

УДК 678.686:678.664:617.5

*Т.В. Віслогузова, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко***КОМПОЗИЦІЙНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ЕПОКСИДНИХ СМОЛ ЯК ІМПЛАНТАНТИ ДЛЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, м. Київ, Україна**

Огляд наукової літератури присвячено імплантаційним матеріалам для кісткової тканини. Охарактеризовано різноманіття кісткових імплантатів за своєю хімічною природою (ауто-, ало-, ксеногенні, металеві та полімерні композиційні матеріали), їх переваги та недоліки. Показано актуальність та перспективність використання епоксидних смол для медичних застосувань, зокрема створення на їх основі композиційних матеріалів, що мають високі фізико-механічні властивості і тому є придатними для виготовлення імплантатів кісткової тканини. Як альтернатива існуючим імплантатам розглянуто композиційні матеріали, при створенні яких хімічну модифікацію епоксидних смол здійснювали поліуретаном, що забезпечує підвищення біосумісності та еластичності, а фізичну модифікацію – біологічно активними речовинами, що зумовлюють місцеву лікувальну дію композитів. Біосумісні біологічно активні фумаратвмісні епоксиполіуретанові композиційні матеріали, наповнені фероценом, мають підвищену здатність до біодеградації за рахунок введення до їх структури олігооксипропіленфумарату, пролонговану лікувальну дію фероцену, що проявляється у стимуляції регенерації кісткової тканини та високі фізико-механічні властивості, достатні для виконання ними функцій накісних пластин для остеосинтезу.

Ключові слова: кістковий імплантат, композиційний матеріал, біодеградація, епоксидна смола, епоксиполіуретан.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-133-6-4-19

Вступ

В ортопедії та травматології зростає потреба в імплантаційному матеріалі для реконструктивно-відновних операцій щодо пластики кісткової тканини.

Реконструктивна хірургія орієнтована на створення конструкцій, що будуть забезпечувати відновлення, зміцнення та покращення функцій тканин. Матеріали, які застосовуються в тканинній інженерії, повинні мати спектр спеціальних властивостей. Перш за все, вони повинні зберігати свою форму та мати достатні міцнісні характеристики до тих пір, поки нова тканина в місці імплантації не відновиться повністю, бути біосумісними, біодеградабельними, підтримувати ріст клітин, а продукти біодеградації не повинні бути токсичними. Також матеріал має легко стерилізуватися для запобігання інфекцій [1,2].

На сьогодні перспективним напрямом

сучасної науки, який все більше привертає увагу дослідників, є створення імплантатів, які, крім вищезазначених вимог, будуть біологічно активними матеріалами з пролонгованою лікувальною дією, біодеградабельними та здатними стимулювати процеси регенерації кісткової тканини [3]. Питання створення таких імплантатів є актуальним і потребує вирішення.

Метою даної роботи є літературний огляд існуючих імплантатів кісткової тканини, спрямований на пошук оптимальних матеріалів для виготовлення фіксаторів, які будуть максимально відповідати всім поставленим вимогам. Приділена увага епоксидним смолам, використання яких при створенні композитів дозволяє усунути недоліки полімерних матеріалів, зокрема недостатню механічну міцність. Як альтернатива розглянуті епоксиполіуретанові композиційні матеріали, які займають перспективні позиції при застосуванні в тканинній інженерії як

кісткові імплантати.

Імплантаційні матеріали для кісткової тканини

Пошук універсального матеріалу для відновлення цілісності кісткової тканини є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Існує ряд матеріалів для лікування кісткової тканини, але всі вони не позбавлені недоліків. Ідеальним матеріалом, що відмінно приживається, є власна кістка (аутогенний замінник кістки). Його недоліком є брак кількості та необхідність вторинної операції. Альтернативою виступає алогенна кістка, тобто кістка від людини-донора. В цьому випадку до недоліків необхідно додати можливі імунні реакції та розвиток інфекцій. Невичерпним джерелом за кількістю матеріалів є донори тваринного походження (ксеногенний замінник), але при цьому також існує великий ризик інфекцій та імунної реакції відторгнення. Щоб запобігти вказаним ускладненням, як замінники кісток найчастіше використовують метали та синтетичні матеріали. Основними вимогами до таких матеріалів є достатня механічна стабільність, висока біологічна сумісність та висока пористість для надання кістковій тканині можливості вросли в імплантований матеріал і забезпечити механічну фіксацію [4,5].

Відомо, що для виготовлення кісткових імплантатів використовуються метали та сплави завдяки їх високим міцнісним характеристикам. Оскільки біоматеріали мають бути безпечними для використання, застосовують антикорозійні матеріали, такі як нержавіюча сталь, сплав Co–Cr–Mo, металічний титан і титанові сплави [6]. Найбільш широко використовуваними серед металевих імплантаційних матеріалів є титанові. Титан вважається біосумісним і стійким до корозії. Титан та його сплави можуть бути успішно використані для виготовлення біосумісних конструкцій, що підтверджено дослідженнями *in vitro* та *in vivo* [7–10]. Авторами праць [11–13] запропоновані імплантаційні матеріали для лікування дефектів кісткової тканини, які є біоінертними стійкими до корозії пористими матеріалами на основі нікеліду титану. З метою надання нікеліду титану біологічної активності, створено матеріали, що містять у складі біокераміку [13]. Багато авторів розглядають нанесення різних покриттів на поверхню металевих імплантатів для надання їм певних властивостей. Наприклад, для підвищення біосумісності їх поверхню вкривають оксидним шаром, який знижує цитотоксичну дію [14–17], для надання

вибіркової взаємодії з протеїнами, пептидами та клітинами – кальцій-фосфатним покриттям [4]. Металеві імплантати з модифікованою поверхнею біосумісні, однак практично не взаємодіють із кістковою тканиною, що ускладнює утворення міцного з'єднання [17].

Разом з тим, аналіз літературних даних виявив недоліки титанових матеріалів у зв'язку з їх відносною біосумісністю. Дослідження авторів [18] показали, що титанові імплантати викликають хронічну грануломатозну запальну реакцію в місці імплантації. Вчені стверджують, що навіть біосумісні метали та сплави на їх основі не є повністю інертними при тісному контакті з клітинами організму, електрохімічні процеси призводять до корозії, що супроводжується зміною структурної цілісності імплантату та викликає вивільнення іонів металів в оточуючі тканини [19,20]. Осідаючи в тканинах, іони викликають запальні реакції, а їх накопичення може призводити до токсичних реакцій [6,21]. Корозія імплантатів призводить до подальшого розповсюдження елементів по всьому тілу через лімфу та кров. Результати досліджень впливу на тканини селезінки металів, що виділяються з нержавіючої сталі, Cr–Co–Mo сплавів і титану свідчать про токсичні зміни в селезінці, викликані металевими елементами [22]. Крім того, використані при остеосинтезі титанові пластини показали недостатній контакт кістки з імплантатом, а також виявлені продукти корозії в перимплантатному шарі. Такі наслідки, спричинені корозією, свідчать про обережність у використанні титанових пластин як постійних фіксуючих конструкцій [20]. В зв'язку з цим ставиться під сумнів можливість залишати титанові фіксатори в місці імплантації на все життя. Тому існує необхідність їх видалення після консолідації кісткових фрагментів, що потребує додаткової операції.

Необхідно зазначити, що, металеві пластини здатні забезпечити стабільність кісткових уламків при переломах будь-якої складності та локалізації. Але їх міцність значно перевищує міцність кісткової тканини. Різниця в фізико-механічних властивостях між металом і кістковою тканиною спотворює природний розподіл навантажень. Перебування фіксатора в ділянці перелому тривалий час призводить до того, що кісткова тканина цієї ділянки, позбавлена впливу природних механічних навантажень, втрачає мінеральну насиченість та зазнає атрофії або локальної резорбції: виникає так званий «ефект механічного шунта». Тому фіксація металевими

пластинами, з одного боку, дозволяє надійно утримувати уламки в процесі консолідації до повного зрощення, а, з іншого, боку викликає негативні наслідки, що є суттєвим недоліком [23].

Альтернативою металевим пластинам є пластини з біодеградабельних матеріалів, які, виконавши функцію фіксації допоки відбуваються регенераторні процеси кісткової тканини, біодеградують і виводяться з організму без шкідливої дії. Використання таких імплантатів дає змогу уникнути негативних факторів, які виникають при використанні металевих конструкцій (корозії), а також повторного оперативного втручання для їх видалення [24,25]. Крім того, полімерні біодеградабельні матеріали за фізико-механічними властивостями наближаються до кісткової тканини, а процес їх біодеградації передбачає поступову передачу навантаження з пластини на кістку. Тому ризики виникнення атрофії, остеопорозу та інших патологічних процесів відсутні [26]. Іншими важливими характеристиками є біосумісність і можливість використання їх як носіїв лікарських речовин із контрольованим вивільненням [27].

На сьогодні біодеградабельні полімери широко використовують для виготовлення кісткових імплантатів. Найпоширенішими є біодеградабельні полімери на основі полімолочної та полігліколевої кислоти, полілактогліколіду. Їх властивості та швидкість біодеградації можна регулювати, використовуючи різні кополімери з різними молекулярними масами [1]. Відомі композиційні матеріали для відновлення кісткових дефектів одержані на основі здатних до біодеградації полімерних матриць (полі(молочна кислота-ко-гліколева кислота), полікапролактону, полі(D,L-молочної кислоти), полі(L-молочної кислоти)) і біокерамік [1,28–31]. На основі поліестерів полілактиду, полікапролактону і полілактогліколіду розроблені біосумісні біодеградуєчі матеріали для виготовлення накісних пластин [32–35]. Проте дані полімери характеризуються низькими фізико-механічними властивостями та недостатньою жорсткістю. Крім того, автори повідомляють, що їх біодеградація відбувається шляхом гідролізу до вуглекислого газу, води та мономерів із підвищенням рН оточуючих тканин [32].

Серед ненасичених поліестерів заслуговують на увагу поліпропіленфумарти, продукти біодеградації яких є біосумісними та легко виводяться із організму [1]. Біодеградація поліпропіленфумаратів відбувається ферментативним

гідролізом, але на відміну від попередніх матеріалів не впливає на рН оточуючих тканин [32]. Відомі біологічно активні композиційні матеріали на основі олігооксипропіленфумарату, N-вінілпіролідону і диметакрилат триетиленгліколю (ТГМ-3), які містять імуномодулятор левамізол [36] та композити на основі олігооксипропіленфумарату, ТГМ-3, стиролу та левамізолу [37]. Композиційні матеріали характеризуються високим модулем пружності при стисненні, пролонгованим вивільнення імуномодулятора, який активує клітинний імунітет у місці використання [38] та здатністю до біодеградації [39], тому рекомендовані як імплантати кісткової тканини, які несуть високі навантаження.

Серед полімерних матеріалів найбільш широко для виготовлення імплантатів застосовуються поліуретани. Полімерні композиційні матеріали на основі поліуретанів завдяки високій біосумісності, можливості регулювання властивостей шляхом варіювання компонентів і широким можливостям модифікації використовуються для усунення дефектів кісткової тканини [40–46]. Відомі біосумісні біодеградабельні композиційні матеріали на основі пористих поліуретанів (синтезованих з рицинової олії, 2,4-тулуїлендіізоціанату та 1,4-бутандіолу), що містять наногідроксиапатит. Їх гарна клітинна адгезія, зростання і проліферація та міцність на стиснення задовільні для відновлення та заміни губчастої кістки і суглобового хряща [41]. Пористі композити на основі поліуретану (синтезованого з 4,40-дициклогексилметандіізоціанату, рицинової олії, полікапролактондіолу, 1,4-бутандіолу) та гідроксиапатиту здатні до біодеградації, а її швидкість і значення міцності залежать від вмісту гідроксиапатиту. Композити демонструють посилення проліферації клітин і, як наслідок, сприяння загоєнню кісткових дефектів [45]. Одержані біологічно активні композиційні матеріали на основі поліуретану (синтезованого з політетраметиленгліколю, 4,4'-метилендіфенілдіізоціанату, 1,4-бутандіолу) та наногідроксиапатиту, механічні властивості яких можна регулювати [44]. Синтезовані біодеградабельні поліуретани з полі(ε-капролактону), 1,4-бутандіізоціанату та 1,4-бутандіолу, які мають відмінні механічні характеристики для відновлення колінного суглобу [46]. Авторами [47–49] описані композити на основі біодеградуєчого поліуретану, остеопатиту та лікарської речовини декаметоксину для пластики кісткових тканин з пролонговою антисептичною дією. Відомі сегментовані поліуретани, що містять модифікований лактозою

ізоніазид і D-маніт як імплантати з протитуберкульозною дією [50]. Одержані біосумісні композиційні матеріали на основі поліуретану, лікарського препарату ізоніазиду та кальційфосфатного наповнювача з покращеними фізико-механічними властивостями, пролонгованою протитуберкульозною і остеотропною дією як імплантати кісток, вражених туберкульозом [51,52]. У роботі [42] надано біодеградабельні поліуретани (синтезовані з гексаметилендіізоціанату, ϵ -капролактону та 1,4:3,6-діангідро-d-сорбітолу), які можуть бути використані в інженерії хрящової тканини. Втім, для використання як кісткових імплантатів необхідне їх одальше вдосконалення.

Таким чином, сучасна полімерна хімія пропонує широкий асортимент полімерних матеріалів для заміщення дефектів кісткової тканини завдяки можливості підбору складу полімерної матриці та її модифікації, їх високій біосумісності та можливості використання як носіїв лікарських і біологічно активних речовин, здатності до біодеградації. Однак кожен із цих матеріалів має обмежену галузь застосування, яка визначається його властивостями та вимогами до імплантатів. Так, більшість полімерних композиційних матеріалів мають недостатні фізико-механічні властивості для виготовлення імплантатів кісток, що піддаються значним навантаженням. Тому, актуальним напрямом залишається розробка нових біологічно активних композиційних матеріалів для виготовлення імплантатів кісткової тканини з підвищеними міцнісними характеристиками, які будуть біосумісними, гнучкими, здатними до біодеградації та стимуляції тканинної регенерації з пролонгованою лікувальною дією.

З точки зору підвищення фізико-механічних властивостей полімерних композиційних матеріалів заслуговують на увагу епоксидні смоли.

Композиційні матеріали медичного призначення на основі епоксидних смол

Матеріали на основі епоксидних смол мають високу міцність, корозійну та хімічну стійкість, гарні фізико-хімічні та електричні властивості, високу адгезію до різних наповнювачів. Разом з тим епоксидні смоли мають деякі недоліки, такі як крихкість, недостатню життєздатність і термостабільність [53,54]. Тому у «чистому» вигляді епоксидні смоли майже не використовуються. Протягом багатьох років застосування та експлуатації епоксидних сполук накопичений великий досвід щодо їх модифікації,

що дозволяє регулювати їх характеристики в широкому діапазоні [55–57].

Модифікація епоксидних мономерів демонструє підвищення механічних властивостей та зменшення крихкості. Так, епоксидна смола модифікована полімерами, такими як поліуретани або ненасичені полієфіри, використовується для зменшення крихкості з утворенням композитів, що характеризуються підвищеними значеннями міцності, термічної стабільності, адгезії та гнучкості [56,57].

В полімерній хімії існують винаходи, що належать до клейових композицій на основі епоксидних смол для застосування в медичній промисловості, зокрема, для склеювання голок із нержавіючої сталі з полімерною (поліпропіленовою) голівкою при виготовленні ін'єкційних голок одноразового використання.

Так, одержана клейова композиція, що включає епоксидну смолу (діанова смола марок ЕД-20 та ЕД-22, епоксикремнієорганічна смола марки Т-111, епоксिनволачна смола УП-643), пластифікатор (олігоєфіракрилати марок МГФ-9, ТГМ-3, діаліфталат, дибутилфталат), наповнювач (суміш аеросилу з каоліном, діоксид титану або оксидом цинку) та отверджувач (комплекс трифтористого бору з бензиламіном, дициандіамід, солі 2,4,6-трис(дифеніламінометил)фенолу) та з метою підвищення міцності склеювання містить 2-етокси-6,9-діаміноакридінолактат. Зусилля висмикування голкової заготовки з пропіленової голівки для одержаних клейових композицій становить 80–95 Н [58].

Одержана епоксидна клейова композиція, що включає епоксидну діанову смолу та отверджувач на основі імідазолінового похідного (аміноалкілімідазолін), а також продукт конденсації діетиленгліколю з епіхлоргідрином і бутилгліцидиловий ефір. Таке поєднання компонентів забезпечує високу адгезію – зусилля висмикування голкової заготовки з пропіленової голівки становить 90–96 Н; покращені технологічні властивості – необхідну в'язкість і тиксотропність [59].

Авторами [60] синтезовано композиції на основі епоксидної діанової смоли (із групи ДЕГ-1 або ТЕГ-1) із тиксотропними наповнювачами: аеросилом і двоокисом титану. Як отверджувач використано дициандіамід і которан. Винахід дає змогу підвищити адгезійні властивості та життєздатність композиції при зберіганні, а також покращити технологічність за рахунок зниження в'язкості. Міцність склеєних голок із поліпропіленовою голівкою становить

більше 100 Н, а життєздатність композицій при кімнатній температурі становить більше трьох місяців.

Крім того відомі дослідження клею «Остепласт» для полімерного остеосинтезу, який здійснено на основі модифікованої епоксидної смоли з наповнювачами (фібринний порошок, кісткове борошно). Епоксидний клей має високі адгезійні властивості та міцність до 1500 кг/см² для склеювання кісток при переломах [61].

Ще з ХХ століття відомо, що епоксидні смоли знайшли своє застосування в зубопротезній і протезній промисловості, а також в хірургії [62].

Використовують епоксидні смоли і в сучасній стоматології. Авторами [63] проведені дослідження сучасних пломбувальних матеріалів для кореневих каналів на основі епоксидних смол («АН-Plus» виробництва фірми Dentsply, США та «Виєдент» виробництва фірми ВладМиВа, Росія) та встановлено можливість їх використання в клініці при односеансному лікуванні різних форм пульпітів.

«Виєдент» та «АН-Plus» – це пломбувальні матеріали для кореневих каналів зубів на основі епоксидної смоли, амінного отверджувача та рентгеноконтрастних наповнювачів. Ці матеріали мають гарні маніпуляційні властивості, текучість і пластичність, незначну усадку, тривалий робочий час, біоінертність за відношенням до тканин періодонту, гарну адгезію до дентину та гутаперчевих штифтів, добре проникають у дентинні каналці [64–66].

Композиційні матеріали медичного призначення повинні мати комплекс фізико-хімічних і біологічних властивостей для заміщення та лікування конкретних патологічних уражень. Особливо це стосується полімерних матеріалів, призначених для використання як кісткові імплантати.

Перспективними полімерними композитами, як альтернатива металевим імплантатам, є запропонована епоксидна смола, армована вуглецевим або скловолокном [67]. Накісні пластини, виготовлені з епоксидних композиційних матеріалів, не викликають негативних змін у оточуючих тканинах впродовж усього періоду імплантації, тобто мають високу ступінь біосумісності.

Відомий композиційний матеріал, що містить вуглецеві волокна, вбудовані в матрицю епоксидної смоли [68]. Він рентгенопрозорий, термостійкий, надзвичайно міцний і легкий, біосумісний, має модуль пружності, що близький

до модуля пружності кістки. Була проведена краніопластика з використанням цих імплантатів, результати якої дозволили зробити висновок про використання їх для краніопластики у пацієнтів із обширними дефектами черепа або більш складними лобно-орбітальної або скронево-вилочної областей, гарантуючи короткий час операції та відмінні функціональні й естетичні результати.

Також, альтернативою титановим і поліуретановим композиційним матеріалам автори [69] запропонували композити на основі поліуретану і епоксидіанової смоли ЕД-20, що забезпечують високу міцність для фіксації кісткових фрагментів на період репаративного остеогенезу із збереженням біосумісності, та не потребують повторних хірургічних втручань для їх видалення. Накісні пластини, виготовлені із запропонованого матеріалу, на противагу пластинам із титану, дозволяють зменшити вірогідність ускладнень у післяопераційному періоді та значно швидше одержати зростання кісткової тканини в місцях переломів. За своїми фізико-механічними властивостями вони значно перевищують показники полімерного композиційного матеріалу без епоксидіанової смоли та не поступаються титановим.

Отже, з аналізу літературних джерел випливає, що епоксидні смоли використовуються для виготовлення матеріалів медичного призначення та є перспективним класом сполук для створення композиційних матеріалів з підвищеними механічними властивостями. Тому, використання епоксидних смол для створення полімерних композитів з покращеними властивостями як імплантатів кісткової тканини можна вважати доцільним.

Епоксиполіуретанові композиційні матеріали як імплантати кісткової тканини

Альтернативою металевим та вищезазначеним полімерним імплантаційним матеріалам є епоксиполіуретанові (ЕПУ). Епоксиполіуретани є перспективними для використання як матеріали медичного призначення, адже епоксидна складова зумовлює високі фізико-механічні показники матеріалу, а поліуретанова сприяє підвищеній біосумісності й еластичності.

Вибір поліуретану як модифікатора властивостей епоксидних смол зумовлений його високою біосумісністю та різноманітною просторовою будовою [3]. Біосумісність поліуретанів зумовлена наявністю в їх основному ланцюзі

уретанової групи $\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—O—}$, яка за хімічною

будовою близька до пептидної групи білків – CO–NH– [70].

Просторова будова поліуретанів – це один із аспектів, яким визначається галузь їх призначення. В медичній практиці полімери лінійної структури завдяки фізико-механічним і фізико-хімічним властивостям (міцність, еластичність і гідрофільність) використовують як імплантаційні матеріали [71,72], матеріал для лікування ран та опіків [73,74], підкладинки для росту тканинних і клітинних культур [75]. Поліуретани сітчастої структури завдяки своїй розвинутій поверхні та здатності стимулювати тканинну регенерацію використовують як основу при створенні полімерних систем пролонгованого вивільнення лікарських препаратів і біологічно активних речовин як імплантаційні матеріали [3, 6], клей медичний [77].

Крім того, поліуретанова основа добре поєднується з багатьма лікарськими препаратами. Враховуючи реакційну здатність ізоціанатних груп і хімічну будову лікарських речовин, можна отримати різні типи систем з контрольованим вивільненням ліків, де молекули ліків входять у склад основного ланцюга, або препарат розподілений у полімерній матриці без хімічних зв'язків [78]. Введенням у склад композиційних матеріалів біологічно активних наповнювачів можна не тільки змінювати їх структуру та властивості, а й надавати полімерному носієві необхідну біологічну активність.

Автори [23] повідомляють, що накісні пластини для остеосинтезу виготовлені з епоксиполіуретанової композиції за міцносними характеристиками, безумовно, поступається металам, у тому числі титану. Однак фізико-механічні показники кісткової тканини та полімерного матеріалу зіставні, що забезпечує фізіологічний розподіл напружень всередині кістки та не позбавляє її впливу природних механічних навантажень, що є важливим чинником регуляції репаративної регенерації та перебудови кісткової тканини. Оскільки міцність ЕПУ наближається до кістки, тому процеси регенерації кісткової тканини відбуваються у більш фізіологічних умовах і ефект «механічного шунта» виключається.

На сьогодні матеріали на основі епоксиполіуретанів широко використовують для пластики кісткових уражень. Відомі поліуретан-епоксидні композиційні матеріали як імпланти для лікування туберкульозу кісток [79,80], травматичних переломів, у тому числі в щелепно-лицевій хірургії для виготовлення накісних пластин для остеосинтезу [81,82].

У роботах [83,84] описано створення поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів, наповнених гідроксіапатитом і левамізолом, які запропоновані для використання як накісні пластини для остеосинтезу. Полімерні композиції отримували синтезом поліуретану (на основі поліоксипропілегліколю, толуїлендіізоціанату і БД) у середовищі епоксидної діанової смоли ЕД-20. Левамізол у складі композиційних матеріалів дає змогу регулювати інтенсивність клітинного шляху біодеградації поліуретанової основи та стимулює тканинну регенерацію і диференціювання клітинних елементів, які беруть участь в остеогенезі. Гідроксіапатит підвищує фізико-механічні властивості матеріалу. Доклінічні випробовування реакцій навколишніх тканин при імплантації накісних пластин з розроблених матеріалів [83] і комплексні токсикологічні випробовування [82] дозволили зробити висновок про безпечність і біосумісність матеріалів, що дозволяє їх застосування у щелепно-лицевій хірургії.

Таким же методом було одержано поліуретан-епоксиди, наповнені силікагелем, аеросилом і протитуберкульозним препаратом, як кісткові імпланти для усунення кісткових дефектів, що утворюються внаслідок патологічних процесів (туберкульоз кісток) з місцевим лікувальним ефектом, який забезпечується пролонгованою дією протитуберкульозного препарату стрептоміцину [85]. Введення силікагелю й аеросилу у склад композицій сприяє підвищенню фізико-механічних показників, ефективної густини зшивання та термостабільності [86]. Також отримано поліуретан-епоксидні композиційні матеріали з протитуберкульозними препаратами ізоніазидом (гідратид ізонікотинової кислоти) та стрептоміцином для лікування уражених туберкульозом дефектів кісток. Авторами показана іммобілізація стрептоміцину на полімерній матриці за рахунок водневих зв'язків та можливість як фізичної так і хімічної іммобілізації ізоніазиду на ЕПУ основі [80].

Одержані біосумісні епоксиполіуретанові композиційні матеріали на основі епоксидіанового олігомеру ЕД-20, поліуретану (синтезованого з ПОПГ, ТДІ та 1,4-бутандіолу), які містять у своєму складі полі-3-гідроксибутират різної концентрації. Встановлено, що введення до складу епоксиполіуретанової матриці полі-3-гідроксибутирату приводить до підвищення відносного подовження, яке демонструє гнучкість композиції як потенційного імплантату кісткової

тканини [87]. Введення до складу ЕПУ полі-3-гідроксибутирата підвищує біосумісність композиційного матеріалу з тканинами експериментальних тварин. Епоксиполіуретанові композиційні матеріали, що містять у складі полі-3-гідроксибутират рекомендовані як полімерні носії лікарських речовин з метою створення імплантаційних матеріалів для стоматології з пролонгованою лікувальною дією [88].

На основі ЕПУ композиції з використанням наповнювачів полігідроксибутирату та доксорубіцину були одержані біологічно-активні полімерні матеріали з достатньою міцністю й еластичністю, які можуть бути використані як кісткові імпланти [89]. Гістологічними дослідженнями встановлено, що вони є нетоксичними, біосумісними, та не викликають гострої і хронічної запальної реакції [90].

Розроблено наноконпозиційні матеріали на основі епоксиполіуретану, який містить у своєму складі нанорозмірний фулерит. Встановлено, що наноконпозити мають здатність до біодеградації, що проявляється у зменшенні міцності при розриві з одночасним підвищенням відносного подовження, що є позитивним моментом при їх подальшому використанні як імплантаційних матеріалів, оскільки збереження еластичності дозволить зменшити ймовірність травмування імплантатом оточуючих тканин [91].

Отже, аналіз наукової літератури показав різноманітність полімерних матриць на основі епоксидних смол для створення біосумісних матеріалів; плив модифікації полімерів на їх властивості та біологічну активність, що дасть змогу використовувати отримані матеріали в медичній практиці з лікувальною метою. Показана перспективність створення біодеградабельних епоксиполіуретанових композиційних матеріалів як біологічно активних кісткових імплантатів. Зазначені композиційні матеріали характеризуються високими фізико-механічними показниками, але мають низьку здатність до біодеградації.

Відомо, що зміна механічних властивостей під час деградації матеріалу та її тривалість повинні відповідати процесу регенерації кісткової тканини [27]. Дуже тривалий час деградації може бути недоліком, оскільки імплантат поводить себе як металевий. Тому, залишається актуальним і невирішеним завдання отримання нових епоксиполіуретанових композитів для виготовлення кісткових імплантатів із комплексом покращених властивостей (зокрема високими фізико-механічними показниками та підвищеною

здатністю до біодеградації), які будуть відповідати всім необхідним вимогам сучасної реконструктивної хірургії, використання яких не буде потребувати повторного оперативного втручання для їх видалення.

Один із способів його вирішення є введення в структуру полімерного носія здатних до біодеградації фрагментів макромолекул. Роль таких фрагментів можуть відігравати біосумісні ненасичені фумаратвмісні олігоестери, широко застосовувані при виготовленні імплантатів кісткової тканини. Полімери на основі поліпропіленфумаратів здатні до біодеградації за рахунок гідролізу естерних зв'язків із утворенням біосумісних продуктів біодеградації, тому їх використовують в ортопедії протягом багатьох років [92].

Так, враховуючи вищезазначений матеріал, нами було синтезовано олігооксипропіленфумарати [93] на основі яких одержано епоксиполіуретанові композиційні матеріали, наповнені фероценом [94]. Фумаратвмісні ЕПУ, наповнені фероценом, є біологічно активними та біосумісними матеріалами, які можуть бути рекомендовані для подальшого впровадження в медичну практику [95]. Біологічно активна дія пролонгованої форми фероцену в складі ЕПУ імплантату полягає в активації клітинного імунітету щодо ушкоджених тканинних і клітинних структур, що, у свою чергу, приводить до прискорення процесів регенерації і формування навколо імплантату більш зрілої сполучнотканинної капсули [96]. ЕПУ здатні до біодеградації під впливом модельного біологічного середовища [97], при цьому зразки композиційних матеріалів зберігають фізико-механічні властивості, достатні для виконання ними функцій накісних пластин для остеосинтезу.

Виходячи з вищезазначеного, можна зробити висновок, що використання олігооксипропіленфумарату, як олігоестерної складової діізоціанатного форполімеру при синтезі ЕПУ композитів надає полімерному матеріалу підвищеної здатності до біодеградації з формуванням біосумісних продуктів біодеградації, що є важливим моментом при створенні виробів медичного призначення. Модифікація полімерної основи фероценом надає можливість одержання полімерного матеріалу, біологічно активна дія якого проявляється у стимуляції регенерації кісткової тканини. Тому, на нашу думку, фумаратвмісні ЕПУ з фероценом вирішують проблему створення біодеградабельних біологічно активних композитів з високими фізико-механі-

чними показниками для виготовлення імплантаційних матеріалів кісткової тканини з пролонгованою лікувальною дією та здатністю стимулювати регенераторні процеси в місті імплантації.

Висновки

Таким чином, проведений аналіз наукових досліджень як вітчизняних, так і закордонних науковців показав, що на сьогодні відомо багато фіксаторів для остеосинтезу, що можуть забезпечити надійну стабільність кісткових уламків. Проте, небезпека виникнення імунологічної реакції несумісності кісткових тканин із алло- і ксенотрансплантатами, корозія та обмеження росту кістки при використанні металевих конструкцій обумовлюють необхідність пошуку більш оптимального матеріалу. Великою практичною цінністю є можливість застосування як кісткових замінників синтетичних матеріалів, що за своїми фізико-механічними властивостями наближається до кісткової тканини, є біосумісними та можуть бути носіями біологічно активних речовин. Одними найбільш прийнятними полімерними матеріалами є поліуретани зважаючи на їх фізико-хімічні та біологічні характеристики. Однак їх недостатня механічна міцність спонукала дослідників до використання епоксидних смол при створенні композиційних матеріалів з підвищеними міцнісними характеристиками.

Завдяки високим фізико-механічним показникам, біосумісності, можливості модифікації та використання як носіїв біологічно активних речовин, перспективними матеріалами для створення кісткових імплантатів є матеріали на основі модифікованих епоксидних смол, зокрема, епоксиполіуретанові композиційні матеріали. Імобілізація на епоксиполіуретановій матриці біологічно активних препаратів дозволяє створити імплантаційні матеріали, які будуть виконувати не тільки свою основну функцію – фіксацію кісток, а й будуть володіти місцевою пролонгованою лікувальною дією. Синтез фумаратвмісних ЕПУ, їх модифікація фероценом, відкриває перспективу отримання імплантатів кісткової тканини, зокрема накісних пластин для остеосинтезу з покращеними властивостями: високими фізико-механічними властивостями, біосумісністю, біологічною активністю, що проявляється у стимуляції тканинної регенерації за рахунок пролонгованої місцевої дії фероцену та підвищеною здатністю до біодерадації, що дозволяє уникнути повторного оперативного втручання для їх видалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering* / Rezwan K., Chen Q.Z., Blaker J.J., Voccaccini A.R. // *Biomaterials*. – 2006. – Vol.27. – No. 18. – P.3413-3431.
2. *Волова Т.Г., Шишацкая Е.И., Миронов П.В.* Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии. – Красноярск: ИПК СФУ, 2009. – 262 с.
3. *Галатенко Н.Б., Рожнова С.Б.* Биологически активные полимерные материалы для медицины. – К.: Наукова думка, 2013. – 210 с.
4. *Біосумісні кальцій-фосфатні покриття для металевих імплантатів* / Суходуб Л.Б., Волянський А.Ю., Суходуб Л.Ф., Гушлик Б.І, Гайдучок І.Г., Казмірчук В.В., Шульга Н.М., Поволокіна І.В., Парусов А.В., Гайдучок І.Г. // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2011. – No. 4. – P.252-257.
5. *Черненко В.М., Любченко О.В., Трейтак І.В.* Оцінка якісних характеристик остеопластичного матеріалу в експерименті. Огляд літератури та результати морфологічних досліджень // *Новини стоматології*. – 2017. – № 4(93). – С.68-75.
6. *Hanawa T.* Evaluation techniques of metallic biomaterials in vitro // *Sci. Technol. Adv. Mater.* – 2002. – Vol.3. – No. 4. – P.289-295.
7. *Sidambe A.T.* Biocompatibility of advanced manufactured titanium implants – a review // *Materials*. – 2014. – Vol. 7. – No. 12. – P.8168-8188.
8. *Cast titanium as implant material* / Mohammadi S., Victorin L., Ericson L.E., Thomsen P. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 1995. – Vol.6. – No. 8. – P.435-444.
9. *Fujii N., Kusakari H., Maeda T.* A histological study on tissue responses to titanium implantation in rat maxilla: the process of epithelial regeneration and bone reaction // *J. Periodont.* – 1998. – Vol.69. – No. 4. – P. 485-495.
10. *Ozcan M., Hammerle C.* Titanium as a reconstruction and implant material in dentistry: advantages and pitfalls // *Materials*. – 2012. – Vol.5. – No. 9. – P.1528-1545.
11. *Ясенчук Ю.Ф.* Характеристика структурных особенностей пористого никелида титана // *Имплантаты с памятью формы*. – 2007. – № 1-2. – С.61-65.
12. *Эндопротезирование нижней челюсти композитными материалами из никелида титана* / Дюрягин Н.М., Гюнтер В.Э., Сысолятин П.Г., Фоминых А.А., Дюрягина Е.Н. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2010. – № 3. – С.56-61.
13. *Пат. 2190502 РФ, МПК⁷ В 22 F 3/11.* Способ получения пористого материала на основе никелида титана для медицины / Итин В.И., Терехова О.Г., Ульянова Т.Е., Костикова В.А., Шевченко Н.А., Бердникова Д.В. – № 2000106371/02; заявл. 14.03.00.; опубл. 10.10.02.
14. *Барыш А.Е., Малышкина С.В.* Исследование биосовместимости материалов с различным покрытием для ортопедических фиксирующих конструкций в культуре фиб-

робластов // Межд. мед. журн. – 2006. – Т.12. – № 3. – С.105-109.

15. *Multifunctional* biocompatible nanostructured coating for load-bearing implants / Shtansky D.V., Gloushankova N.A., Bashkova I.A., Petrzhek M.I., Sheveiko A.N., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Reshetov I.V., Grigoryan A.S., Levashov E.A. // *Surf. Coat. Technol.* – 2006. – Vol.201. – No. 7. – P.4111-4118.

16. *Multifunctional* Ti-(Ca,Zr)-(C,N,O,P) films for load-bearing implants / Shtansky D.V., Gloushankova N.A., Bashkova I.A., Kharitonova M.A., Moizhess T.G., Sheveiko A.N., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Petrzhek M.I., Levashov E.A. // *Biomaterials.* – 2006. – Vol.27. – No. 19. – P.3519-3531.

17. *Mechanical* and histomorphometric evaluations of titanium implants with different surface treatments inserted in sheep cortical bone / Giavresi G., Fini M., Cigada A., Chiesa R., Rondelli G., Rimondini L., Torricelli P., Aldini N.N., Giardino R. // *Biomaterials.* – 2003. – Vol.24. – No. 9. – P.1583-1594.

18. *Tissue* reaction to bone plates made of pure titanium: a prospective, quantitative clinical study / Ungersboeck A., Geret V., Pohler O., Schuetz M., Wuest W. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 1995. – Vol.6. – No. 4. – P.223-229.

19. *Дедух Н.В., Малишкіна С.В.* Остеоінтеграція кісткової тканини з титановими імплантатами // *Ортопедія, травматологія і протезування.* – 2010. – № 1. – С.115-123.

20. *Local* effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats / Olmedo D.G., Duffo G., Cabrini R.L., Guglielmotti M.B. // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2008. – Vol.37. – No. 11. – P.1032-1038.

21. *General* review of titanium toxicity / Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. // *Int. J. Impl. Dent.* – 2019. – Vol.5. – Article No. 10.

22. *Comparative* study of metallic biomaterials toxicity: a histochemical and immunohistochemical demonstration in mouse spleen / Ferreira M.E., Pereira M.L., Costa G.F., Sousa J.P., Carvalho G.S. // *J. Trace Elem. Med Biol.* – 2003. – Vol.17. – No. 1. – P.45-49.

23. *Маланчук В.О., Астапенко О.О., Копчак А.В.* Особливості застосування біорезорбтивних фіксаторів при переломах лицевого черепа в різних анатомо-функціональних зонах // *Укр. мед. часопис.* – 2013. – Т. 9/10. – № 5(97). – С.156-159.

24. *Bostman O., Pihlajamaki H.* Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review // *Biomaterials.* – 2000. – Vol.21. – No. 24. – P.2615-2621.

25. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications / Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., Verma V., Rashid H., Glogauer M. // *Materials.* – 2015. – Vol.8. – No. 9. – P.5744-5794.

26. *Agrawal C.M.* Biodegradable polymers for orthopaedic applications // *Polymer based systems on tissue engineering, replacement and regeneration. NATO Science Series (Series II: Math. Phys. Chem.).* – 2002. – Vol.86. – P.25-36.

27. *Nair L.S., Laurencin C.T.* Biodegradable polymers as biomaterials // *Prog. Polym. Sci.* – 2007. – Vol.32. – No. 8-9. – P.762-798.

28. *A 5–7 year* in vivo study of high-strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for the internal fixation of bone fractures / Hasegawa S., Ishii S., Tamura J., Furukawa T., Neo M., Matsue Y., Shikinami Y., Okuno M., Nakamura T. // *Biomaterials.* – 2006. – Vol.27. – No. 8. – P.1327-1332.

29. *Wei G., Ma P.X.* Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering // *Biomaterials.* – 2004. – Vol.25. – No. 19. – P.4749-4757.

30. *Yunos D.M., Bretcanu O., Boccaccini A.R.* Polymer-bioceramic composites for tissue engineering scaffolds // *J. Mater. Sci.* – 2008. – Vol.43. – No. 13. – P.4433-4442.

31. *Bioabsorbable* screw fixation for the treatment of ankle fractures / Joukainen A., Partio E.K., Waris P., Joukainen J., Kroger H., Tormala P., Rokkanen P. // *J. Orthopaed. Sci.* – 2007. – Vol.12. – No. 1. – P.28-34.

32. *Волков А.В.* Синтетические биоматериалы на основе полимеров органических кислот в тканевой инженерии // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2005. – № 2. – С.43-45.

33. *Influence* of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration / Leiggener C.S., Curtis R., Muller A.A., Pflugger D., Gogolewski S., Rahn B.A. // *Biomaterials.* – 2006. – Vol.27. – No. 2. – P.202-207.

34. *Polylactic* acid fibre-reinforced polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering / Guarino V., Causa F., Taddei P., di Foggia M., Ciapetti G., Martini D., Fagnano C., Baldini N., Ambrosio L. // *Biomaterials.* – 2008. – Vol.29. – No. 27. – P.3662-3670.

35. *Guided* bone regeneration by poly(lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications / Park J.K., Yeom J., Oh E.J., Reddy M., Kim J.Y., Cho D.W., Lim H.P., Kim N.S., Park S.W., Shin H.I., Yang D.J., Park K.B., Hahn S.K. // *Acta Biomater.* – 2009. – Vol.5. – No. 9. – P.3394-3403.

36. *Розробка* композиційних матеріалів на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та N-вінілпіролідону, які містять імуномодулятор левамізол, і дослідження динаміки його вивільнення / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Нечаева Л.Ю., Кісельова Т.О. // *Наукові записки НАУКМА.* – 2015. – Т.170. – С.53-58.

37. *Розробка* композиційних матеріалів на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та стиролу з пролонгованим вивільнення левамізолу / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Нечаева Л.Ю., Кісельова Т.О. // *Доп. НАН України.* – 2016. – № 11. – С.78-86.

38. *Вивчення* властивостей композиційного матеріалу з пролонговою імуностимулюючою дією як потенційного імплантату кісткової тканини / Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Руденчик Т.В., Кебуладзе І.М. // *Пластична,*

- реконструктивна і естетична хірургія. – 2016. – № 3-4. – С.56-66.
39. *Вплив* модельного біологічного середовища на структуру та властивості композиційних матеріалів з левамизолом і на динаміку вивільнення лікарської речовини / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Нечаєва Л.Ю. // *Вопросы химии и хим. технол.* – 2018. – № 5. – С.140-148.
40. *Baino F., Verne E., Vitale-Brovarone C.* Feasibility, tailoring and properties of polyurethane/bioactive glass composite scaffolds for tissue engineering // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 2009. – Vol.20. – No. 11. – Article No. 2189-2195.
41. *Dong Z., Li Y., Zou Q.* Degradation and biocompatibility of porous nano-hydroxyapatite/polyurethane composite scaffold for bone tissue engineering // *Appl. Surf. Sci.* – 2009. – Vol.255. – No. 12. – P.6087-6091.
42. *The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations / Grad S., Kupcsik L., Gorna K., Gogolewski S., Alini M.* // *Biomaterials.* – 2003. – Vol.24. – No. 28. – P.5163-5171.
43. *Design, synthesis and properties of polyurethane hydrogels for tissue engineering / Petrini P., Fare S., Piva A., Tanzi M.C.* // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 2003. – Vol.14. – No. 8. – P.683-686.
44. *Preparation and characterization of a novel bioactive restorative composite based on covalently coupled polyurethane-nanohydroxyapatite fibres / Khan A.S., Ahmed Z., Edirisinghe M.J., Wong F.S.L., Rehman I.U.* // *Acta Biomater.* – 2008. – Vol.4. – No. 5. – P.1275-1287.
45. *Preparation and characterization of aliphatic polyurethane and hydroxyapatite composite scaffold / Liu H., Zhang L., Zuo Y., Wang L., Huang D., Shen J., Shi P., Li Y.* // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2009. – Vol.112. – No. 5. – P.2968-2975.
46. *Design, synthesis and properties of a degradable polyurethane scaffold for meniscus regeneration / Heijkants R.G.J.C., van Calck R.V., de Groot J.H., Pennings A.J., Schouten A.J., van Tienen T.G., Ramrattan N., Buma P., Veth R.P.H.* // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 2004. – Vol.15. – No. 4. – P.423-427.
47. *Изучение* свойств композиции для пластики костной ткани с антисептическим действием / Галатенко Н.А., Збанацька Н.Л., Нечаєва Л.Ю., Грицай Н.П., Линенко А.Н. // *Доп. НАН України.* – 2005. – № 5. – С.128-133.
48. *Изучение* свойств композиции для остеопластики с декаметоксином / Галатенко Н.А., Збанацька Н.Л., Нечаєва Л.Ю., Гриценко В.П. // *Полім. журн.* – 2005. – Т.27. – № 3. – С.202-206.
49. *Нечаєва Л.Ю., Галатенко Н.А., Храновский В.А.* Разработка биоразлагаемой полимерной композиции для эндопротезирования // *Доп. НАН України.* – 1994. – № 9. – С.143-147.
50. *Синтез і дослідження* сегментованих поліуретанів із фрагментами модифікованого протитуберкульозного препарату / Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Замуліна Л.І., Гладир І.І. // *Полім. журн.* – 2008. – Т.30. – № 4. – С.345-348.
51. *Immobilisation of an antituberculosis drug on a polyurethane carrier and the study of its properties / Galatenko N.A., Zbanatskaya N.L., Gritsenko V.P., Zakashun T.E.* // *Int. Polym. Sci. Technol.* – 2010. – Vol.37. – No. 10. – P.51-57.
52. *Галатенко Н.А., Збанацька Н.Л., Гриценко В.П.* Дослідження структури та фізико-механічних властивостей остеотропної композиції з протитуберкульозною дією // *Полім. журн.* – 2009. – Т.31. – № 2. – С.131-136.
53. *Изучение* влияния кремнийорганических модификаторов на свойства эпоксиносодержащих связующих / Акопова Т.А., Пономаренко О.П., Олихова Ю.В., Осипчук В.С. // *Успехи в химии и хим. технол.* – 2012. – Т.26. – № 3(132). – С.70-72.
54. *Мартинюк М.І., Сіренко Г.О., Бойко Л.Я.* Епоксидні смоли і композиційні матеріали на їх основі (огляд) // *Вісник Прикарпатського нац. ун-ту імені Василя Стефаника. Сер. Хімія.* – 2014. – Випуск 18. – С.115-132.
55. *Чеботарева Е.Г., Огрель Л.Ю.* Современные тенденции модификации эпоксидных полимеров // *Фундаментальные исследования.* – 2008. – № 4. – С.102-104.
56. *Mohan P.* A critical review: the modification, properties, and applications of epoxy resins // *Polym.-Plast. Technol. Eng.* – 2013. – Vol.52. – No. 2. – P.107-125.
57. *Paluvai N.R., Mohanty S., Nayak S.K.* Synthesis and modifications of epoxy resins and their composites: a review // *Polym.-Plast. Technol. Eng.* – 2014. – Vol.53. – No. 16. – P.1723-1758.
58. *Пат. 1237691 СССР, МПК⁵¹ C09J 3/16.* Клеевая композиция / Карапетян А.Н., Кроян С.А., Симонян М.М., Чахоян П.А., Алентьев Р.Я., Белялов В.И., Карбин А.А. – № 3824904; Заявл. 12.12.1984; Оpubл. 15.06.1986. Бюл. № 22.
59. *Пат. 2184131 Российская Федерация, МПК⁷ C09J163/02.* Эпоксидная клеевая композиция / Садова С.П., Козлова И.И., Можухин В.Б., Гузеев В.В. – № 2000107500/04; Заявл. 27.03.2000; Оpubл. 27.06.2002. – 7 с.
60. *Пат. 2285027 РФ, МПК⁷ C09J163/02 C09J171/02.* Клеевая композиция / Киселев В.Я., Шеваров В.С., Бабушкин С.В., Киселев М.В., Бабушкина М.В., Шеваров С.В. – № 2005118802/04; Заявл. 17.06.2005; Оpubл. 10.10.2006. – 8 с.
61. *Краткая медицинская энциклопедия: В 3-х т. / АМН СССР.* – 2-е издание. – М.: Советская Энциклопедия, 1989. – Т. 2: Криз гипертонический - Риккетсии. – 608 с.
62. *Ли Х., Невилл К.* Справочное руководство по эпоксидным смолам: пер. с англ. / под ред. Н.В. Александрова. – М.: Энергия, 1973. – 416 с.
63. *Геранін С.І., Кайдашев І.П., Ніколішин А.К.* Вплив пломбувальних матеріалів для кореневих каналів на деякі показники гемостазу in vitro // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 2. – С.201-205.
64. *Оценка* качества присоединения эндодонтических силеров к гуттаперче и дентину / Елисеева М.В., Дорохова В.Д., Копытов А.А., Чуев В.П. // *Институт стоматологии.* – 2018. – № 3 (80). – С.75-77.
65. *Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based*

root canal sealer AH plus / Leyhausen G., Heil J., Reifferscheid G., Waldmann P., Geurtsen W. // *J. Endodont.* – 1999. – Vol.25. – No. 2. – P.109-113.

66. Митронин А.В., Нехорошева Л.С. Оценка герметичности корневых пломб и их клинической эффективности // *Endodont. Today.* – 2004. – № 1-2. – С.36-41.

67. *Bioinert*, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments / Mano J.F., Sousa R.A., Boesel L.F., Neves N.M., Reis R.L. // *Compos. Sci. Technol.* – 2004. – Vol. 64. – No. 6. – P.789-817.

68. *Saringer W., Nobauer-Huhmann I., Knosp E.* Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique // *Acta Neurochirurg.* – 2002. – Vol. 144. – No. 11. – P.1193-1203.

69. Пат. 79557 Україна, МПК^{СІ} C2, C 08J 3/20 C08J 3/24, A61F 2/28 C08K 3/32 C08K 5/17. Спосіб одержання полімерного композиційного матеріалу / Куксін А.М., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Остапенко О.О. – № а200510172, Заяв. 28.19.2005. Опубл. 25.06.2007. Бюл. № 9.

70. Пхакадзе Г.А. Биодеструктурируемые полимеры. – К.: Наукова думка, 1990. – 160 с.

71. *Морфологические* и биохимические аспекты биодеструкции полиуретанов / Буренко Г.В., Галатенко Н.А., Кабак К.С.; под ред. Г.А. Пхакадзе. – К.: Наукова Думка, 1986. – 152 с.

72. *Teoh S.H., Tang Z.G., Ramakrishna S.* Development of thin elastomeric composite membranes for biomedical applications // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 1999. – Vol.10. – No. 6. – P.343-352.

73. *Поліуретанові* плівкові матеріали зі стійкою антибактеріальною активністю, що містять декаметоксин / Жернова Л.М., Луговська Г.Г., Починок О.В., Галатенко Н.А. // *Композиційні полімерні матеріали.* – 2001. – № 2. – С.131-134.

74. *Макромолекулярні* терапевтичні системи, що містять антибіотики цефалоспоринового ряду / Жернова Л.М., Луговська Г.Г., Починок О.В., Григор'єва М.В., Нечаєва Л.Ю., Галатенко Н.А. // *Доп. НАН України.* – 2001. – № 10. – С.139-143.

75. *Polyurethanes* as potential substrates for sub-retinal pigment epithelial cell transplanted // Williams R.L., Krishna Y., Dixon S., Haridas A., Grierson I., Sheridan C. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 2005. – Vol.16. – No. 12. – P.1087-1092.

76. *Изучение* свойств полимерной композиции на основе сетчатого полиуретана с пролонгированным антинаротическим действием / Григорьева М.В., Мазур Л.М., Галатенко Н.А., Мнышенко Т.И., Закашун Т.Е. // *Полім. журн.* – 2004. – Т.26. – № 4. – С.254-259.

77. *Serial* production of domestic biologically active glue for medical purposes / Lebedev Ye.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kulesh D.V. // *Sci. Innovat.* – 2016. – Vol.12. – No. 1. – P.54-57.

78. *Полиуретановая* композиция для остеопластики с антисептическим действием и ее свойства / Галатенко Н.А., Збанацкая Н.Л., Нечаева Л.Ю., Гриценко В.П. // *Пластические массы.* – 2008. – № 4. – С.51-54.

79. *Розробка і дослідження* нового поліуретан-епоксидного полімерного композиційного матеріалу з ізоніазидом для лікування туберкульозу кісткових тканин / Горбунова Н.О., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Остапчук С.М., Гриценко В.П. // *Вопросы химии и хим. технол.* – 2011. – № 5. – С.44-48.

80. *Дослідження* можливості хімічної іммобілізації протитуберкульозних засобів на поліуретан-епоксидному полімерному носії / Горбунова Н.О., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Гриценко В.П. // *Полім. журн.* – 2011. – Т.33. – № 3. – С.288-295.

81. *Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кебуладзе И.М.* Изучение влияния неорганической составляющей биологически активных полиуретановых композиций на процесс биодеструкции и биосовместимость // *Пластична та реконструктивна хірургія.* – 2011. – Т.16. – № 1. – С.38-45.

82. *Токсиколого-гигиеническая* оценка биодеградируемых биоактивных наклеек для остеосинтеза / Галатенко Н.А., Маланчук В.А., Астапенко Е.А., Рожнова Р.А., Куксін А.Н. // *Доп. НАН України.* – 2008. – № 6. – С.149-152.

83. *Биодеградуемый* материал биоактивной дії на основі поліуретан-епоксидних композицій як носій лікарських речовин / Галатенко Н.А., Куксін А.М., Рожнова Р.А., Астапенко О.О. // *Полім. журн.* – 2008. – Т.30. – № 2. – С.168-172.

84. *Поліуретан-епоксидні* композиції з підвищеними механічними властивостями для реконструктивних операцій у щелепно-лицьовій хірургії / Галатенко Н.А., Куксін А.М., Рожнова Р.А., Астапенко О.О. // *Доп. НАН України.* – 2007. – № 3. – С.142-148.

85. *Биосумисный* полимерный композиционный материал для остеосинтезу с пролонгированной дією протитуберкульозного препарата / Горбунова Н.О., Нечаева Л.Ю., Кулеш Д.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А. // *Полім. журн.* – 2011. – Т.33. – № 2. – С.181-185.

86. *Розробка* та дослідження нових поліуретан-епоксидних композицій, що містять кремнійвмісні наповнювачі та стрептоміцин / Горбунова Н.О., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Левенець Є.Г. // *Полім. журн.* – 2011. – Т.33. – № 1. – С.82-88.

87. *Разработка* и исследования эпоксиполиуретановых композиционных материалов с поли-3-гидроксипропанатом для стоматологии / Галатенко Н.А., Астапенко Е.С., Кулеш Д.В., Левенець Е.Г., Рожнов А.С. // *Доп. НАН України.* – 2015. – № 4. – С.104-110.

88. *Новые* биосовместимые эпоксиполиуретановые композиционные материалы с поли-3-гидроксипропанатом для стоматологии / Галатенко Н.А., Астапенко Е.С., Кулеш Д.В., Широков А.Д., Левенець Е.Г., Рожнов А.С., Кебуладзе И.М.

// Пластична та реконструктивна хірургія. – 2014. – № 3-4. – С.37-48.

89. *Епоксиполіуретанові* композиційні матеріали, що наповнені полігидроксипропаном і доксорубіцином для виготовлення кісткових імплантатів / Лукашевич С.А., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Козлова Г.А. // Доп. НАН України. – 2015. – № 1. – С.111-118.

90. *Вивчення властивостей та дослідження біосумісності* нових епоксиполіуретанових композицій медичного призначення з цитостатичними властивостями / Лукашевич С.А., Кулеш Д.В., Рожнова Р.А., Козлова Г.А., Кебуладзе І.М. // Пластична, реконструктивна і естетична хірургія. – 2015. – № 3-4. – С.48-58.

91. *Наноконструкційні* епоксиполіуретанові матеріали, що наповнені фулеритом / Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Лукашевич С.А., Широков О.Д., Левенець Є.Г. // Доп. НАН України. – 2015. – № 11. – С.91-97.

92. *Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А.* Ненасичені естери та полімерні матеріали на їх основі медичного призначення // Полім. журн. – 2018. – Т.40. – № 4. – С.216-229.

93. *Synthesis and methods of purification of oligooxopropylene fumarates* / Bondarenko P.A., Rudenichik T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. // Int. Polym. Sci. Technol. – 2014. – Vol.41. – No. 2. – P.35-38.

94. *Effect of ferrocene on the structures and properties of epoxy-polyurethane composites* / Rozhnova R.A., Rudenichik T.V., Davidenko V.V., Bondarenko P.A., Galatenko N.A. // Polym. Sci., Ser. A. – 2014. – Vol.56. – No. 3. – P.311-317.

95. *Фероценвмісні* епоксиполіуретанові композиції як перспективний матеріал для пластики кісткових уражень / Галатенко Н.А., Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Кулеш Д.В., Демченко І.Б. // Полім. журн. – 2013. – Т.35. – № 2. – С.192-197.

96. *Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А.* Фероценсодержащие эпоксиполиуретановые композиционные материалы наполненные ферроценом и динамика его высвобождения // Sci. Eng. – 2016. – Т.3. – № 5(5). – С.93-99.

97. *Дослідження впливу модельного біологічного середовища на властивості та структуру епоксиполіуретанових композиційних матеріалів, наповнених фероценом* / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Штомпель В.І., Давиденко В.В., Галатенко Н.А. // Полім. журн. – 2014. – Т.36. – № 4. – С. 424-433.

Надійшла до редакції 10.02.2020

COMPOSITE MATERIALS BASED ON EPOXY RESINS AS IMPLANTS FOR BONE TISSUE (A REVIEW)

T. Vistoluzova, R. Rozhnova, N. Galatenko*

Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

* e-mail: rudenchyk@gmail.com

This review is devoted to implant materials for bone tissue. A variety of bone implants in terms of their chemical nature (auto-, allo-, xenogenic, metallic and polymeric composite materials), their advantages and disadvantages are characterized. The relevance and prospects of using epoxy resins for medical applications are shown. Particularly the creation of composite materials based on epoxy resins with enhanced physical-mechanical properties is of great importance, since they are suitable for the production of bone implants. Composite materials prepared by the chemical modification of epoxy resins via polyurethane, which provides an increase in biocompatibility and elasticity, and by the physical modification via biologically active substances, which causes a local therapeutic effect of the composites, can be considered as an alternative to existing implants. Biocompatible biologically active fumarate-containing epoxy polyurethane composite materials filled with ferrocene exhibit an increased capacity for biodegradation due to introduction of oligooxopropylene fumarate into their structures, a prolonged therapeutic effect of ferrocene, which is manifested in the stimulation of bone regeneration, and improved physical-mechanical properties sufficient to perform the functions of under bone plates for osteosynthesis.

Keywords: bone implant; composite material; biodegradation; epoxy resin; epoxy polyurethane.

REFERENCES

1. Rezwani K., Chen Q.Z., Blaker J.J., Boccaccini A.R. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, pp. 3413-3431.
2. Volova T.G., Shishatskaya Ye.I., Mironov P.V., *Materialy dl'ya meditsyny, kletochnoi i tkanevoi inzhenerii* [Materials for medicine, cellular and tissue engineering]. IPK SFU Publishers, Krasnoyarsk, 2009. 262 p. (in Russian).
3. Galatenko N.A., Rozhnova R.A., *Biologicheski aktivnye polimernye materialy dl'ya meditsyny* [Biologically active polymeric materials for medicine]. Naukova Dumka Publishers, Kyiv, 2013. 210 p. (in Russian).
4. Sukhodub L.B., Volansky A.Yu., Sukhodub L.F., Gushchik B.I., Gayduchok I.G., Kazmirchuk V.V., Schulga N.M., Povolokina I.V., Parusov A.V., Gaiduchok I.G. Biosumisni kaltsii-fosfatni pokrytt'ya dl'ya metalevykh implantativ [Biocompatible calcium-phosphate coatings for metallic implants]. *Annals of Mechnikov Institute*, 2011, no. 4, pp. 252-257. (in Ukrainian).
5. Chernenko V.M., Lyubchenko O.V., Treitak I.V. Otsinka yakisnykh kharakterystyk osteoplastychnoho materialu v eksperymenti. Oglyad literatury ta rezultaty morfologichnykh doslidzhen' [Evaluation of quality characteristics of osteoplastic material by experiment: a literature review and results of morphological studies]. *Novyny Stomatolohii*, 2017, no. 4(93), pp. 68-75. (in Ukrainian).
6. Hanawa T. Evaluation techniques of metallic biomaterials in vitro. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2002, vol. 3, pp. 289-295.
7. Sidambe A.T. Biocompatibility of advanced manufactured titanium implants – a review. *Materials*, 2014, vol. 7, pp. 8168-8188.
8. Mohammadi S., Victorin L., Ericson L.E., Thomsen P. Cast titanium as implant material. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1995, vol. 6, pp. 435-444.

9. Fujii N., Kusakari H., Maeda T. A histological study on tissue responses to titanium implantation in rat maxilla: the process of epithelial regeneration and bone reaction. *Journal of Periodontology*, 1998, vol. 69, pp. 485-495.
10. Ozcan M., Hammerle C. Titanium as a reconstruction and implant material in dentistry: advantages and pitfalls. *Materials*, 2012, vol. 5, pp. 1528-1545.
11. Yasenchuk Yu.F. Kharakteristika strukturnykh osobennosti poristogo nikelida titana [Characteristics of structural features of porous titanium nickelide]. *Implantaty s Pamiatyu Formy*, 2007, no. 1-2, pp. 61-65. (in Russian).
12. Dyuryagin N.M., Gyunter V.E., Sysolyatin P.G., Fominykh A.A., Dyuryagina E.N. Endoprotezirovanie nizhnei chelyusti kompozitnymi materialami iz nikelida titana [Endoprosthetic mandible replacement with titanium nickelide-based composite materials]. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2010, no. 3, pp. 56-61. (in Russian).
13. Itin V.I., Terekhova O.G., Uljanova T.E., Kostikova V.A., Shevchenko N.A., Berdnikova D.V., *Sposob poluchenii poristogo materiala na osnove nikelida titana dl'ya meditsiny* [Method of production of porous material on base of titanium nickelide for medicine]. Patent RU, no. 2190502, 2002. (in Russian).
14. Barysh A.E., Malyshkina S.V. Issledovanie biosovmestivosti materialov s razlichnym pokrytiem dl'ya ortopedicheskikh fiksiruyushchikh konstruksii v kulture fibroblastov [The study of biocompatibility of materials with various surfaces for orthopedic fixation appliances in fibroblast culture]. *International Medical Journal*, 2006, vol. 12, no. 3, pp. 105-109. (in Russian).
15. Shtansky D.V., Gloushankova N.A., Bashkova I.A., Petrzhik M.I., Sheveiko A.N., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Reshetov I.V., Grigoryan A.S., Levashov E.A. Multifunctional biocompatible nanostructured coating for load-bearing implants. *Surface and Coatings Technology*, 2006, vol. 201, pp. 4111-4118.
16. Shtansky D.V., Gloushankova N.A., Bashkova I.A., Kharitonova M.A., Moizhess T.G., Sheveiko A.N., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Petrzhik M.I., Levashov E.A. Multifunctional Ti-(Ca,Zr)-(C,N,O,P) films for load-bearing implants. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, pp. 3519-3531.
17. Giavaresi G., Fini M., Cigada A., Chiesa R., Rondelli G., Rimondini L., Torricelli P., Aldini N.N., Giardino R. Mechanical and histomorphometric evaluations of titanium implants with different surface treatments inserted in sheep cortical bone. *Biomaterials*, 2003, vol. 24, pp. 1583-1594.
18. Ungersboeck A., Geret V., Pohler O., Schuetz M., Wuest W. Tissue reaction to bone plates made of pure titanium: a prospective, quantitative clinical study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1995, vol. 6, pp. 223-229.
19. Dedukh N.V., Malyshkina S.V. Osteointegratsiia Sousa kistkovoyi tkanyny z tytanovymy implantatamy [Osteointegration of the bone tissue with titanium implants]. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*, 2010, no. 1, pp. 115-123. (in Ukrainian).
20. Olmedo D.G., Duffo G., Cabrini R.L., Guglielmotti M.B. Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, vol. 37, pp. 1032-1038.
21. Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. General review of titanium toxicity. *International Journal of Implant Dentistry*, 2019, vol. 5, article no. 10.
22. Ferreira M.E., de Lourdes Pereira M., Garcia e Costa F., J.P., de Carvalho G.S. Comparative study of metallic biomaterials toxicity: a histochemical and immunohistochemical demonstration in mouse spleen. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2003, vol. 17, pp. 45-49.
23. Malanchuk V.O., Astapenko O.O., Kopchak A.V. Osoblyvosti zastosuvannia biorezorbtyvnykh fiksatoriv pry perelomakh lytseвого cherepu v riznykh anatomo-funktsionalnykh zonakh [Peculiarities of biodegradable fixators' application in fractures of facial skull in different functional and anatomical zones]. *Ukrainian Medical Journal*, 2013, vol. 9/10, no. 5(97), pp. 156-159. (in Ukrainian).
24. Bostman O., Pihlajamaki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials*, 2000, vol. 21, pp. 2615-2621.
25. Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., Verma V., Rashid H., Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials*, 2015, vol. 8, pp. 5744-5794.
26. Agrawal C.M. Biodegradable polymers for orthopaedic applications. In: Reis R.L., Cohn D. (eds.) *Polymer based systems on tissue engineering, replacement and regeneration. NATO Science Series (Series II: Mathematics, Physics and Chemistry)*, 2002, vol. 86, pp. 25-36.
27. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, 2007, vol. 32, pp. 762-798.
28. Hasegawa S., Ishii S., Tamura J., Furukawa T., Neo M., Matsusue Y., Shikunami Y., Okuno M., Nakamura T. A 5-7 year in vivo study of high-strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for the internal fixation of bone fractures. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, pp. 1327-1332.
29. Wei G., Ma P.X. Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2004, vol. 25, pp. 4749-4757.
30. Yunos D.M., Bretcanu O., Boccaccini A.R. Polymer-bioceramic composites for tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Science*, 2008, vol. 43, pp. 4433-4442.
31. Joukainen A., Partio E.K., Waris P., Joukainen J., Kroger H., Tormala P., Rokkanen P. Bioabsorbable screw fixation for the treatment of ankle fractures. *Journal of Orthopaedic Science*, 2007, vol. 12, pp. 28-34.
32. Volkov A.V. Sinteticheskie biomaterialy na osnove polimerov organicheskikh kislot v tkanevoi inzhenerii [Synthetic biomaterials based on organic acid polymers in tissue engineering]. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*, 2005, no. 2, pp. 43-45. (in Russian).
33. Leiggenger C.S., Curtis R., Muller A.A., Pfluger D., Gogolewski S., Rahn B.A. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, pp. 202-207.
34. Guarino V., Causa F., Taddei P., di Foggia M., Ciapetti G., Martini D., Fagnano C., Baldini N., Ambrosio L. Poly(lactic acid) fibre-reinforced polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, pp. 3662-3670.
35. Park J.K., Yeom J., Oh E.J., Reddy M., Kim J.Y., Cho D.W., Lim H.P., Kim N.S., Park S.W., Shin H.I., Yang D.J., Park K.B., Hahn S.K. Guided bone regeneration by poly(lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomaterialia*, 2009, vol. 5, pp. 3394-3403.
36. Rudenchuk T.V., Roznova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu. Kiselova T.O. Elaboration of composite materials on the basis of oligooxypropylen fumarate, threeethylenglicol-dimethacrylate and N-vinylpyrrolidone, containing immunomodulator levamisole and research of dynamic its release. *Naukovi Zapysky NaUKMa*, 2015, vol. 170, pp. 53-58. (in Ukrainian).

37. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu., Kiselova T.O. Synthesis of composite materials based on oligoxypropylene fumarate, triethylene glycol dimethacrylate, and styrene with prolonged release of levamisole. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 2016, no. 11, pp. 78-86.
38. Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kulyesh D.V., Rudenchyk T.V., Kebuladze I.M. Properties of composite material with prolonged immunostimulating action as a potential bone implant. *Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2016, no. 3-4, pp. 56-66.
39. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Nechaeva L.Yu. The effects of the model biological medium on the structure and properties of composite materials with levamisole and the dynamics of the release of a drug substance. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2018, no. 5, pp. 140-148. (in Ukrainian).
40. Baino F., Verne E., Vitale-Brovarone C. Feasibility, tailoring and properties of polyurethane/bioactive glass composite scaffolds for tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2009, vol. 20, article no. 2189.
41. Dong Z., Li Y., Zou Q. Degradation and biocompatibility of porous nano-hydroxyapatite/polyurethane composite scaffold for bone tissue engineering. *Applied Surface Science*, 2009, vol. 255, pp. 6087-6091.
42. Grad S., Kupcsik L., Gorna K., Gogolewski S., Alini M. The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Biomaterials*, 2003, vol. 24, pp. 5163-5171.
43. Petrini P., Fare S., Piva A., Tanzi M.C. Design, synthesis and properties of polyurethane hydrogels for tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2003, vol. 14, pp. 683-686.
44. Khan A.S., Ahmed Z., Edirisinghe M.J., Wong F.S.L., Rehman I.U. Preparation and characterization of a novel bioactive restorative composite based on covalently coupled polyurethane-nanohydroxyapatite fibres. *Acta Biomaterialia*, 2008, vol. 4, pp. 1275-1287.
45. Liu H., Zhang L., Zuo Y., Wang L., Huang D., Shen J., Shi P., Li Y. Preparation and characterization of aliphatic polyurethane and hydroxyapatite composite scaffold. *Journal of Applied Polymer Science*, 2009, vol. 112, pp. 2968-2975.
46. Heijkants R.G.J.C., van Calck R.V., de Groot J.H., Pennings A.J., Schouten A.J., van Tienen T.G., Ramrattan N., Buma P., Veth R.P.H. Design, synthesis and properties of a degradable polyurethane scaffold for meniscus regeneration. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2004, vol. 15, pp. 423-427.
47. Galatenko N.A., Zbanatskaya N.L., Nechaeva L.Yu., Gritsai N.P., Linenko A.N. Izuchenie svoystv kompozitsii dl'ya plastiki kostnoi tkani s antisepticheskim deistviem [Study of the properties of a composition for bone grafting with antiseptic action]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 2005, no. 5, pp. 128-133. (in Russian).
48. Galatenko N.A., Zbanatskaya N.L., Nechaeva L.Yu., Gritsenko V.P. Izuchenie svoystv kompozitsii dlia osteoplastiki s dekametoksinom [Study of the properties of a composition for osteoplasty with decamethoxin]. *Polymer Journal*, 2005, vol. 27, no. 3, pp. 202-206. (in Russian).
49. Nechaeva L.Yu., Galatenko N.A., Khranovsky V.A. Razrabotka biorazlagaemoi polimernoii kompozitsii dl'ya endoprotezirovaniya [Development of a biodegradable polymer composition for endoprosthesis]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 1994, no. 9, pp. 143-147. (in Russian).
50. Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Zamulina L.I., Gladyr I.I. Syntez i doslidzhennya segmentovanykh poliuretaniv iz fragmentamy modyfikovanogo protytuberkuloznogo preparatu [Synthesis and investigation of segmented polyurethanes with fragments of modified antitubercular preparation]. *Polymer Journal*, 2008, vol. 30, no. 4, pp. 345-348. (in Ukrainian).
51. Galatenko N.A., Zbanatskaya N.L., Gritsenko V.P., Zakashun T.E. Immobilisation of an antituberculosis drug on a polyurethane carrier and the study of its properties. *International Polymer Science and Technology*, 2010, vol. 37, no. 10, pp. 51-57.
52. Galatenko N.A., Zbanatskaya N.L., Gritsenko V.P. Doslidzhennya struktury ta fizyko-mekhanichnykh vlastyvoستي osteotropnoi kompozitsii z protytuberkuloznoiu diyeyu [Investigation of structure and physical-mechanical properties of osteotropic composition with antituberculosis action]. *Polymer Journal*, 2009, vol. 31, no. 2, pp. 131-136. (in Ukrainian).
53. Akopova T.A., Ponomarenko O.P., Olihoval Yu.V., Osipchuk V.S. Izuchenie vliyaniya kremniyorganicheskikh modifikatorov na svoystva epoksidnykh polimerov [Study of the effect of organosilicon modifiers on the properties of epoxy-containing binders]. *Uspekhi Khimii i Khimicheskoy Tekhnologii*, 2012, vol. 26, no. 3(132), pp. 70-72. (in Russian).
54. Martynyuk M.I., Sirenko H.O., Boyko L.Ya. Epoksydni smoly i kompozitsiini materialy na ikh osnovi (ogl'yad) [Epoxy resins and composite materials based on them (a review)]. *Herald of the Vasyl Stefanyk Precarpathian National University. Series Chemistry*, 2014, no. 181, pp. 115-132. (in Ukrainian).
55. Chebotareva E.G., Ogrel L.Yu. Sovremennyye tendentsii modifikatsii epoksidnykh polimerov [Modern trends in modification of epoxy polymers]. *Fundamental Research*, 2008, no. 4, pp. 102-104. (in Russian).
56. Mohan P. A critical review: the modification, properties, and applications of epoxy resins. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 2013, vol. 52, pp. 107-125.
57. Paluvai N.R., Mohanty S., Nayak S.K. Synthesis and modifications of epoxy resins and their composites: a review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 2014, vol. 53, pp. 1723-1758.
58. Karapetian A.N., Kroian S.A., Simonian M.M., Chakhoian P.A., Alentev R.Ya., Belialov V.I., Karbin A.A., Kleyevaya kompozitsiia [Glue composition]. Patent USSR, no. 1237691, 1986. (in Russian).
59. Sadova S.P., Kozlova I.I., Mozzhukhin V.B., Guzeev V.V., Epoksidnaia kleyevaya kompozitsiia [Epoxy-gluing composition]. Patent RU, no. 2184131, 2002. (in Russian).
60. Kiselev V.Ja., Shevarov V.S., Babushkin S.V., Kiselev M.V., Babushkina M.V., Shevarov S.V., Kleyevaya kompozitsiia [Glue composition]. Patent RU, no. 2285027, 2006. (in Russian).
61. Petrovskiy B.V., *Kratkaya meditsinskaya entsiklopediya* [Short medical encyclopedia, 2nd edition, vol. 2]. Sovetskaya Entsiklopediya Publishers, Moscow, 1989. 608 p. (in Russian).
62. Li Kh., Nevill K., *Spravochnoe rukovodstvo po epoksidnym smolam* [Reference manual on epoxy resins]. Energiya Publishers, Moscow, 1973. 416 p. (in Russian).
63. Geranin S.I., Kaydashev I.P., Nikolishin A.K. Vplyv plombuvalnykh materialiv dl'ya korenevnykh kanaliv na deiki pokaznyky hemostazu in vitro [Influence of endodontic sealers on some indexes of haemostasis in vitro]. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 2010, no. 2, pp. 201-205. (in Ukrainian).
64. Eliseeva M.V., Dorokhova V.D., Kopytov A.A., Chuev V.P. Otsenka kachestva prisoyedineniya endodonticheskikh silerov k guttaperche i dentinu [Evaluation of joining quality of endodontic sealers to gutta-percha and dentine]. *The Dental Institute*, 2018, no. 3(80), pp. 75-77. (in Russian).

65. Leyhausen G., Heil J., Reifferscheid G., Waldmann P., Geurtsen W. Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based root canal sealer AH plus. *Journal of Endodontics*, 1999, vol. 25, pp. 109-113.
66. Mitronin A.V., Nehorsheva L.S. Otsenka germetichnosti korneykh plomb i ikh klinicheskoi effektivnosti [Valuation of root fillings impermeability and their clinical effectiveness]. *Endodontics Today*, 2004, no. 1-2, pp. 36-41. (in Russian).
67. Mano J.F., Sousa R.A., Boesel L.F., Neves N.M., Reis R.L. Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments. *Composites Science and Technology*, 2004, vol. 64, pp. 789-817.
68. Saringer W., Nobauer-Huhmann I., Knosp E. Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique. *Acta Neurochirurgica*, 2002, vol. 144, pp. 1193-1203.
69. Kuksin A.M., Galatenko N.A. Rozhnova R.A., Astapenko O.O., *Sposib oderzhannya polimernogo kompozitsiinogo materialu* [Process for the preparation of polymer composite material]. Patent UA, no. 79557, 2007. (in Ukrainian).
70. Pkhakadze G.A., *Biodestruktiruyemye polimery* [Biodegradable polymers]. Naukova Dumka Publishers, Kiev, 1990. 160 p. (in Russian).
71. Burenko G.V., Galatenko N.A., Kabak K.S., Kolomyitsev A.K., Konoplika K.L., Neumerzhitskiy A.L., Pozniakova T.N., Pkhakadze G.A., Snegirov A.I., Tereshenko T.L., Yatsenko V.P., *Morfologicheskije i biokhimicheskije aspekty biodestruktirii poliuretanov* [Morphological and biochemical aspects of biodegradation of polymers]. Naukova Dumka Publishers, Kiev, 1986. 152 p. (in Russian).
72. Teoh S.H., Tang Z.G., Ramakrishna S. Development of thin elastomeric composite membranes for biomedical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1999, vol. 10, pp. 343-352.
73. Zhernova L.M., Lugovska G.G., Pochynok O.V., Galatenko N.A. Poliuretanovi plivkovi materialy zi stiikoyu antybakterialnoyu aktyvnistyu, shcho mistyat dekametoksyn [Polyurethane film materials with persistent antibacterial activity containing decamethoxin]. *Kompozitsionnye Polimernye Materialy*, 2001, no. 2, pp. 131-134. (in Ukrainian).
74. Zhernova L.M., Lugovska G.G., Pochynok O.V., Grigorieva M.V., Nechaeva L.Yu., Galatenko N.A. Makromolekuliarni terapevtychni systemy, shcho mistyat antybiotyky tsefalosporynovoho riadu [Macromolecular therapeutic systems containing cephalosporin series antibiotics]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 2001, no. 10, pp. 139-143. (in Ukrainian).
75. Williams R.L., Krishna Y., Dixon S., Haridas A., Grierson I., Sheridan C. Polyurethanes as potential substrates for sub-retinal pigment epithelial cell transplantation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2005, vol. 16, pp. 1087-1092.
76. Grigorieva M.V., Mazur L.M., Galatenko N.A., Mnyshenko T.I., Zakashun T.E. Izucheniye svoistv polimernoi kompozitsii na osnovе setchatogo poliuretana s prolongirovannym anarkoticheskim deistviem [A study on the properties of a polymeric composite based on network polyurethane having a long-lasting effect of narcotic drug antagonist]. *Polymer Journal*, 2004, vol. 26, no. 4, pp. 254-259. (in Russian).
77. Lebedev Ye.V., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kulesh D.V. Serial production of domestic biologically active glue for medical purposes. *Science and Innovation*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. 54-57.
78. Galatenko N.A., Zbanatskaia N.L., Nechaeva L.Yu., Gritsenko V.P. Poliuretanovaya kompozitsiya dl'ya osteoplastiki s antisepticheskim deistviem i eye svoistva [Polyurethane composition for osteoplasty with antiseptic action and its properties]. *Plasticheskie Massy*, 2008, no. 4, pp. 51-54. (in Russian).
79. Gorbunova N.O., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Ostapiuk S.M., Gritsenko V.P. Rozrobka i doslidzhennya novogo poliuretan-epoksydnogo polimernogo kompozitsiinogo materialu z izoniazudom dl'ya likuvannya tuberkulozu kistkovykh tkanyn [Development and research of a new polyurethane-epoxy polymer composite material with isoniazid for the treatment of bone tuberculosis]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2011, no. 5, pp. 44-48. (in Ukrainian).
80. Gorbunova N.O., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Gritsenko V.P. Doslidzhennya mozhlyvosti khimichnoyi immobilizatsii protytuberkuloznykh zasobiv na poliuretan-epoksydnomu polimernomu nosii [Investigation of the possibility of antituberculous drug chemical immobilization at epoxy polyurethane polymeric matrix]. *Polymer Journal*, 2011, vol. 33, no. 3, pp. 288-295. (in Ukrainian).
81. Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kebuladze I.M. Izucheniye vliyaniya neorganicheskoi sostavlyaiyushchei biologicheskij aktivnykh poliuretanovykh kompozitsii na protsess biodestruktirii i biosovmestimost [Studying of influence of an inorganic component biologically active polyurethane compositions on process biodegradation and biocompatibility]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2011, vol. 16, no. 1, pp. 38-45. (in Russian).
82. Galatenko N.A., Malanchuk V.A., Astapenko Ye.A., Rozhnova R.A., Kuksin A.N. Toksikologo-gigiyenicheskaya otsenka biodegradiruemiykh bioaktivnykh nakosnykh plastin dl'ya osteosinteza [Toxicological-hygienic studies of biodestructive bioactive bone plates for osteosynthesis]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 2008, no. 6, pp. 149-152. (in Russian).
83. Galatenko N.A., Kuksin A.M., Rozhnova R.A., Astapenko O.O. Biodegraduiemyi material bioaktyvnoyi diyi na osnovi poliuretan-epoksydnikh kompozitsii yak nosii likarskykh rechovyn [Biodegradable material of bioactive action on the basis of polyurethane-epoxy compositions as medicinal preparations carrier]. *Polymer Journal*, 2008, vol. 30, no. 2, pp. 168-172. (in Ukrainian).
84. Galatenko N.A., Kuksin A.M., Rozhnova R.A., Astapenko O.O. Poliuretan-epoksydni kompozitsii z pidvyshchenymy mekhanichnymy vlastyvostiyami dl'ya rekonstruktyvnykh operatsii u shchelepno-lytsovii khirurgii [Polyurethane-epoxy compositions with high mechanical properties for reconstructive operations in maxillofacial surgery]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*, 2007, no. 3, pp. 142-148. (in Ukrainian).
85. Gorbunova N.O., Nechaeva L.Yu., Kulesh D.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Biosumisnyi polimernyi kompozitsiinyi material dl'ya osteosintezy z prolongovanoiu diyeyu protytuberkuloznogo preparatu [The biocompatible polymeric composite materials for osteosynthesis with prolonged action of antituberculous drug]. *Polymer Journal*, 2011, vol. 33, no. 2, pp. 181-185. (in Ukrainian).
86. Gorbunova N.O., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Levenets E.G. Rozrobka ta doslidzhennya novykh poliuretan-epoksydnikh kompozitsii, shcho mistyat kremniivmisi napovniuvachi ta streptomitsyn [Development and investigation of the new epoxy polyurethane composites with nanofillers and streptomycin]. *Polymer Journal*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 82-88. (in Ukrainian).

87. Galatenko N.A., Astapenko Ye.S., Kulesh D.V., Levenets Ye.G., Rozhnov A.S. Razrabotka i issledovaniya epokspoliuretanovykh kompozitsionnykh materialov s poli-3-gidroksibutiratom dl'ya stomatologii [Development and investigation of epoxy polyurethane composites with poly-3-hydroxybutyrate for stomatology]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrayiny*, 2015, no. 4, pp. 104-110. (in Russian).
88. Galatenko N.A., Astapenko Ye.C., Kulesh D.V., Shirokov A.D., Levenets Ye.G., Rozhnov A.S., Kebuladze I.M. Novye biosovmestimye epokspoliuretanovyie kompozitsionnye materialy s poli-3-gidroksibutiratom dl'ya stomatologii [New biocompatible epoxy polyurethane composite materials with poly-3-hydroxybutyrate for stomatology]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014, no. 3-4, pp. 37-48. (in Russian).
89. Lukashevich S.A., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kozlova G.A. Epokspoliuretanovi kompozytsiini materialy, shcho napovneni polihidroksybutyratom i doksorubitsynom dl'ya vygotovlennia kistkovykh implantativ [Epoxy polyurethane composites filled with polyhydroxybutyrate and doxorubicin for the manufacture of bone implants]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrayiny*, 2015, no. 1, pp. 111-118. (in Ukrainian).
90. Lukashevich S.A., Kulyesh D.V., Roznova R.A., Kozlova G.A., Kebuladze I.M. Vyvchennya vlastyvoitei ta doslidzhennya biosumisnosti novykh epokspoliuretanovykh kompozytsii medychnogo pryznachennya z tsytostatychnymy vlastyvostiamy [A study of properties and research of biocompatibility of new epoxy polyurethane compositions for the medical application with cytostatic properties]. *Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2015, no. 3-4, pp. 48-58. (in Ukrainian).
91. Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Lukashevich S.A., Shyrokov O.D., Levenets Ye.G. Nanokompozytsiini epokspoliuretanovi materialy, shcho napovneni fulerytom [Epoxy polyurethane nanocomposites filled with fullerite]. *Dopovidi Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrayiny*, 2015, no. 11, pp. 91-97. (in Ukrainian).
92. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Unsaturated esters and polymeric materials on their basis of medical applications. *Polymer Journal*, 2018, vol. 40, no. 4, pp. 216-229. (in Ukrainian).
93. Bondarenko P.A., Rudenchik T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Synthesis and methods of purification of oligooxypropylene fumarates. *International Polymer Science and Technology*, 2014, vol. 41, no. 2, pp. 35-38.
94. Rozhnova R.A., Rudenchik T.V., Davidenko V.V., Bondarenko P.A., Galatenko N.A. Effect of ferrocene on the structures and properties of epoxy polyurethane composites. *Polymer Science Series A*, 2014, vol. 56, pp. 311-317.
95. Galatenko N.A., Rudenchyk T.V., Roznova R.A., Kulesh D.V., Demchenko I.B. Ferrocene-containing epoxy polyurethane compositions as perspective material for the plastics of bone defects. *Polymer Journal*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 192-197. (in Ukrainian).
96. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A. Fumarate-containing epoxy polyurethanes composite materials filled with ferrocene and dynamic of its release. *Sciences of Europe*, 2016, vol. 3, no. 5(5), pp. 93-99. (in Russian).
97. Rudenchyk T.V., Roznova R.A., Shtompel V.I., Davidenko V.V., Galatenko N.A. Study the influence of model biological medium on structure and properties of epoxy polyurethane composite materials, filled by ferrocene. *Polymer Journal*, 2014, vol. 36, no. 4, pp. 424-433. (in Ukrainian).