь для здоров'я. Тільки в цьому випадку може бути введений фактор для корекції допустимого впливу (TE), який враховує користь для здоров'я. Слід врахувати, що токсичність вилуговуваних речовин з медичного виробу, визнана прийнятною при співставленні з певною очікуваною від терапії користю здоров'ю. У такому випадку вилуговувані речовини, були скорочені до найбільш можливого мінімуму відповідно до охорони, підтримання та поліпшенням здоров'я людини в цілому.

Кожен допустимий рівень AL обчислюється, використовуючи наступну загальну формулу:

$$AL = TE \cdot BF \quad (2.8)$$

де AL - найбільша кількість вилуговуваних речовин, що визнана допустимою при надходженні щодня в тіло людини шляхом впливу медичного виробу(мг/доба); BF – фактор корисності.

Коли вилуговувані речовини - токсичні сполуки і неможливо з легкістю уникнути їх застосування використанням альтернативних матеріалів або методів обробки, розглядається значущість користі їх застосування. Обґрунтування необхідності та значущості фактору корисності, використаного при обчисленні порогових значень, відображається документально.. Максимальна доза вилуговуваних речовин з медичного виробу в категорії тривалого застосування розраховується за формулою

$$m_{dev,prol} = AL_{prol} \cdot 30, \quad (9)$$

де $m_{dev,prol}$ – максимальна доза для пацієнта в міліграмах; AL_{prol} – допустимий рівень для категорії тривалого застосування, в міліграмах за добу.

6.2 Фізичні закономірності переносу

Біорідини - це складні мультикомпонентні розчини. Для моделювання масообмінних процесів в організмі людини необхідні знання фізичних закономірностей масоперенесення.

Швидкість розчинення речовини залежить від сумарного опору всіх послідовних стадій процесу: дифузійного підведення речовини розчинника до поверхні взаємодії, переходу речовини із твердофазного в розчинений стан та дифузійного відводу розчиненого компонента від поверхні в основну масу розчинника (розчину) [13]. Теоретичний аналіз розчинення стосується закону збереження, який лежить в основі складання матеріального балансу. Матеріальний баланс є основною складовою дослідження будь-якого масообмінного процесу, оскільки його складання визначає матеріальні потоки речовин. Отримані експериментальні дані розглядаються з позиції як постійності об'єму вилуговуваних речовин, так і їх змінності в результаті зміни густини розчину. Кінетичне рівняння, яке характеризує процес розчинення, може бути представлено у виді

$$-\frac{dM}{d\tau} = k \cdot F \cdot (C_s - C), \quad (2.10)$$

де M – маса компонентів кісткового замітника, мг; F – поверхня кісткового замітника, мм²; C_s – концентрація насичення, мг/м³; C – концентрація речовини у біорідині, мг/кг; τ – час, с; k – коефіцієнт масовіддачі, м/с.

Для кількісного визначення застосовують атомно-емісійну спектроскопію з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP/AES), мас-спектроскопію з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP/MS), атомно-абсорбційну спектроскопію (AAS).

6.3 Calcium phosphates. Hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate bone substitutes

Матеріал зразків кісткових замінників, які були досліджені у даній роботі можна поділити на три типи: 1) синтетичний монофазний гідроксиапатит; 2) синтетичний монофазний β -трикальцій фосфату; 3) синтетичний двофазного складу гідроксиапатит/ β -трикальцій фосфат.

У відповідності зі стандартом [14] граничний вміст мікродомішок для кісткових замінників на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфату наведено в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Граничний вміст мікродомішок		
Елемент	Максимальний вміст, мг/кг	Допустима добова доза для людини, мг/кг
Миш'як (As)	3,0	0,01 – 0,015
Кадмій (Cd)	5,0	0,01 – 0,02
Ртуть (Hg)	5,0	0,0003
Свинець (Pb)	30,0	0,0035
Цинк (Zn)	50,0	0,3
Стронцій (Sr)		0,02 – 0,07

6.4 Методика випробувань. Критерії аналізу результатів досліджень

Швидкість розчинення кісткового замітника *in vitro* використовується для порівняння здатності різних кісткових заміників до резорбції *in vivo*, навіть якщо *in vivo* будуть діяти механізми, відмінні від розчинення. Зміна рівня pH після імплантації може послабити остеокондукцію у поверхні кісткового замітника.

Мета таких випробувань - вимірювання швидкості розчинення кісткових заміників *in vitro* та зміна рівня pH середовища розчинення. В роботі досліджується розчинення та розчинність виробу. Три зразки кісткового замітника поміщали у три колби з три-буферним розчином з рівнем pH 7,3 ($\pm 0,1$) при температурі (37 ± 1) C. Розчини перемішували при швидкості 200 об/хв протягом 24, 48 і 72 годин відповідно. Швидкість розчинення вимірювали за умов постійного відношення маси матеріалу до загального обсягу розчинника. Співвідношення маси матеріалу до об'єму розчинника повинно бути між 0,1 і 4,0 мг/мл. Рівень pH вимірюють через 0, 24, 48 і 72 ч занурення. Рівень pH не повинен змінюватися більш ніж на 0,3 від початку при випробування. Валідаційне дослідження проводили на основі аналізу холостої проби.

Досліджували аналітичну чутливість методу. Аналітична чутливість методу дослідження є здатність виявляти найменшу відмінність між двома концентраціями аналізованого компонента. Використовують такі терміни, як "межа виявлення" (LOD) та "межа кількісного визначення" (LOQ) [15]. LOD обчислюють за формулою [16]

$$LOD \approx 3.3 \cdot s_0 \quad (11)$$

де s_0 – стандартне відхилення при виконанні (n) незалежних аналізів холостої проби. LOQ обчислюють за формулою [15]

$$LOQ \approx 10 \cdot s_0 \quad (12)$$

Стандартне відхилення s_0 розраховують за формулою:

$$s_0 = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (13)$$

де x – значення параметру, визначене під час досліджень; $\bar{x}$ – середньоарифметичне значення; n – кількість спостережень.

У разі якщо на одну реальну пробу доводиться N_b холостих проб, дисперсію оцінки маси реальної проби обчислюють за формулою

$$s_w^2 = s^2 [1 + (1/N_b)]. \quad (14)$$

Для заданої довірчої ймовірності ($1 - g$) (95 %) межу одностороннього довірчого інтервалу для s_w розраховують за формулою:

$$\sigma_{1-\gamma} = \sqrt{\frac{v}{\chi_{\gamma,v}^2}} \cdot s_0, \quad (15)$$

де v – число ступенів свободи при оцінці точності методу ($\chi_{\gamma,v}^2$ визначають з таблиць χ^2 – розподілу) та визначають в неявному виді як значення, для якого виконуються умови:

$$\text{prob} [\chi^2 > \chi_{\gamma,v}^2] = 1 - \gamma. \quad (16)$$

Межу збіжності (r) обчислюють за формулою [9]

$$r = 2.8 \cdot s_0 \quad (17)$$

7. Результати і обговорення

7.1 Обчислення допустимих граничних значень для вилуговуваних мікродомішок в кісткових замінниках на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфатів

Результати досліджень граничних значень для вилуговуваних мікродомішок під час використання кісткових замінників на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфатів представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3.

Встановлення граничних значень для вилуговуваних мікродомішок									
Елемент	NOAEL	MF	TL	CEF	PEF	UTF	TE.	AL.	$m_{dev.prol}$
	мг/кг/д		мг/кг/д				мг/д	мг/д	мг
As	0.015	50	0.0003	0.2	1	0.2	0.0042	0.0042	0.126
Cd	0.02	50	0.0004	0.2	1	0.2	0.0056	0.0056	0.168
Hg	0.0003	50	0.00007	0.2	1	0.2	0.00098	0.00098	0.0294
Pb	0.0035	50	0.00007	0.2	1	0.2	0.00098	0.00098	0.0294
Zn	0.3	50	0.006	0.2	1	0.2	0.084	0.084	2.52
Sr	0.02	50	0.0004	0.2	1	0.2	0.0056	0.0056	0.168

Допустимі межі для вилуговуваних мікродомішок в кісткових замінниках на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфату дають можливість встановити для подальших досліджень вміст кількості мікродомішок з урахуванням тривалості контакту людини з кістковими замінниками та ваги її тіла.

7.2 Результати досліджень концентрації вилуговуваних мікродомішок в біорідині

Дослідження розчинення кісткових замінників та інтерпретація дослідних даних (C – концентрація вилуговуваних мікродомішок у біорідині) від часу τ (24, 48 та 72 годин) розчинення за чисел обертів n (200 об/хв) відповідно) наведено у таблиці 4.

Таблиця 4.

Експериментальне дослідження процесу розчинення			
Елемент	C_{24}	C_{48}	C_{72}
	мг/кг	мг/кг	мг/кг
As	0.00006	0.00026	0.001
Cd	0.000001	0.000068	0.00015
Hg	0.00002	0.00009	0.0003
Pb	0.00004	0.00004	0.0003
Zn	0.0005	0.0002	0.005
Sr	0.00001	0.168	0.0007

Співвідношення гідроксиапатит/ β -трикальцій фосфат впливає на розчинення матеріалу, а саме: чим вищий вміст β -трикальцій фосфату, тим швидше розчинення. Імплантація кісткових замінників залежить не тільки від остеокондуктивності матеріалу, але і від пористості структури. Для кісткового вrostання по всьому об'єму імплантату треба, щоб макропористість була великою та взаємозв'язаною. Пористість впливає на швидкість резорбції: чим більше число мікропор, тим швидше розчинення. Розміри макропор знаходяться у діапазоні від 100 до 500 мкм, що забезпечує оптимальність утворення кісткової тканини [18, 19]. Мікропори мають розмір менш ніж 10 мкм.

Фактор невпності результатів, що відрізняється за своїм характером від аналітичної варіації, є біологічна варіація (зміни складу біоматеріалів людини, що відображають перебіг в організмі процесів життєдіяльності та характеризуються поєднанням стійкості в певних рамках сталості внутрішнього середовища і динамічних коливань навколо точки гомеостазу). Дослідження процесу розчинення дає можливість скорегувати допустимі межі для вилуговуваних мікродомішок в кісткових заміників на основі гідроксиапатиту та β -трикальцій фосфату для подальших досліджень.

7.3 Оцінка похибки вимірювань. Визначення межі виявлення та межі кількісного визначення для результатів досліджень

У таблиці 5 наведені значення змін маси мікродомішок в біорідині для різних елементів.

Таблиця 5.

Результати вимірювань приросту маси мікродомішок в біорідині							
Елемент	Приріст маси мікродомішок в біорідині за 24 години, мкг						Стандартне відхилення
	Номер дослідження						
	1	2	3	4	5	6	
As	0.00002	0.000021	0.000015	0.000018	0.000014	0.000018	1.95448E-05
Cd	0.000004	0.0000011	0.000002	0.000002	0.000006	0.000002	3.61137E-06
Hg	0.00009	0.000022	0.000012	0	0.000012	0.000012	4.24641E-05
Pb	0.00002	0.00006	0.00002	0.00006	0.00008	0.00006	0.00006
Zn	0.00011	0.00011	0.0004	0.00045	0	0.00041	0.000333107
Sr	0.00001	0.000031	0.000014	0.000019	0.000027	0.00003	2.54833E-05

Припустивши, що для кожної партії використані три холості проби, за формулою (14) отримаємо оцінку невизначеності вимірювань маси. Це дає наступні значення межі виявлення LOD і кількісного визначення LOQ для елементів (таблиця 6).

Таблиця 6.

Результати визначення межі виявлення та межі кількісного визначення маси мікродомішок в біорідині				
Елемент	S_{95}	LOD	LOQ	r
As	2.54884E-05	8.82944E-05	0.00038374	2.42539E-09
Cd	4.70959E-06	1.63145E-05	5.43817E-05	8.28063E-11
Hg	5.53775E-05	0.000191833	0.000639444	1.14489E-08
Pb	7.82461E-05	0.000271052	0.000903508	2.28571E-08
Zn	7.82461E-05	0.001504824	0.00501608	7.0451E-07
Sr	3.32328E-05	0.000115122	0.00038374	4.12317E-09

LOD визначає найнижчу концентрацію аналіту, наявного у пробі, яку можна виявити за допомогою даної методики вимірювання із заданою довірчою ймовірністю (95%). Робочий діапазон вимірювання обмежений знизу межею кількісного визначення LOQ.

8. Висновки

До визначальних характеристик, які покладені в основу практичних рекомендацій щодо використання кісткових заміників за призначенням, належить вимивання мікродомішок з матеріалу. Дослідження швидкості дифузії молекул з подальшим прогнозуванням накопиченням у тканинах повинно належати до першого етапу оцінки біологічної безпеки матеріалу. У роботі розроблені об'єктивно обґрунтовані рекомендації до точності лабораторних досліджень при визначенні концентрації вилуговуваних мікродомішок у рідині вимивання. В якості основи для оцінки точності встановлено гранично допустимі значення похибок кількісного методу досліджень складу рідини у зразках після витримки з кістковими заміниками основи гідроксиапатиту і β -трикальцій фосфату.

Виявлені закономірності вказують на те, що елементи мікродомішок мають різну швидкість розчинення. Співвідношення гідроксиапатит/ β -трикальцій фосфат впливає на швидкість розчинення матеріалу: чим вищий

вміст β -трикальцій фосфату, тим вище швидкість розчинення. Результати досліджень дають змогу встановити рекомендації щодо зниження непевності визначення складу кісткових замінників на основі гідроксиапатиту і бета-трикальцій фосфату, яка зв'язана з проявами біологічної варіації, що відображає реакцію організму на різні чинники зовнішнього середовища та підпорядковується статистичним закономірностям.

9. Подяка

Робота виконується в рамках тематики досліджень проблемної науково-дослідної лабораторії «Біонаноккомпозит» кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії медичного інституту Сумського державного університету

10. Конфлікт інтересів

Фінансового або іншого можливого конфлікту, що стосується роботи, не існує.

Список літератури

1. Gubala, V., Johnston, L. J., Krug, H. F., Moore, C. J., Ober, C. K., Schwenk, M., Vert, M.: Engineered nanomaterials and human health: Part 2. Applications and nanotoxicology (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem. 90(8) 1325 – 1356 (2018).
2. Park J. Y., Park S. H., Kim M. G., Park S. H., Yoo T. H., Kim M. S.: Biomimetic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. In: Noh I. (eds) Biomimetic Medical Materials. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1064 109 – 121 (2018).
3. Neacsu, I. A., Serban, A. P., Nicoara, A. I., Roxana Trusca, R., Ene, V. L., Iordache, F.: Biomimetic Composite Scaffold Based on Naturally Derived Biomaterials. Polymers. 12 (2020).
4. Miclăuş, T., Valla, V., Koukoura, A., Nielsen, A. A., Dahlerup, B., Georgios-Ioannis Tsianos, G-I, Efstathios Vassiliadis, E.: Impact of Design on Medical Device Safety. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 54 839 – 849 (2020).
5. Jahan, S., Yusoff, I.B., Alias, Y.B., Bakar, A.F.B.A.: Reviews of the toxicity behavior of five potential engineered nanomaterials (ENMs) into the aquatic ecosystem. Toxicol Rep. 4, 211 – 220 (2017).
6. Schuh, J. C. L., Funk, K. A.: Compilation of International Standards and Regulatory Guidance Documents for Evaluation of Biomaterials, Medical Devices, and 3-D Printed and Regenerative Medicine Products. Toxicologic Pathology. 47(3) 344 – 357 (2019).
7. ISO 14971:2019 Medical devices – Application of risk management to medical devices.
8. ISO 13022:2012 Medical products containing viable human cells — Application of risk management and requirements for processing practices
9. ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
10. ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation.
11. ISO 10993-9:2019 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.
12. ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials.
13. ISO/CD 10993-17.2 Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents.
14. ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process.
15. ISO/TS 37137-1 Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements. Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 2: Standard guide for absorbable metals.
16. ISO 14155:2020 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice
17. Pandova, I., Panda, A., Valicek, J., Harnicarova, M., Kusnerova, M., Palkova, Z.: Use of sorption of copper cations by clinoptilolite for wastewater treatment. 2018. In: International Journal of Environmental Research and Public Health. Basel (Švajčiarsko): MDPI 15(7) 1 – 12 (2018).