



Politechnika Wroclawska

## **ROZPRAWA DOKTORSKA**

**Wpływ wybranych własności  
krzemionkowych warstw wierzchnich  
na możliwości ich zastosowania jako  
pokrycia na stenty wieńcowe**

**mgr inż. Dominika Grygier**

**Promotor:  
dr hab. inż. Włodzimierz Dudziński,  
prof. nadzw. PWr**

*Dla mojego kochanego taty,  
który spogląda teraz na mnie  
zza drugiej strony tęczy...*

## SPIS TREŚCI

Spis treści .....	3
Wprowadzenie .....	6
1. Wstęp .....	8
1.1. Problem zdrowotny .....	8
1.1.1. Choroba niedokrwieniona serca .....	8
1.1.2. Miażdżycza tętnic wieńcowych .....	9
1.1.3. Interwencje medyczne .....	11
1.2. Stenty wieńcowe .....	12
1.2.1. Historia implantów .....	13
1.2.2. Mechanizmy rozprężania zwężonej tętnicy.....	13
1.2.3. Własności charakteryzujące implant .....	16
1.2.4. Klasyfikacja stentów wieńcowych .....	16
1.2.5. Materiały przeznaczone na stenty .....	18
1.3. Restenoza.....	20
1.3.1. Mechanizmy powstania restenozy .....	21
1.3.2. Czynniki ryzyka restenozy .....	22
1.3.3. Metody leczenia zmian restenotycznych.....	23
1.3.4. Implanty odporne na restenozę.....	23
1.4. Proponowana metoda modyfikacji powierzchni stentu .....	26
1.4.1. Technologia zol-żel .....	26
1.4.2. Metoda nanoszenia powłok .....	29
1.4.3. Własności powłok zol-żelowych.....	30
1.4.4. Możliwości aplikacyjne powłok SiO <sub>2</sub> .....	31

2. Teza i cel pracy .....	34
2.1. Teza pracy .....	34
2.2. Cel naukowy .....	34
2.3. Zakres pracy .....	35
3. Metodyka badań .....	38
3.1. Mikroskopowe oraz histologiczne badania materiałów biologicznych .....	39
3.2. Badania z zastosowaniem metod mikroskopii świetlnej i skaningowej mikroskopii elektronowej .....	39
3.3. Badania z zastosowaniem metod elektronowej mikroskopii transmisyjnej .....	40
3.4. Rentgenograficzna analiza strukturalna .....	40
3.5. Ocena budowy fazowej metodami spektralnymi .....	41
3.6. Mikroanaliza składu chemicznego .....	41
3.7. Badania elektrochemiczne .....	41
3.8. Pomiary grubości .....	42
3.9. Analiza wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem .....	42
3.10. Badania odporności warstw krzemionkowych na działanie sił rozciągających .....	43
3.11. Badania topografii powierzchni .....	43
3.12. Badania cytotoksyczności metodą bezpośredniego kontaktu .....	44
4. Analiza procesów zachodzących w tętnicy wieńcowej po implantacji stentu .....	45
4.1. Tętnice po kilku dobach od implantacji stentu .....	45
4.2. Tętnica po 5 latach od implantacji stentu .....	50
5. Syntezowanie warstw krzemionkowych metodą zol-żel .....	53
5.1. Podłoża pod warstwy SiO <sub>2</sub> .....	53
5.2. Preparatyka warstw SiO <sub>2</sub> .....	54
5.3. Wstępna analiza jakości wysynteżowanych warstw SiO <sub>2</sub> .....	57
6. Analiza własności fizykochemicznych warstw SiO <sub>2</sub> .....	61
6.1. Analiza składu chemicznego .....	61
6.2. Ocena budowy fazowej metodami spektralnymi .....	64
6.3. Rentgenograficzna analiza strukturalna .....	67

6.4. Badania z zastosowaniem elektronowej mikroskopii transmisyjnej .....	71
7. Badania elektrochemiczne .....	74
8. Badania własności mechanicznych warstw SiO <sub>2</sub> .....	81
8.1. Badania odporności warstw krzemionkowych na działanie sił rozciągających .....	81
8.2. Analiza wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem .....	88
8.3. Pomiar grubości.....	90
8.4. Badania topografii powierzchni .....	91
9. Laboratoryjny test aplikacyjny.....	95
10. Badania cytotoksyczności .....	103
11. Podsumowanie wyników badań.....	107
12. Wnioski końcowe.....	113
13. Aneks - anatomia i fizjologia krążenia wieńcowego.....	116
Literatura .....	120

## WPROWADZENIE

Choroby układu naczyniowo-sercowego wysuwają się na czołowe miejsce w statystyce zgonów naszego stulecia. Obecnie w Polsce choroba niedokrwienna serca dotyczy prawie miliona mieszkańców, a rocznie z jej powodu umiera około 90 000 ludzi. Stosowana obecnie metoda angioplastyki wieńcowej nie zapewnia stu procentowej skuteczności leczenia, poważnym jej problemem pozostaje nawrót zwężenia (restenoza) dotyczący ok. 15–30% pacjentów poddanych zabiegowi.

Analiza problemu wykazuje, że zdecydowanie najlepszą metodą hamującą powstanie wtórnego zwężenia jest zastosowanie dodatkowych warstw wierzchnich na powierzchni stentu, mających na celu wytworzenie obojętnej bariery pomiędzy metalowym szkieletem, a tkankami układu krwionośnego, a także pełniących rolę nośników leków. Obecnie na rynku znajduje się wiele implantów pokrytych różnymi materiałami, pomimo tego nadal prowadzone są w licznych ośrodkach badania nad nowymi technologiami, zapewniającymi lepsze własności mechaniczne i fizykochemiczne powłok oraz usprawniającymi sposoby uwalniania leków.

W rozprawie doktorskiej na pokrycia stentów wieńcowych proponuje się zastosowanie krzemionkowych warstw wierzchnich wytwarzanych nową technologią zol-żelową. Jest to obecnie jedna z najbardziej progresywnych metod modyfikacji właściwości warstwy wierzchniej biomateriałów metalicznych. Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój tej technologii oraz pozytywne wyniki dotychczasowych badań na implantach kostnych, prowadzonych w wielu ośrodkach badawczych można stwierdzić, że powłoki syntezowane tą metodą będą mogły znaleźć zastosowanie w produkcji warstw wierzchnich przeznaczonych na implanty wewnątrznaczyniowe.

Ocena przydatności powłok, syntezowanych metodą zol-żel przeznaczonych na pokrycia stentów wieńcowych, wymagała wykonania szeregu badań, między innymi: strukturalnych, wytrzymałościowych, oceny chropowatości powierzchni, badań biotolerancji w środowisku tkankowym oraz odporności na korozję.

Uzyskane rezultaty badań wykazały, iż zastosowany dobór prekursorów krzemowych umożliwił uzyskanie ciągłych, gładkich, odpornych na obciążenia powłok zol-żelowych, charakteryzujących się nanometrową grubością oraz niewielkim stopniem rozwinięcia powierzchni. Opisywane właściwości mechaniczne spełniały wymagania stawiane powłokom przeznaczonym na pokrycia implantów wewnątrznaczyniowych. Wyniki przeprowadzonych analiz elektrochemicznych wskazały dodatkowo na biodegradowalny charakter materiału powłokowego dający możliwość zastosowania analizowanych warstw wierzchnich jako nośników leków lub innych substancji aktywnych.

Ocena budowy fazowej metodami spektralnymi wytworzonych warstw SiO<sub>2</sub> wskazała niestety na toksyczny charakter badanych materiałów. Negatywne rezultaty badań potwierdzone zostały również w analizach cytotoksyczności, metodą bezpośredniego kontaktu. W przypadku przeznaczenia tych materiałów do produkcji powłok na implanty medyczne będzie można spodziewać się reakcji mutagennych lub immunologicznych organizmu, co całkowicie dyskwalifikuje ten materiał w zakresie zastosowań wewnątrz żywych organizmów.

# 1. WSTĘP

## 1.1.PROBLEM ZDROWOTNY

### 1.1.1. CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Terminem „choroba niedokrwienna serca” (ischemic heart disease IHD) określa się zróżnicowany patofizjologicznie i klinicznie stan czynnościowego lub trwałego uszkodzenia ludzkiego mięśnia sercowego, wywołany zachwianiem równowagi między wielkością przepływu wieńcowego, a zapotrzebowaniem serca w tlen [1]. Może być ono spowodowane zmianami strukturalnymi lub zaburzeniami czynnościowymi w krążeniu wieńcowym (anatomia i fizjologia krążenia wieńcowego patrz Aneks).

Wyniki projektu badawczego POL-MONICA, będącego częścią międzynarodowego badania koordynowanego przez Światową Organizację Zdrowia - The WHO MONICA Project, wykazały ścisłą korelację pomiędzy rozwojem choroby niedokrwiennej serca, a obecnością czynników ryzyka tej choroby. Badania prowadzone na dużych populacjach, dowiodły stałego wzrostu częstości występowania choroby niedokrwiennej serca w Polsce. Dla Polski częstość zachorowania wynosi średnio 620 przypadków na 100 tysięcy dla mężczyzn i 220 przypadków na 100 tysięcy u kobiet. Zapadalność jest mniejsza we wsiach niż w dużych miastach [2]. Częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obojga płci: od 0,1–1% u kobiet w wieku 45–54 lat do 10–15% u kobiet w wieku 65–74 lat oraz od 2–5% u mężczyzn w wieku 45–54 lat do 10–20% u mężczyzn w wieku 65–74 lat [3]. W Polsce obserwuje się również wzrost występowania tej choroby wśród kobiet i ludzi młodych między innymi wśród 20 - 30 latków [4]. Problem jest tym istotniejszy, iż choroba dotyczy populacji osób w średnim wieku, czynnych zawodowo i społecznie, co poważnie rzutuje na szereg elementów życia społecznego i rodzinnego.



Według Polskiego Towarzystwo Kardiologicznego, za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego uważa się:

- styl życia,
- palenie papierosów,
- dieta obfitująca w kalorie i tłuszcze zwierzęce,
- czynniki fizjologiczne i biochemiczne,
- podwyższone stężenie cholesterolu, zwłaszcza LDL,
- podwyższone stężenie trójglicerydów,
- hiperglikemia lub cukrzyca,
- zwiększone stężenie homocysteiny,
- zwiększone stężenie czynników zakrzepowych (trombogennych) np. fibrynogenu.

Styl życia i czynniki biochemiczne uważane są za czynniki modyfikowalne. Za czynniki nie poddające się modyfikacji i jednocześnie niezależne od chorego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne uważa:

- wiek powyżej 45 lat u mężczyzn i 55 lat u kobiet,
- przedwczesną menopauzę,
- chorobę innych tętnic (kończyn dolnych, mózgu) na tle miażdżycowym.

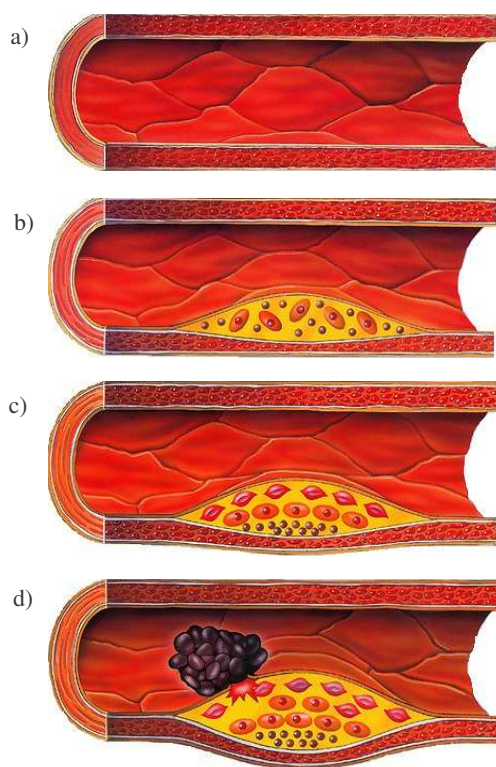
### **1.1.2. MIAŻDŻYCA TĘTNIC WIEŃCOWYCH**

Najczęstszą przyczyną (ponad 90%) wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest miażdżycy tętnic wieńcowych ale poza przewlekłymi i postępującymi zmianami miażdżycowymi ważną rolę w rozwoju tej choroby odgrywają również bodźce zewnętrzne i sposób, w jaki reaguje na nie serce. Te dodatkowe czynniki mogą powodować przedłużający się skurcz naczyń, uszkodzenie jego ścian i powstanie zakrzepu śródnaczyniowego lub wylewu śródściennego.

Miażdżycy naczyń krwionośnych przez wiele lat była rozpoznawana jako proces degeneracyjny ściany naczyń, nierozzerwalnie związany ze „starzeniem się” organizmu. Badania von Rokitanky’ego (1852r.) i Virchova (1956r.) nad rolą hipercholesterolemii i aktywacji układu krzepnięcia w rozwoju tego schorzenia ukształtowały drogę do zupełnie innego sposobu pojmowania patomechanizmu tego schorzenia. Kontynuowane do dnia dzisiejszego badania Russela Rossa udowodniły, że zmiany miażdżycowe są wynikiem długotrwałego procesu zapalnego, pojawiającego się w ścianie naczyń w odpowiedzi na

czynniki takie jak niedotlenienie, wolne rodniki czy siły ścinające, uszkodzające komórki nabłonka [5].

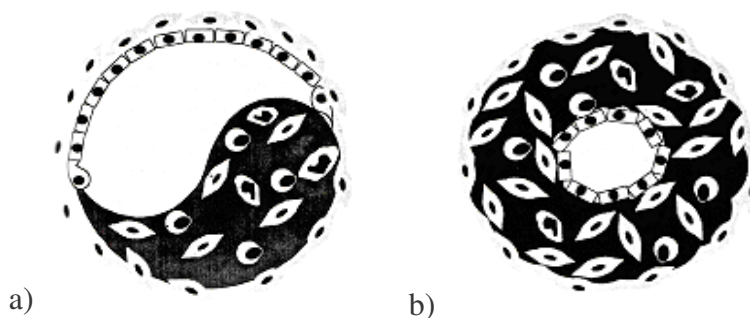
Rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych rozpoczyna się z chwilą przenikania nadmiaru lipoprotein przez warstwę śródbłonka. W wyniku upośledzenia funkcji śródbłonka następuje produkcja substancji łatwo wiążących się z monocytami, związki te włączane są w obręb włókien kolagenowych i tworzą wczesne nacieki tłuszczowe. Następnie rozpoczyna się proces migracji komórek mięśni gładkich z błony środkowej do wewnętrznej i w obrębie powstałego nacieku, tworzą się komórki tkanki łącznej. Mechanizm ten ostatecznie powoduje zmianę ogniska stłuszczenia w niestabilną blaszkę miażdżycową – rys. 1, [6].



Rys. 1. Kolejne stadia powstawania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych: a) zdrowa tętnica, b) wczesne nacieki tłuszczowe, c) blaszka miażdżycowa, d) blaszka miażdżycowa i zakrzep [6].

Włóknisto–rozrostowe zmiany miażdżycowe, zarówno nowo powstałe, jeszcze z zachowanym śródbłonkiem, jak i zaawansowane z czopem zakrzepu, można ogólnie podzielić na dwa typy. Typ pierwszy – (rys. 2a) najczęściej spotykany, prowadzi do asymetrycznego zwężenia światła naczynia. Typ drugi – (rys. 2b) pojawia się

w naczyniach poddanych zabiegom lub przy występowaniu cukrzycy i nadciśnienia. W tym przypadku uszkodzenie śródbłonna jest bardziej rozległe i prowadzi do powstania zmian głównie przerostowych mięśni gładkich w warstwie wewnętrznej, co symetrycznie zwęża światło naczynia [5].



Rys.2. Dwa typy zmian obserwowanych w zmienionych miażdżycowo naczyniach, a) typ pierwszy, b) typ drugi [5].

### 1.1.3. INTERWENCJE MEDYCZNE

Ostatnie lata przyniosły gwałtowny rozwój badań z dziedziny kardiologii, mający na celu zmniejszenie liczby operacji na otwartym sercu przy jednoczesnym zastąpieniu ich zabiegami małoinwazyjnymi. Leczenie pacjentów z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego ma na celu poprawę jakości życia przez zmniejszenie nasilenia objawów dławicowych oraz wydłużenie życia dzięki zmniejszeniu ryzyka zawału serca. Obejmuje ono leczenie zachowawcze oraz leczenie chirurgiczne, w którym główną rolę odgrywają zabiegi rewaskularyzacyjne [1].

Leczenie zachowawcze obejmuje zmianę stylu życia oraz leczenie farmakologiczne. Nakierowane jest ono na eliminację czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy oraz propagowanie zachowań prozdrowotnych. Pacjentowi podawane są leki o działaniu: wieńcowym (zmniejszającym zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen), przeciwpłytkowym, przeciwkrzepliwym, hipolipemizującym oraz leki działające ochronnie na komórki mięśnia sercowego.

Leczeniem typowo chirurgicznym, inwazyjnym jest zabieg wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG - *Coronary Artery Bypass Grafting*). Polega on na zastąpieniu odcinka chorobowo zmienionej tętnicy fragmentem żylnym (najczęściej żyłą

odpischelową) lub tętniczym (tętnicą piersiową wewnętrzną), pobranym od tego samego pacjenta. Takich pomostów można, w trakcie jednego zabiegu, wykonać kilka pomiędzy wszystkimi trzema tętnicami wieńcowymi.

Metoda ta znalazła zastosowanie u pacjentów, z cięższymi postaciami IHD, przede wszystkim w sytuacjach, gdy zmiany miażdżycowe są wielonaczyniowe lub rozsiane i występuje wysokie ryzyko zawału serca [7]. Podstawową zaletą CABG jest duża skuteczność, natomiast zasadniczymi wadami tej metody są wysokie koszty, znaczne obciążenie dla pacjenta, dłuższy pobyt w szpitalu oraz powolny przebieg procesu rekonwalescencji po zabiegu.

Jedną z obecnie najbardziej popularnych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca jest przeszłona śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (PTCA - *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*). Zabieg polegający na poszerzeniu zmienionego miażdżycowo odcinka tętnicy wieńcowej za pomocą zakończonego balonem cewnika, wprowadzonego w miejsce zwężenia.

Klasyczną angioplastykę uzupełniają inne techniki z zastosowaniem różnych instrumentów. Najczęściej stosuje się implanty wewnątrznaczyniowe, nazywane stentami, utrwalające efekt poszerzenia tętnicy, aterektomy, odsysające blaszkę miażdżycową oraz lasery ekscimerowe, stosowane przy zwapniałych zwężeniach.

Obecnie PTCA jest wskazane w stabilnych oraz w ostrych zespołach IHD, w zwężonym pomoście aortalno-wieńcowym oraz w ostrym okresie zawału serca. Rocznie wykonuje się setki tysięcy tego typu zabiegów, szczególnie, iż nie jest on obciążający dla pacjenta i nie wymaga długiej rekonwalescencji.

## 1.2. STENTY WIEŃCOWE

Jednym z najważniejszych osiągnięć ostatnich lat w dziedzinie kardiologii zabiegowej w leczeniu choroby niedokrwiennej serca było wprowadzenie wewnątrznaczyniowych implantów, nazywanych stentami. Stenty są rodzajem metalowego, sprężystego rusztowania o przestrzennej konstrukcji walcowej i milimetrycznych wymiarach, które wszczepia się w miejsce krytycznie zwężonego odcinka tętnicy wieńcowej, w celu podparcia jego ścian i poszerzenia światła [6].

### 1.2.1. HISTORIA IMPLANTÓW

Implantacje stentów do światła tętnic zostały zapoczątkowane przez Dottera w 1960 roku [7]. Zabieg polegał na wszczępieniu stalowej rurki do tętnicy obwodowej psa. Po ponad dwóch latach 2 spośród 3 stentów pozostawały drożne. W 1982 roku D. Maass oraz w 1985 roku Julio Palmaz przeprowadzili kolejne doświadczenia na zwierzętach ze stentami. Początkiem klinicznego ich zastosowania było wszczępienie w 1986 roku przez Sigwarta stentów do natywnych tętnic wieńcowych człowieka po zabiegu koronaroplastyki [8].

Początkowe doświadczenia związane z implantowaniem stentów nie były zbyt zachęcające, często występujące zjawisko wykrzepiania krwi, powodujące wtórne zamykanie światła tętnicy i ostre powikłania, prowadziło do zawałów serca lub zgonów pacjentów. Przełomowym był rok 1993, w którym Antonio Colombo wprowadził wysokociśnieniową metodę rozprężania stentów oraz jednoczesną kontrolę wyników zabiegu przy pomocy ultrasonografii wewnątrznaczyniowej [96]. Spowodowało to obniżenie występowania zjawiska wykrzepiania prawie do zera.

### 1.2.2. MECHANIZM POSZERZANIA ZWĘŻONEJ TĘTNICY

Przed cewnikowaniem należy zapoznać pacjenta z ogólnymi celami, przebiegiem, częstością występowania oraz rodzajem powikłań zabiegu i uzyskać jego akceptację. Planowany zabieg wykonuje się na czczo, nie wcześniej niż po 6 h po ostatnim posiłku [5]. W czasie cewnikowania należy monitorować elektrokardiogram, a po wprowadzeniu cewnika do układu tętniczego również ciśnienie tętnicze przez cały czas trwania zabiegu, z wyjątkiem kilku sekundowych przerw podczas wstrzykiwania środka cieniującego.

W trakcie trwania zabiegu lekarz powinien widzieć wszystkie fragmenty tętnicy i jej odgałęzień z dwóch stron w taki sposób, aby wszystkie gałęzie były od siebie oddzielone przynajmniej w pewnych fazach cyklu pracy serca. Obraz taki można uzyskać stosując odpowiednie skośne projekcje rentgenowskie z pochyleniem dogłowym i doogonowym.

Zabieg PTCA rozpoczyna się od umieszczenia cewnika prowadzącego o średnicy 2,3–2,7 mm, w koszulce założonej do tętnicy udowej lub ramiennej (w przypadku zaawansowanych zmian miażdżycowych w aorcie brzusznej). Ujście poszerzanej tętnicy wieńcowej należy cewnikować w taki sposób, aby cewnik prowadzący tkwił osiowo

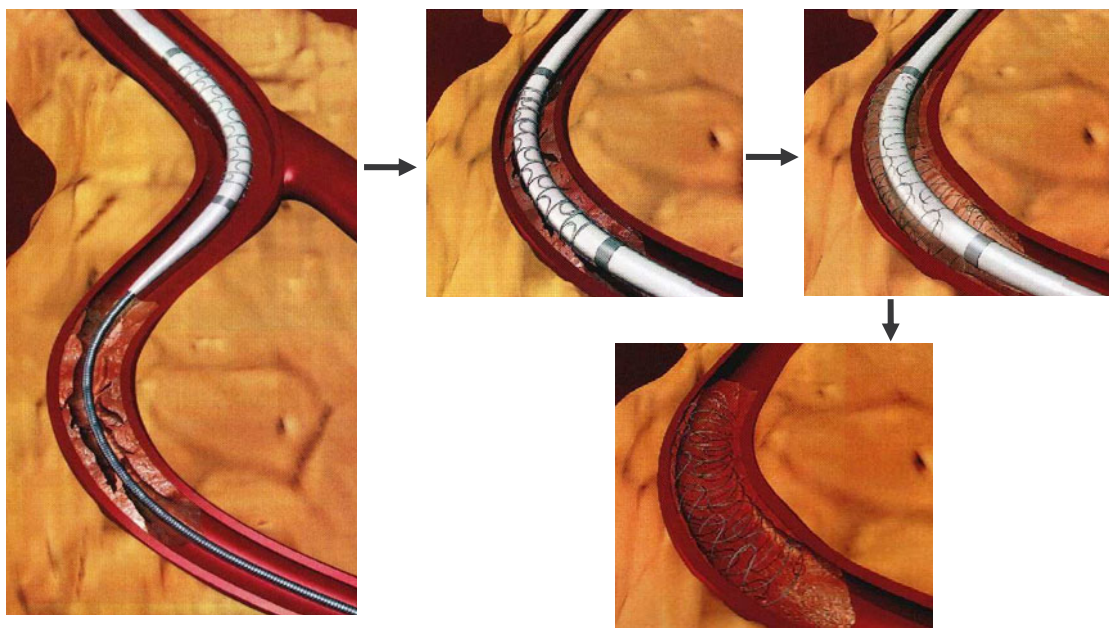
w świetle ujścia i dawał dostateczne podparcie dla wprowadzenia cewnika angioplastycznego w miejsce zwężenia. W tym celu należy, w zależności od anatomii aorty, ujścia tętnic wieńcowych i lokalizacji zwężenia, dobrać odpowiedni typ cewnika, kierując się obrazem angiograficznym. Po cewnikowaniu tętnicy wieńcowej rutynowo wykonuje się wstrzyknięcie środka cieniującego w celu dobrego uwidocznienia miejsca zwężenia i doboru odpowiedniej średnicy balonu dopasowanej do szerokości poszerzanego naczynia.

Następnie wprowadza się zestaw do PTCA; cewnik z przoduającym o około 20–30 cm przewodnikiem. Delikatnie manewrując przewodnikiem pokonuje się zwężenie i umieszcza w obwodowej części tętnicy. Po nim, jak po szynie wsuwa się cewnik do światła tętnicy tak, aby balon znalazł się dokładnie w miejscu zwężenia. Wszystkich manewrów dokonuje się pod kontrolą fluoroskopową aparatu rentgenowskiego o wysokim stopniu rozdzielczości. Metalowy przewodnik może pełnić rolę elektrody do monitorowania śródwieńcowego EKG i elektrody do stymulacji serca. Przy PTCA prawej tętnicy wieńcowej zakłada się elektrodę endokawitarną do prawej komory, gdyż stymulacja za pomocą przewodnika jako elektrody nie zawsze bywa skuteczna.

Balonik ustawiony dokładnie w obrębie zwężenia tętnicy wieńcowej wypełnia się rozcieńczonym środkiem cieniującym za pomocą specjalnej strzykawki z manometrem do ciśnienia 2–4 atm. przez 20–30 s, dla oceny wrażliwości chorego na niedokrwienie spowodowane zamknięciem tętnicy. W przypadku złej tolerancji podaje się dowieńcowo 0,1–0,3 mg rozcieńczonej nitrogliceryny. Podczas kolejnych wypełnień balonu stosuje się ciśnienie rzędu 6–12 atm., w zależności od rodzaju cewnika i oczekiwanego efektu zabiegu. Czas wypełnienia balonu zależy od reakcji chorego na niedokrwienie i wynosi zwykle 1–3 min.

Liczbę wypełnień i wielkość stosowanego ciśnienia w każdym przypadku należy ograniczyć do niezbędnego minimum, koniecznego dla uzyskania dobrego wyniku poszerzenia bez nadmiernego urazu ściany tętnicy. Zwykle są to dwa do trzech wypełnień balonu. Wstrzyknięcie środka cieniującego pomiędzy kolejnymi wypełnieniami balonu pozwala na wstępną ocenę wyniku zabiegu. Jeśli wynik spełnia oczekiwania operatora, cewnik angioplastyczny usuwa się z tętnicy wieńcowej pozostawiając przewodnik w jej świetle na kilka minut. Umożliwi on w razie ostrego zamknięcia tętnicy poszerzanej, które najczęściej występują w pierwszych minutach po PTCA, ponowne wprowadzenie cewnika w celu udroźnienia naczynia, a także założenie stentów wieńcowych – rys. 3.





Rys.3. Schemat przedstawiający mechanizm angioplastyki z użyciem stentu [6].

Prowadnik jest usuwany dopiero po upewnieniu się, że zabieg przebiegł bez powikłań, a następnie wykonywana jest rutynowa kontrola koronarograficzna w celu ostatecznej oceny wyniku zabiegu. Wynik zabiegu uważa się za bardzo dobry, jeśli zwężenie resztkowe wynosi poniżej 30%, brak jest ubytków zacieniowania w miejscu poszerzanym i objawów rozwarstwienia ścian tętnicy.

W uzyskaniu poszerzenia zwężonej tętnicy za pomocą stentu na balonie zasadniczą rolę odgrywają dwa mechanizmy: rozerwanie blaszki miażdżycowej i oderwanie jej błony od błony wewnętrznej oraz rozciągnięcie ściany tętnicy pod wpływem ucisku przez balon i stent znajdujące się wewnątrz tętnicy [5].

Od głębokości i kierunku pęknięcia blaszki miażdżycowej, które trudno przewidzieć, zależą z jednej strony skuteczność zabiegu i jego odległy wynik, z drugiej zaś stopień i rozległość rozwarstwienia błony wewnętrznej, a często również środkowej. Kontrolowane rozciąganie ściany tętnicy poddawanej zabiegowi pozwala uzyskać optymalne światło tętnicy, jednakże jej nadmierne rozciągnięcie prowadzi do uszkodzenia komórek mięśniowych błony środkowej, przejawiającego się zwiotczeniem ściany tętnicy bezpośrednio po zabiegu, opisywanym jako „elastic recoil”.

Zastosowanie wewnątrznacyniowej angioskopii i echokardiografii w czasie zabiegu PTCA udowodniło, że odpowiednie „zgniecenie” i przestrzenna przebudowa blaszki miażdżycowej bez nadmiernego rozciągania ściany tętnicy za pomocą balonu i stentu

o średnicy dokładnie dobranej do światła poszerzanej tętnicy, jest podstawowym warunkiem uzyskanie dobrego i trwałego wyniku zabiegu, przy minimalizacji zagrożenia wystąpienia wtórnego zamknięcia tętnicy wieńcowej.

### **1.2.3. WŁASNOŚCI CHARAKTERYZUJĄCE IMPLANT**

Skuteczność zabiegu angioplastyki wieńcowej w dużej mierze zależy również od odpowiedniego dobrania własności mechanicznych i fizykochemicznych metalowych konstrukcji stentów. Na podstawie długoletnich doświadczeń klinicznych w literaturze prezentowane są podstawowe własności charakteryzujące prawidłowy implant wewnątrznaczyniowy [8, 9, 10, 11, 14]:

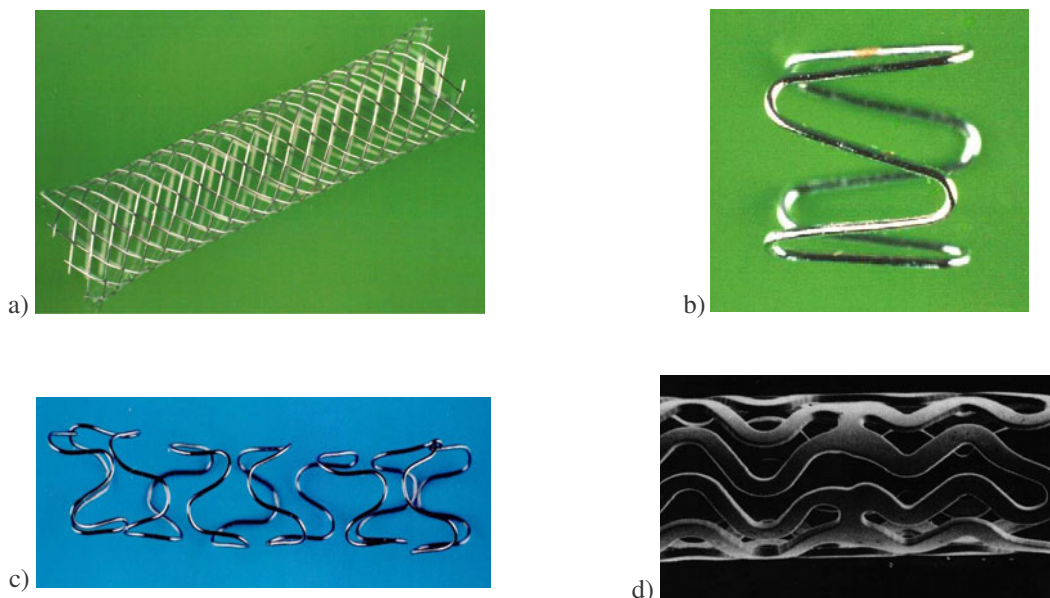
- giętkość, umożliwiającą przeprowadzanie stentu poprzez zakręty proksymalnych odcinków naczyń wieńcowych i zaimplantowanie w miejscu zwężenia,
- łatwość przesuwania w cewniku i tętnicach,
- niski profil stentu na balonie,
- dobra widzialność fluoroskopowa, ułatwiająca precyzyjne umieszczenie stentu i ewentualne rozpoznanie w przypadku przemieszczenia,
- niska trombogenność, chroniąca przez zakrzepami i nawrotami choroby,
- neutralność tkankowa,
- dobra rozciągalność, ułatwiająca mechanizm rozprężania,
- wytrzymałość na siły zewnętrzne, zmniejszająca cykliczne rozciąganie ściany naczyń i redukująca tworzenie się komórek mięśni gładkich,
- mała całkowita powierzchnia stentu,
- dobre własności reologiczne,
- dobre pokrycie stentem ściany naczyń.

### **1.2.4. KLASYFIKACJA STENTÓW WIEŃCOWYCH**

Wymagania stawiane stentom są bardzo ogólne i nie precyzują szczegółowych cech ilościowych czy jakościowych. Dodatkowo, duże zainteresowanie środowiska lekarskiego tą metodą leczenia skłoniło przemysł do produkcji zróżnicowanych modeli tych implantów. Obecnie na rynku znajduje się wiele rodzajów stentów, które można podzielić ze względu na [9, 10, 11, 12, 6, 13, 107]:

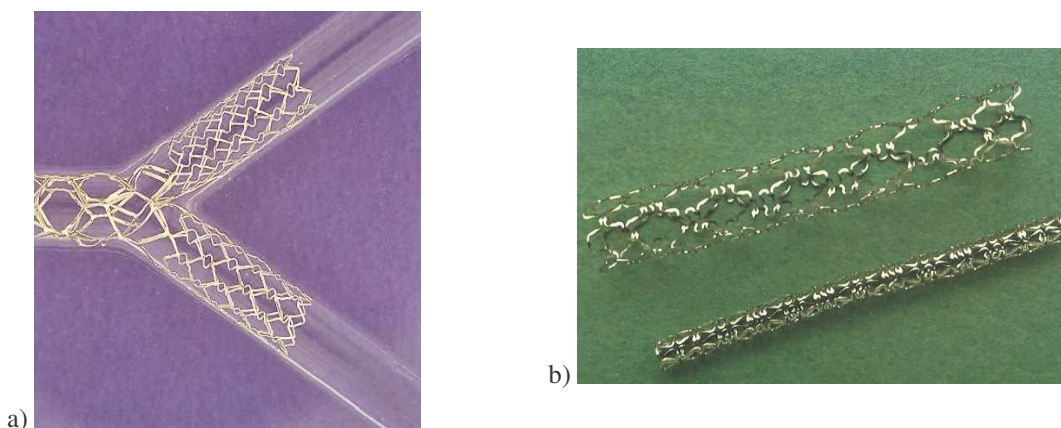


- Technikę ich rozprężania wewnątrz naczynia krwionośnego, wyróżnia się:
- Stenty samorozprężalne wykonane z drutu zwiniętego w sprężystą spiralę, która rozpręża się po wprowadzeniu do naczynia i przyjmuje różne wymiary, przy zachowaniu odśrodkowej siły rozprężającej. Po przeprowadzeniu badań klinicznych okazało się jednak, że stenty tego typu charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wykrzepiania krwi.
  - Innym rodzajem stentów samorozprężalnych są konstrukcje, które ulegają rozprężeniu pod wpływem ciepła. Zbudowane są one ze stopu wykazującego efekt pamięci kształtu (stopy niklu i tytanu). Po wprowadzeniu do miejsca zwężonego naczynia, stent zostaje ogrzany w wyniku, czego spirala ulega rozprężeniu do pożądanego wymiaru. Ten typ stentów klinicznie nie znalazł zastosowania ze względu na skomplikowany proces wprowadzania i trudny do przewidzenia stopień ich rozprężenia.
  - W 1984 roku Julio Palmaz wprowadził stenty implantowane przy użyciu balonu. Zastosowanie balonu wykorzystuje plastyczne właściwości tworzywa metalicznego, z którego wykonany jest stent, a także ułatwia precyzyjne jego założenie. Zaletą tego typu stentów jest niski profil i mała całkowita powierzchnia implantu.



Rys.4. Przykłady rozwiązań konstrukcyjnych stentów wieńcowych: a) siateczkowy, b) pierścieniowy, c) w kształcie zwoju, d) rurkowy z nacięciami [10].

- Konstrukcję implantów wieńcowych można sklasyfikować również, ze względu na technologię wykonania (rys. 4.), wyróżnia się wśród nich następujące stenty:
  - a) siateczkowe, produkowane z nachodzących na siebie metalowych włókien,
  - b) rurkowe z nacięciami, wycięte laserowo z ciągłej metalowej rurki,
  - c) w kształcie zwoju, produkowane z jednego docinka metalowego drutu,
  - d) pierścieniowe, zbudowane z powtarzających się modułów, krótkich zwojów.
- Stenty wieńcowe produkowane są ponadto w różnych kształtach (rys. 5.), ze względu na miejsce implantacji, wyróżnia się:
  - a) stenty w kształcie litery „T”, zakładane są w miejscach, gdzie odchodzą boczne tętnic wieńcowych,
  - b) stenty w kształcie litery „Y”, stosowane w miejscach rozgałęzień tętnic,
  - c) stenty w kształcie litery „I”, implantowane w odcinkach prostych tętnic wieńcowych.



Rys.5. Przykłady stentów o różnych kształtach:  
a) stent w kształcie litery „Y”, b) stenty w kształcie litery „I” [10].

### 1.2.5. MATERIAŁY PRZEZNACZONE NA STENTY

Biomateriał wprowadzony do układu krwionośnego nie może powodować nieodwracalnych uszkodzeń struktury białek, blokowania działania enzymów, zmian składu elektrolitu oraz uszkodzeń elementów morfotycznych krwi. Jednocześnie nie powinien inicjować reakcji toksycznych, mutagennych lub immunologicznych [13, 14].

Obecnie na rynku występuje wiele stentów wieńcowych wykonanych z różnych typów materiałów, do najbardziej popularnych zalicza się [10, 13]:

- stal austenityczną AISI 316L (większość stentów),
- nitinol (Radius<sup>TM</sup>, Cardicoil<sup>TM</sup>, HARTS<sup>TM</sup>, Paragon<sup>TM</sup>),
- stopy platyny z irydem (Angiostent<sup>TM</sup>),
- tantal (Wiktor<sup>®</sup>, Cordis<sup>TM</sup>, Strecker<sup>TM</sup>),
- kobalt (Magic Wallstent<sup>TM</sup>),
- złoto (NIROYAL<sup>TM</sup>),
- polimery (fosforylocholina - DyvYsio<sup>TM</sup> stent, PTFE - Jostent<sup>®</sup>),
- stopy kobaltu (Driver<sup>TM</sup>, Vision<sup>TM</sup>),
- tytan (TTS).

Wszystkie wyżej wymienione rodzaje materiałów spełniają wymagania stawiane materiałom przeznaczonym do zastosowań w medycynie implantacyjnej. Najczęściej jednak stosowanym tworzywem do produkcji stentów wieńcowych jest stal austenityczna kwasoodporna AISI 316L.

Austenityczne stale kwasoodporne stanowią grupę tworzyw, które najwcześniej zostały przystosowane do implantowania w organizmie ludzkim [9, 15, 97, 98, 109]. Systematyczne modernizowanie składu chemicznego i fazowego stali było konsekwencją wieloletnich badań nad ich biotolerancją.

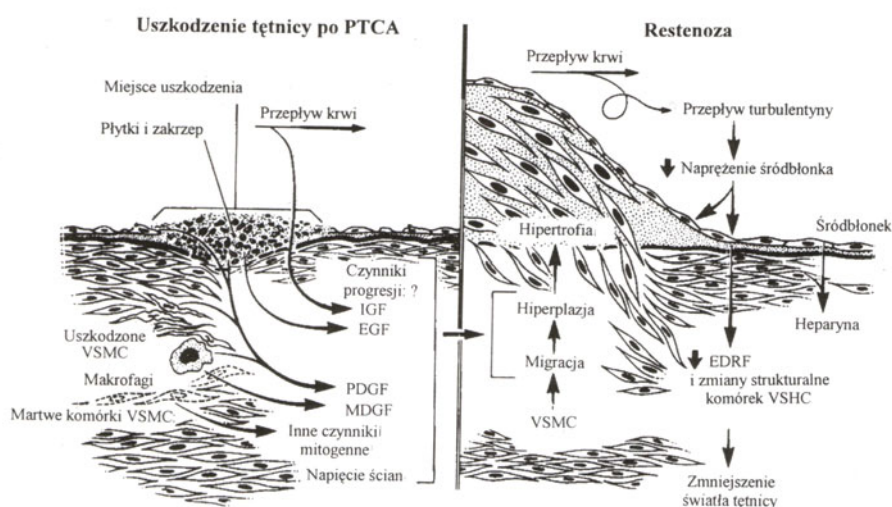
Stale przeznaczone na implanty mają ściśle ustalone składy chemiczne, które zapewniają im paramagnetyczną strukturę austenityczną. Do głównych pierwiastków stopowych w stalach tego typu zaliczyć należy chrom, nikiel i molibden, natomiast wprowadzenie innych dodatków wpływa na przesunięcie granic występowania poszczególnych faz, a także oddziałuje na stabilność struktury austenitycznej.

W stalach przeznaczonych na stenty wieńcowe stosunek Cr-Ni-Mo powinien wynosić około: 18% – 15% – 2,5%. W wyniku zwiększenia stężenia niklu wzrasta odporność stali na korozję naprężeniową, ponadto wysoka energia tworzenia chlorku niklu utrudnia penetrację jonów chloru do tlenkowej warstwy pasywnej. Zawartość molibdenu w sposób wyraźny oddziałuje na kształt krzywej polaryzacji anodowej, zwiększa on także odporność na korozję wżerową. Chrom podobnie jak molibden, poprawia odporność na korozję wżerową poprzez polepszenie własności pasywujących stali oraz przyczynia się do wytworzenia na jej powierzchni warstw tlenkowych.

Bardzo ważnym aspektem dotyczącym stali stosowanej do produkcji stentów wieńcowych jest ich stopień zanieczyszczenia wtrąceniami niemetalicznymi, pozostałymi po procesach metalurgicznych. Rodzaj wtrąceń, ich kształt, ilość oraz sposób rozmieszczenia może mieć olbrzymi wpływ na anizotropię własności mechanicznych materiału szczególnie, jeżeli mamy do czynienia z miniaturyzacją implantu. Nie bez wpływu również pozostaje wielkość ziaren austenitu. Zgodnie z zależnością Halla-Petcha rozmiar ziaren w sposób istotny wpływa na wytrzymałość zmęczeniową tworzyw konstrukcyjnych. Wyniki badań przedstawiane przez Paszende, wykazują, iż optymalny dla stentów rozmiar ziaren nie powinien być większy niż odpowiadający wzorcowi G = 4 wg. normy PN-ISO 5832-1/1997 [13, 14]. Wymusza to konieczność stosowania stali wysokiej jakości, charakteryzującej się drobnoziarnistą strukturą austenitu i minimalną ilością zanieczyszczeń o dużej dyspersji.

### 1.3. RESTENOZA

Poważnym zjawiskiem dotyczącym około 15–30% wszystkich chorych poddanych zabiegowi implantacji stentu [5] jest wtórny nawrót zwężenia, nazywany restenozą. Zjawisko to obserwowane jest w badaniu angiograficznym jako nagłe zmniejszenie średnicy naczynia, o co najmniej 50% w stosunku do wartości uzyskanej w trakcie zabiegu angioplastyki. Przyczyną wystąpienia zmian restenotycznych są liczne komórkowe i molekularne mechanizmy zachodzące w ścianie naczynia wieńcowego na skutek mechanicznego uszkodzenia tętnicy implantowanym stentem, rys. 6 [5,16-21].



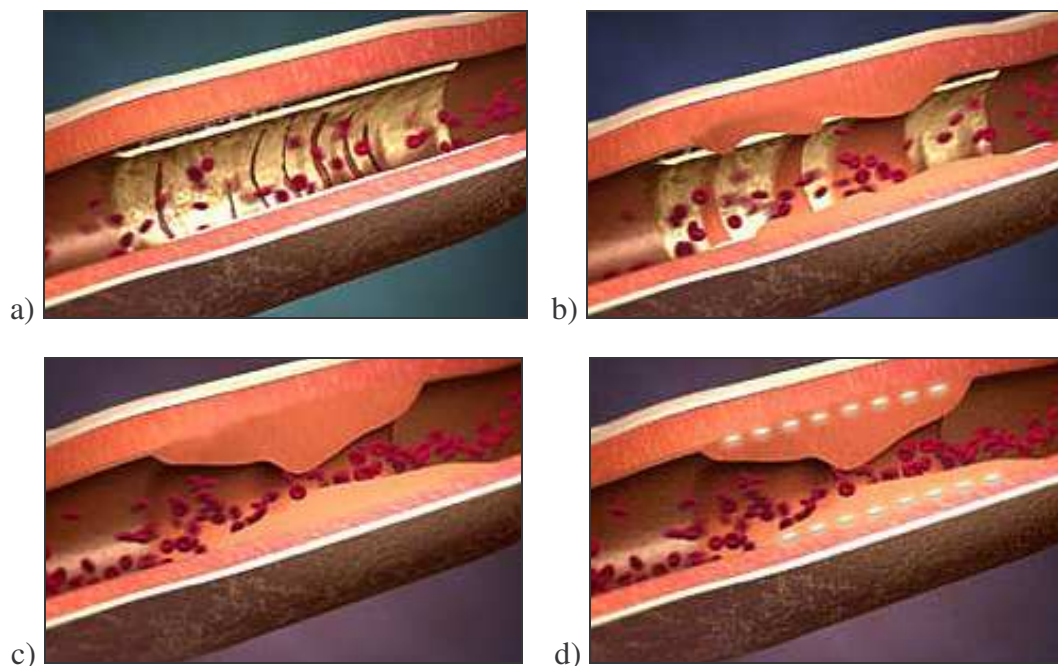
Rys.6. Przepuszczalne mechanizmy powstania restenozy po angioplastyce wieńcowej [5].

Klinicznie restenoza manifestuje się nasileniem objawów dławicowych, zmianą wyników testu wysiłkowego, a także zawałem mięśnia sercowego w obszarze poszerzonej tętnicy. Przyjmuje się, że objawy te świadczą o wystąpieniu restenozy, jeżeli pojawiają się w okresie 6 miesięcy po wykonaniu zabiegu angioplastyki wieńcowej [1].

### 1.3.1. MECHANIZM POWSTANIA RESTENOZY

W procesie zmian zachodzących w naczyniu po implantacji stentu można wyróżnić trzy etapy [17,21] – rys. 7:

- faza wczesnej odpowiedzi na uszkodzenie spowodowane mechanicznym rozprężeniem stentu wieńcowego, dochodzi do powstania skrzepu i szybkiej reakcji ściany naczynia na rozciąganie,
- faza degranulacji komórek układu białokrwinkowego z pobudzeniem fibroblastów i mioblastów do proliferacji prowadzącej do zwiększenia ilości międzykomórkowej macierzy będącej główną przyczyną formowania się neointimy,
- faza późna związana z przebudową ściany naczynia, odpowiedzialną za ostateczne zamknięcie światła naczynia.



Rys.7. Proces zmian zachodzących w naczyniu po implantacji stentu; a) powstanie skrzepu na powierzchni implantu, b) migracja komórek mięśni gładkich i przydanki, c) tworzenie się neointimy, d) restenotyczne zmniejszenie przekroju naczynia.



Podczas implantacji stentu wewnątrz naczynia wieńcowego dochodzi do przerwania ciągłości śródbłonka i odsłonięcie macierzy podśródbłonkowej oraz kolagenu błony wewnętrznej. Przerwanie ciągłości śródbłonka powoduje upośledzenie jego funkcji przeciwzakrzepowych, spowodowanych produkcją tlenu azotu i prostacykliny, będących warunkiem prawidłowego przepływu krwi w naczyniu [1]. Dodatkowo, odsłonięcie włókien tkanki łącznej i macierzy międzykomórkowej sprzyja adhezji oraz aktywacji płytek krwi i wiązaniu fibrynogenu, co prowadzi do powstania skrzepu w obszarze poszerzanego naczynia. W skrajnych przypadkach może wystąpić ostra zakrzepica zwiększająca ryzyko wystąpienia zawału serca [19-23].

Po okresie 3-7 dni od zaimplantowania stentu komórki zapalne przemieszczają się w kierunku ściany naczynia i inicjują miejscowy proces zapalny. Jednocześnie w wyniku uwolnienia czynników mitogennych dochodzi do proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich, tworzących nową błonę wewnętrzną naczynia, nazywaną neointimą.

Tworzenie neointimy wymaga dostarczenia nowych komórek oraz udziału substancji międzykomórkowej [18, 19, 21, 23]. W pierwszych tygodniach od zabiegu aktywowane komórki mięśni gładkich medii i przydanki migrują do uszkodzonej błony wewnętrznej, gdzie proliferują tworząc zewnątrzkomórkową macierz. Nowo powstałe zmiany restenotyczne są ubogikomórkowo, zbudowane głównie z kolagenu i elastyny oraz z fibronektyny i proteoglikanów.

Pomimo zabezpieczenia ścian naczynia poprzez stent w ostatniej fazie dochodzi do przebudowy tętnicy, powodującej ostatecznie utratę jej światła [16, 17, 24, 25]. Proces ten opisywany jest w literaturze jako przystosowawcze zmiany strukturalne zachodzące w całym naczyniu wieńcowym w odpowiedzi na jego mechaniczne uszkodzenie.

### **1.3.2. CZYNNIKI RYZYKA RESTENOZY**

Badania nad zjawiskiem restenozy doprowadziły do określenia szeregu czynników, mogących sprzyjać jej rozwojowi. Można je podzielić na czynniki kliniczne i anatomiczne. Do klinicznych zalicza się niestabilną dusznicę bolesną, płeć męską, cukrzyce, hipercholesterolemię, niewydolność nerek oraz palenie papierosów. Czynniki anatomiczne to: duży stopień zwężenia naczynia przed zabiegiem, obecność zwapnień w poszerzanej blaszce miażdżycowej, długie zwężenia, mała średnica naczynia oraz zwężenie w miejscu rozwidlenia naczynia. Występują jeszcze dodatkowe czynniki ryzyka, związane z samym

zabiegiem, są to między innymi końcowe zwężenia naczyń, zastosowanie małego cewnika balonowego oraz minimalny wymiar światła naczynia po PTCA [5,17,21].

### **1.3.3. METODY LECZENIA ZMIAN RESTENOTYCZNYCH**

U chorego z restenozą najczęściej wykonuje się kolejną angioplastykę. Jej skuteczność jest większa niż w zmianach pierwotnych, a odsetek powikłań mniejszy. Kolejny nawrót zwężenia występuje jednak częściej. Zastosowanie stentów lub aterektomów do leczenia kolejnych restenoz jest obecnie poddawane ocenie klinicznej. Uważa się, że pojawienie się trzeciej restenozy po kolejnych zabiegach PTCA stanowi bezwzględnie wskazanie do leczenia kardiochirurgicznego [1].

Analiza problemu wykazała jednak, że zdecydowanie lepszą metodą hamującą powstanie zwężenia jest zastosowanie dodatkowych warstw wierzchnich na powierzchni stentu, mających na celu wytworzenie obojętnej bariery pomiędzy metalowym szkieletem implantu, a tkankami układu krwionośnego, a także pełniących rolę nośników leków [21].

### **1.3.4. IMPLANTY ODPORNE NA RESTENOZĘ**

Wprowadzenie metalowego stentu do układu naczyniowego inicjuje kompleksową reakcję pomiędzy składnikami krwi a jego powierzchnią. Proces ten stanowi o niebezpieczeństwie wykrzepiania krwi na powierzchni implantu sprzyjającego nawrotom zwężenia w świetle tętnicy wieńcowej. Jedną z metod mającą na celu ograniczenie tych powikłań jest stosowanie stentów pokrytych odpowiednimi lekami przeciwzakrzepowymi oraz powlekanych materiałami obniżającymi trombogenność [26, 27].

W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się zwiększające zainteresowanie aplikacją materiałów niemetalicznych na potrzeby implantów stosowanych w kardiologii zabiegowej. Do najpopularniejszych obecnie należą materiały polimerowe, charakteryzujące się dobrą biotolerancją w środowisku krwi oraz atrombogennością. Stosowane są one obecnie do produkcji samodzielnych konstrukcji implantów, elementów kompozytowych stentów oraz warstw wytwarzanych na ich powierzchni.

Liczba gatunków polimerów syntetycznych niebiodegradowalnych stosowanych na powłoki ochronne na powierzchni stentów jest duża i ciągle wzrasta, do najpopularniejszych należą: poliuretan, silikon, politereftalan etylenu, fosforycholina [13, 28-31]. Wyniki badań wykazały skuteczność tego typu warstw jedynie w ograniczeniu

procesu wczesnego wykrzepiania krwi, nie rozwiązały natomiast problemu proliferacji błony wewnętrznej naczynia powodującej nawrót zwężenia w postaci restenozy.

Uzyskane rezultaty tych prac badawczych spowodowały zainteresowanie grupą polimerów naturalnych (m.in. polikwasy mlekowe, poliglikolid, polisacharyd) [26, 32]. Materiały te charakteryzuje zróżnicowana budowa oraz własności, dzięki czemu niektóre z nich ulegają biodegradacji w środowisku biologicznym. Wyniki badań publikowane przez Lincoffa wykazały skuteczność tego rodzaju powłok zarówno w ograniczeniu procesu wykrzepiania, jak i restenozy [6, 13, 33].

Inną metodą kształtowania własności fizykochemicznych powierzchni stentów jest heparynizacja [13, 34-37]. Metoda ta umożliwia wyeliminowanie podawania pacjentom w okresie pooperacyjnym leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Otrzymane wyniki z badań *in vivo* potwierdziły skuteczność tych powłok w ograniczeniu aktywacji płytek krwi i tworzenia skrzepów. Jednak dalsze badania histomorfometryczne wykazały brak skuteczności tak przygotowanych implantów w ograniczeniu procesu restenozy.

Koncepcja zastosowania powłok ze złota miała na celu poprawę widoczności fluoroskopowej stentów oraz zwiększenie działania antybakteryjnego implantu [94, 95]. Zaletą wykorzystania tego materiału było ograniczenie ryzyka wykrzepiania krwi oraz obniżenie toksyczności wszczepu. Wyniki badań wykazały jednak, że warstwa ta może ulegać korozji w środowisku płynów ustrojowych i ostatecznie nie zapewnia zabezpieczenia poszerzonego naczynia przed restenozą.

W ostatnich latach prowadzone są również badania nad zastosowaniem amorficznego węgla krzemu, na pokrycia stentów wieńcowych [6, 13, 38]. Uzyskane wstępne wyniki wykazują dobrą odporność korozyjną tego typu materiału w środowisku płynów ustrojowych. Znane są również doniesienia o skuteczności tych powłok w ograniczaniu aktywacji płytek krwi i agregacji leukocytów.

Pojawiły się także w literaturze informacje o korzystnym wpływie warstw węglowych na zwiększenie biotolerancji implantów metalicznych w środowisku naczyniowym [6, 39, 40]. W grupie tych materiałów znajdują się powłoki typu DLC (Diamond Like Carbon), które ze względu na strukturę można podzielić na zawierające wodór a-C:H oraz niezawierające wodoru a-C. Pomimo wielu korzystnych własności warstw typu DLC ich aplikacja do pokrywania powierzchni stentów jest obecnie uważana za kontrowersyjną. Wątpliwości związane są głównie z kruchością tego typu materiału, mogącą inicjować

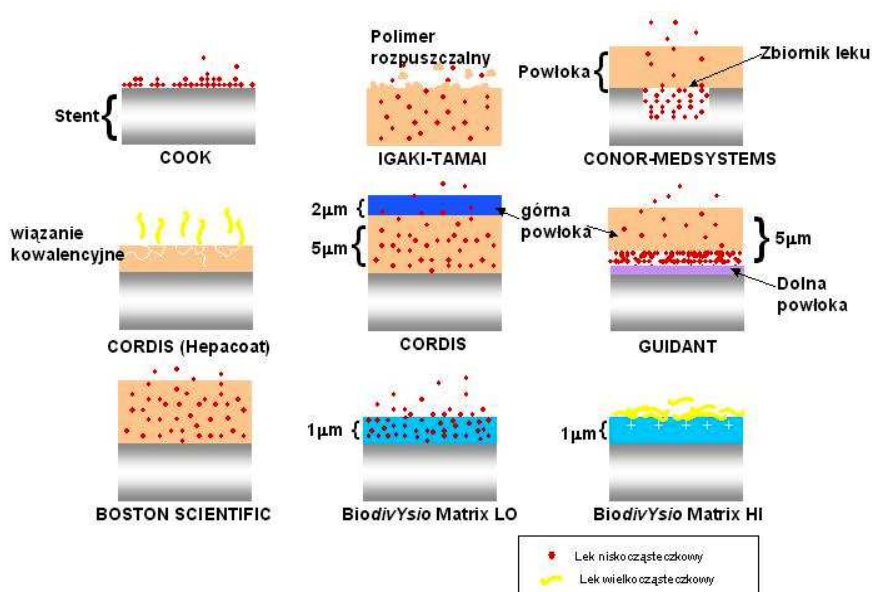


pękanie stentów podczas implantacji, a także w czasie ich użytkowania w warunkach zmiennych obciążeń, panujących w naczyniu wieńcowym.

Dużym postępowaniem w profilaktyce procesu wykrzepiania oraz w leczeniu zmian restenotycznych było zastosowanie stentów uwalniających leki. Do struktury powłok polimerowych osadzonych na stentach wprowadzane są substancje atrombogenne i przeciwzapalne, które po wprowadzeniu implantu do tętnic uwalniane są stopniowo do krwi i tkanek naczynia. Wyniki badań klinicznych wykazują, że jest to jedno z najbardziej znaczących osiągnięć w kardiologii zabiegowej [13, 41-45].

Obecnie na rynku znajduje się wiele stentów różniących się rodzajem, dawką leku, a także sposobem jego uwalniania oraz czasem działania na komórki ścian naczyń wieńcowych – rys. 8. Leki stosowane w warstwach wierzchnich stentów można sklasyfikować ze względu na sposób działania na ścianę tętnic i na cały układ krążenia wieńcowego, spośród najczęściej stosowanych wyróżnia się następujące substancje:

- antyproliferacyjne: Paclitaxel, aktynomycyna, Vinkrystyna, Metotrexat,
- immunosupresyjne: Sirolimus, tacrolimus, tranilast, dexametazon, cyklosporyna,
- hamujące migrację komórek: Halofuginan, inhibitor C-proteinazy, Inhibitor metaloproteinazy, batimastat, inhibitor hydroksylazy propylowej,
- pobudzające proces gojenia i poprawiające funkcję śródbłonna: VEGF, 17-b estradiol, statyny, BCP 671,
- hamujące wykrzepianie: Hirudyna, heparyna, iloprost, abciximab.



Rys.8. Różne konstrukcje stentów uwalniających leki.

Obecnie wśród badanych substancji najkorzystniejszy efekt w prewencji restenozy wykazano dla dwóch leków: repamecyny oraz paclitaxelu [21, 44, 45]. Wyniki wielośrodkowych, randomizowanych badań, wykazały wysoką skuteczność stentów pokrywanych tymi lekami w porównaniu ze stentami bez powłoki.

#### 1.4. PROPONOWANA METODA MODYFIKACJI POWIERZCHNI STENTU

Obecnie na rynku znajduje się wiele stentów pokrytych różnymi materiałami, pomimo tego nadal prowadzone są w licznych ośrodkach badania nad nowymi technologiami, zapewniającymi lepsze własności mechaniczne i fizykochemiczne powłok oraz usprawniającymi sposoby uwalniania leków [26-45]. W rozprawie doktorskiej na pokrycia stentów wieńcowych proponuje się zastosowanie krzemionkowych warstw wierzchnich wytwarzanych nową technologią zol-żelową. Jest to obecnie jedna z najbardziej progresywnych metod modyfikacji właściwości warstwy wierzchniej biomateriałów metalicznych.

##### 1.4.1. TECHNOLOGIA ZOL-ŻEL

Metoda zol-żel polega na sporządzaniu roztworów koloidalnych (zoli) w wyniku hydrolizy i kondensacji użytych prekursorów. Zaawansowany proces kondensacji, połączony z odparowaniem rozpuszczalnika, prowadzi do otrzymania żeli, z których po wypaleniu można uzyskać powłokę ceramiczną na podłożu implantu metalicznego [46-48] – rys. 9.



Rys.9. Procesy zachodzące w poszczególnych etapach otrzymywania warstwy metodą zol-żel [48].

Pierwszym etapem syntezy jest połączenie ciekłego prekursora (alkoholanu) alkoksyzkrzemowego w odpowiednim stosunku molowym z rozpuszczalnikiem [47, 49]. Najczęściej stosowanymi prekursorami krzemionki są tetraetoksyilan oraz

tetrametoksysilan, oznaczane jako TEOS oraz TMOS. Rozpoczyna się proces hydrolizy roztworu wyjściowego:



Niemal jednocześnie z uzyskaniem homogenicznego hydrolizatu (zolu) następuje proces kondensacji (żelowania). Polega on na utworzeniu sieci wiązań  $\equiv \text{Si-O-Si} \equiv$ , będących w stanie utrzymać fizyczną spójność próbki i zachować kształt nadany przez naczynie. Za tworzenie mostków siloksanowych odpowiedzialne są procesy kondensacji [47, 50]:



W tym etapie możliwe jest łączenie się fragmentów sieci w jedną makrocząteczkę. Cząstki roztworu koloidalnego ulegają agregacji tworząc cząstkę o rozmiarach makroskopowych, obejmujących całą objętość pierwotnego roztworu. Żel jest ciałem, co najmniej dwuskładnikowym, w którym rozproszona jest w dużej ilości ciecz. Żel zachowuje kształt, lecz ulega łatwo deformacji pod wpływem małych sił [50, 51].

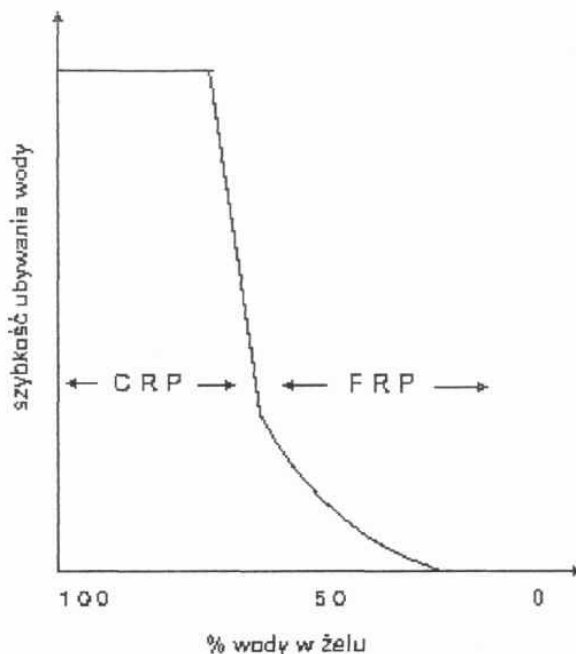
Czasowe rozgraniczenie procesów hydrolizy i kondensacji jest praktycznie niemożliwe. Obie reakcje chemiczne będą równoległe, tworząc skomplikowany układ stanów równowagi wrażliwych na szereg czynników. Ważnymi parametrami technologicznymi przy otrzymywaniu materiałów zol-żelowych są: stosunek molowy wody do prekursora, pH hydrolizatu oraz temperatura procesu [47].

Kolejnym etapem procesu zol-żel jest dojrzewanie, podczas którego ulega rozbudowie trójwymiarowa struktura żelu. Ma to związek z uwalnianiem wody i alkoholu. Otrzymane po dojrzewaniu żele zostają poddane procesowi suszenia. Proces ten składa się z dwóch etapów (rys. 10):

- etap CRP (Constant Rate Period), w którym prędkość ubywania wody z żelu jest stała,
- etap FRP (Falling Rate Period), w którym ulega zmniejszeniu prędkość ubywania wody z żelu.

Suszenie jest najtrudniejszym etapem otrzymywania materiałów metodą zol-żel. Bardzo trudnym do uniknięcia zjawiskiem podczas tego procesu jest pękanie powłoki. Naprężenia w powłoce są porównywalne z napięciem powierzchniowym cieczy [47, 52, 53]. Gdy powłoka sztywnieje, jej napięcie jest równe naprężeniom kapilarnym, a nierówności w systemie porów prowadzą do nierównomiernego rozkładu tych

naprężeń. Wyniki badań wykazały, że powłoki o grubości do ok.  $0,5\mu\text{m}$  nie ulegają pękaniu, natomiast w przypadku powłok grubszych zjawisko to występuje niemal zawsze [54, 55].



Rys.10. Dynamika utraty wody w trakcie procesu suszenia żelu [49].

Ostatni etap procesu zol-żelowego, wypalanie, jest konieczny tylko wtedy, jeżeli syntezowany materiał został przeznaczony do pracy w szczególnych warunkach np. w otoczeniu wody lub innych płynów, między innymi fizjologicznych. Celem wypalania jest usunięcie pozostałych grup hydroksylowych oraz organicznych [47, 56, 57]. W przypadku powłok na implanty medyczne wszystkie części organiczne mogą powodować reakcje toksyczne, mutagenne lub immunologiczne, co w konsekwencji może doprowadzić do odrzutu implantu [13, 60].

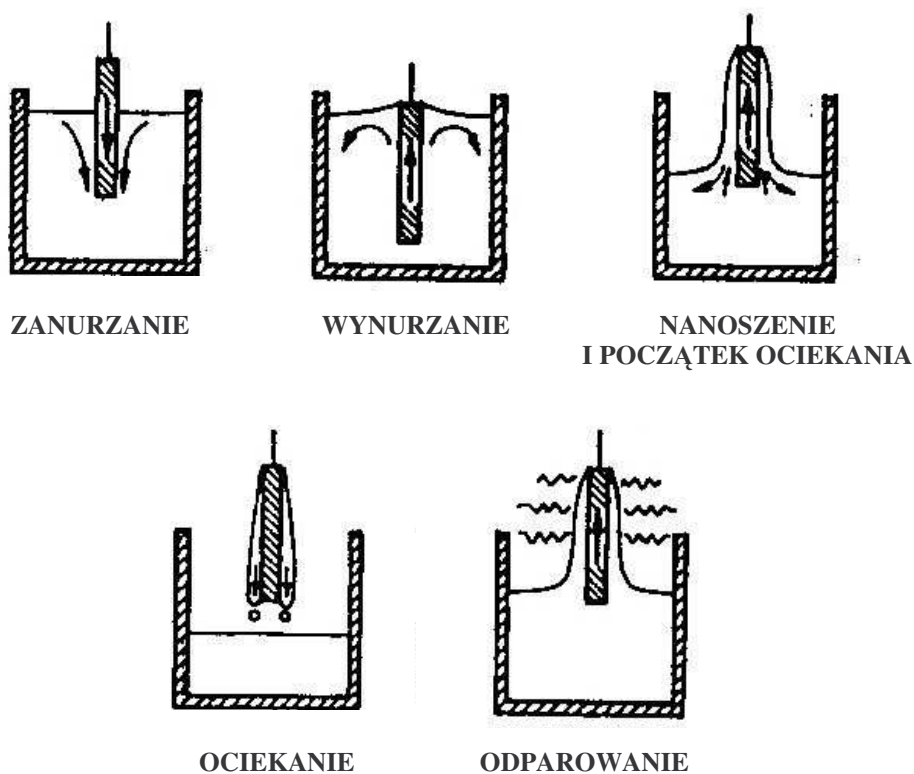
Mechanizmy termicznej i chemicznej stabilizacji wymagają stosowania temperatur rzędu  $500 - 800^{\circ}\text{C}$ . Wraz ze wzrostem temperatury obserwuje się następujące zmiany w powłoce [49]:

- w temp do ok.  $250^{\circ}\text{C}$  następuje usunięcie wody fizycznie zaadsorbowanej przez żel,
- w temp.  $250-600^{\circ}\text{C}$  następuje wypalenie substancji organicznych, co objawia się brązowym zabarwieniem próbki,
- w temp.  $700-1300^{\circ}\text{C}$  następuje zamknięcie porów i formowanie materiału nieporowatego np. szkła w przypadku użycia prekursora krzemowego.

### 1.4.2. METODA NANOSZENIA POWŁOK

Powłoki wytwarzane metodą zol-żel mogą być nanoszone poprzez zanurzenie, wirowanie lub natryskiwanie [47, 48, 57]. W rozprawie doktorskiej zastosowano metodę zanurzeniową, nazywaną również w literaturze metodą dip-coating.

Scriven [47, 48, 58] w badaniach nad tą metodą nanoszenia powłok wyróżnił pięć etapów procesu: zanurzenie, wynurzenie, nanoszenie, odciekanie nadmiaru cieczy oraz odparowanie – rys. 11. W przypadku zastosowania lotnych rozpuszczalników, takich jak alkohol, należy pamiętać, że odparowanie zawsze towarzyszy wynurzaniu, nanoszeniu oraz początkowi ociekania. Dodatkowo, w praktyce, na kinetykę procesu odparowywania ma wpływ ruch powietrza nad roztworem wyjściowym.



Rys.11. Poszczególne etapy procesu nanoszenia powłok metodą zanurzeniową [47].

Podczas nanoszenia bardzo ważnymi parametrami decydującymi o grubości otrzymanych powłok są: lepkość roztworu oraz prędkość zanurzania i wynurzania podłoża. Jeżeli lepkość cieczy  $\eta$  oraz prędkość podłoża  $U$  są dostatecznie duże i zmniejszają

krzywiznę menisku, wówczas grubość uzyskiwanej powłoki  $h$  równoważy lepki opór ( $\alpha\eta U/h$ ) oraz siły ciężkości ( $\rho gh$ ) [47, 58]:

$$h = c_1(\eta U/\rho g)^{1/2},$$

gdzie  $c_1=0,8$  to stała proporcjonalności dla cieczy newtonowskich. W sytuacji, kiedy lepkość cieczy i prędkość ruchu podłoża nie są dostatecznie duże, równowaga ta jest opisywana poprzez stosunek lepkiego oporu cieczy do napięcia powierzchniowego pary  $\gamma_{LV}$  zgodnie z zależnością [47]:

$$h = 0,94(\eta U)^{2/3}/\gamma_{LV}^{1/6}(\rho g)^{1/2}.$$

Wyniki badań Strawbridga i Jamesa, przeprowadzone dla roztworu krzemionkowego wykazały, iż wraz ze wzrostem lepkości cieczy wzrasta grubość powłoki [55]. Natomiast praca Schrerera [47, 53] prezentująca wyniki badań zależności pomiędzy grubością powłoki, a prędkością ruchu podłoża dla różnych zoli krzemionkowych udowodniła, że im mniejsza prędkość wynurzania tym cieńsza powłoka. Rezultaty badań, prowadzonych w różnych światowych ośrodkach wskazują, iż grubości amorficznych warstw krzemionkowych wytwarzanych metodą zol-żel wahają się w granicach od 50 do 1000nm [48, 56, 59].

### 1.4.3. WŁASNOŚCI POWŁOK ZOL-ŻELOWYCH

Metoda zol-żel pozwala na pokrywanie cienkimi warstwami – powłokami powierzchni o różnych, nawet bardzo skomplikowanych kształtach. Z przedstawionych informacji na temat tej technologii wynika, że powłoki można modyfikować w różny sposób, nadając im np. oczekiwaną chropowatość, porowatość, a stosując odpowiednie prekursory można regulować ich mikrotwardość lub właściwości mechaniczne [46-48, 59]. Zol-żele można również domieszkować substratami, które nadają powłoce pożądane parametry, np. biokompatybilność lub atrombogenność. Dodatkowo technologia ta wykazuje wiele cennych własności, które wskazują, iż powłoki syntezowane tą metodą będą mogły znaleźć zastosowanie w produkcji warstw wierzchnich przeznaczonych na stenty wieńcowe. Do najważniejszych należą [46, 48, 61, 62]:

- możliwość nanoszenia powłoki na implanty o rozwiniętych powierzchniach,
- niska temperatura wypalania nie powodująca zmian strukturalnych w metalicznym materiale podłoża,

- procesowi nakładania powłoki nie towarzyszy elektroliza wody, dzięki czemu w powłoce nie występują pęcherzyki tlenu lub wodoru,
- naniesione powłoki charakteryzują się dobrą przyczepnością do podłoża,
- charakterystyczną cechą powłok jest ich mała grubość - do 1000nm,
- powłoki posiadają wysoką odporność korozyjną, wyższą niż typowy biomateriał metaliczny,
- charakteryzują się bardzo wysoką biotolerancją w środowisku tkankowym,
- metoda ta daje możliwość nanoszenia powłok zarówno jedno jak i wieloskładnikowych oraz wielowarstwowych,
- jest to metoda stosunkowo tania, nie wymagająca dużych nakładów finansowych na aparaturę niezbędną do prowadzenia syntez,
- budowę makroskopową żeli można kontrolować, ponieważ takie właściwości jak gęstość czy pole powierzchni można zmieniać w dość szerokich przedziałach,
- można uzyskać porowatość materiału, która pozwala na kontakt substancji aktywnej zamkniętej w próbce z otoczeniem.

#### 1.4.4. MOŻLIWOŚCI APLIKACYJNE POWŁOK $\text{SiO}_2$

Początki badań nad procesem zol-żelowym sięgają połowy XIX wieku, kiedy to Ebelman i Graham badali żele krzemionkowe [50]. Pomimo wielu laboratoryjnych osiągnięć technologia ta początkowo nie znajdowała zastosowania technologicznego. Dopiero na początku lat 70-tych XX wieku, po tym jak poznano czynniki wpływające na katalizę żelowania i znacznie przyspieszono ten proces, nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania przemysłu metodą zol-żelową.

Technologia zol-żelowa jest obecnie szeroko stosowana do produkcji powłok optycznych, elektronicznych, porowatych oraz ochronnych [47, 46, 89]. Wzrosło również zainteresowanie zastosowaniem tej technologii w zakresie wytwarzania warstw wierzchnich przeznaczonych na implanty, między innymi stomatologiczne, ortopedyczne oraz traumatologiczne [48, 62, 63, 64, 90, 91].

Dwutlenek krzemu  $\text{SiO}_2$  wytwarzany metodą zol-żel uważany jest obecnie jako jeden z najbardziej obiecujących materiałów przeznaczony na antykorozyjne powłoki ochronne. Problem zastosowania stali AISI 316L na wszczepy długotrwałe, między innymi stenty wieńcowe, może zostać rozwiązany poprzez pokrycie powierzchni implantu tym materiałem.



Modyfikacją powierzchni stali nierdzewnej w celu zwiększenia jej odporności korozyjnej zajęli się Masalski i Głuszek [47, 65, 66] oraz Chęcmanowski i Szczygieł [67–68]. Próbki wykonane ze stali nierdzewnej gatunku AISI 316L pokrywane były, w różnych kombinacjach, powłokami krzemionkowymi otrzymywanymi z tetraetoksylanu (TEOSu). Wyniki badań wykazały, że nawet jednowarstwowa powłoka SiO<sub>2</sub> poprawia odporność korozyjną próbki w porównaniu z próbką bez powłoki. Jednocześnie stwierdzono, że zdecydowanie większą poprawę właściwości antykorozyjnych osiąga się nakładając powłoki kilkuwarstwowe. W procesie analiz zaobserwowano również, iż nawet niewielkie zmiany w procesie preparatyki, wywierają często nieproporcjonalnie duży wpływ na jakość powłoki. Dotyczyło to zarówno metodyki oraz zakresu temperatur zastosowanych w procesie wypalania, jak i dodatków wprowadzanych do roztworu wyjściowego.

Z analiz literaturowych wynika również, że powłoki SiO<sub>2</sub> można nanosić na implanty tytanowe jako powierzchnie ochronne pod warstwy hydroksyapatytu. Powłoki hydroksyapatytowe wytwarzane metodami konwencjonalnymi charakteryzują się słabą adhezją do podłoża, powoduje to częste obluźowania implantu i konieczności wykonania reoperacji. Michalik i inni wykazali, że obecność krzemionkowej podwarstwy zapewnia dobrą przyczepność uzyskanej powłoki do metalicznego podłoża, dużo wyższą aniżeli stosowane obecnie w implantologii tradycyjne warstwy hydroksyapatytu lub powłoki diamentopodobne [48, 69-71].

Warstwy krzemionkowe wzbogacane jonami wapnia oraz sodu nadają również zdolność wzrostu hydroksyapatytu na powierzchni implantu, stymulując jednocześnie tkankę kostną do szybszej regeneracji (materiały osteoindukcyjne) [72–74]. Osteoindukcyjność przypisuje się coraz częściej materiałom ceramicznym pochodzenia zol-żelowego. Dodatkowo, porowaty charakter amorficznych warstw SiO<sub>2</sub> umożliwia wytworzenie trwałego, stabilnego połączenia kość-implant, w czasie dużo krótszym, niż w przypadku zastosowania implantu nie pokrytego [72, 75].

Doniesienia literaturowe wskazują, iż metoda zol-żelowa może być również stosowana do otrzymywania materiałów stanowiących matryce dla innych substancji. Technologia ta pozwala na zamykanie w powłoce substancji nieorganicznych lub organicznych, enzymów, leków oraz innych związków aktywnych [76–79]. Możliwe jest to głównie dzięki niskiej temperaturze procesu. Immobilizacja tych cząsteczek może być przeprowadzona na dwa sposoby: poprzez impregnację matryc (najpierw syntezuje się powłokę, a następnie umieszcza ją w roztworze indykatora, cząsteczki przez pory



dyfundują do jej wnętrza) lub poprzez domieszkowanie na etapie zolu (substancję aktywną dodaje się do roztworu w czasie syntezy matrycy, w procesie kondensacji molekuły zamykane są w powłoce).

Badania prowadzone w różnych ośrodkach [80–85] wykazały, że amorficzne powłoki SiO<sub>2</sub> ulegają resorpcji w środowisku płynów ustrojowych. Wprowadzenie do struktury powłok leków oraz substancji aktywnych umożliwia ich kontrolowane dawkowanie oraz lokalne leczenie tkanek ludzkiego organizmu. W procesie testów *in vivo* oraz *in vitro* zaobserwowano bezpośredni związek czasu uwalniania (od kilku dni do kilku miesięcy) z grubością powłok krzemionkowych, stopniem rozbudowania ich powierzchni aktywnej oraz wielkością i ilością porów. Wyniki analiz wykazały ponadto wysoką biotolerancję materiału krzemionki, syntezowanego metodą zol-żel, w środowisku tkanek żywych.

## 2. TEZA I CEL PRACY

### 2.1. TEZA PRACY

Literaturowe rozpoznanie stanu wiedzy na temat technologii zol-żel wykazało, że jest to obecnie jedna z najbardziej progresywnych metod modyfikacji właściwości warstwy wierzchniej biomateriałów przeznaczonych na implaty. Napotkane problemy, podczas syntezy powłok krzemionkowych, są ciągle badane przez naukowców w wielu ośrodkach. Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój tej technologii oraz wyniki dotychczasowych badań można sformułować następującą tezę pracy:

**Odpowiedni dobór stosunków objętościowych prekursorów krzemowych oraz wprowadzenie do hydrolizatów substratu winylowego umożliwi uzyskanie zol-żelowych warstw wierzchnich o właściwościach mechanicznych spełniających wymagania stawiane powłokom na pokrycia stentów wieńcowych. Dodatkowo materiały powłokowe uzyskane dzięki tej technologii będą mogły pełnić funkcje matrycy uwalniających leki do tkanek i płynów ustrojowych ludzkiego organizmu.**

### 2.2. CEL NAUKOWY

Celem naukowym pracy jest identyfikacja i interpretacja czynników, związanych z materiałami stosowanymi na pokrycia stentów wieńcowych, ograniczających nawrót zwężenia w świetle tętnicy po zabiegu angioplastyki. Będzie on realizowany poprzez analizę wybranych mechanicznych oraz fizykochemicznych właściwości krzemionkowych warstw wierzchnich wytwarzanych metodą zol-żel. Przeprowadzona zostanie ponadto analiza porównawcza powłok SiO<sub>2</sub>, wysynteżowanych z zoli uzyskanych z trzech wybranych prekursorów krzemowych połączonych w różnych stosunkach objętościowych.

### 2.3. ZAKRES PRACY

Realizację przedstawionego w rozprawie doktorskiej celu naukowego zaplanowano w jedenastu etapach. Poszczególne etapy scharakteryzowano następująco:

#### **Etap I**

Rozpoznanie stanu zagadnienia dotyczącego zastosowania metody angioplastyki wieńcowej w leczeniu choroby niedokrwiennej serca oraz problemu nawrotu zwężenia po zabiegu implantacji stentu do naczyń wieńcowych. Określenie czynników, związanych z implantem, wpływających na częstość występowania restenoz. Podstawowy obszar rozpoznania powinien skupić się na zagadnieniach związanych z reakcją organizmu na wprowadzenie biomateriału metalicznego.

Etap I zakłada również krytyczną analizę dotychczas stosowanych metod kształtowania własności fizykochemicznych warstwy powierzchniowej stentów wieńcowych. W przedkładanym etapie badawczym zakłada się wykonanie podstawowej charakterystyki tworzyw niemetalicznych stosowanych na powłoki implantów wewnątrznacyniowych oraz ich wpływu na ograniczenie procesów restenotycznych w poszerzanych tętnicach.

#### **Etap II**

Udowodnienie słuszności koncepcji zastosowania, na pokrycia stentów wieńcowych, krzemionkowych warstw wierzchnich wytwarzanych technologią zol-żelową. Etap zawiera analizę literaturową z zakresu preparatyki powłok, ich własności mechanicznych oraz fizykochemicznych, a także rozpoznanie możliwości aplikacyjnych warstw krzemionkowych.

#### **Etap III**

Przeprowadzenie próby wyjaśnienia zjawiska restenozy występującego po zabiegach angioplastyki. Etap zawiera mikroskopową oraz histologiczną analizę procesów zachodzących w świetle oraz ścianie naczynia wieńcowego będących przyczyną wystąpienia wtórnego zwężenia w miejscu poszerzenia tętnicy stentem. Planuje się wykonanie badań tętnic bezpośrednio po implantacji stentu jak i po okresie kilku lat od zabiegu.

#### **Etap IV**

Opracowanie preparatyki syntezy krzemionkowych warstw wierzchnich metodą zol-żel. W przedkładanym etapie zakłada się opracowanie metodyki przygotowania stalowych podłoży pod warstwy SiO<sub>2</sub>, wybór prekursorów krzemowych oraz ich stosunków objętościowych, zaprojektowanie i wykonanie urządzenia do wyciągania cienkich filmów, dobór czasów schnięcia oraz temperatur wypalania powłok.

#### **Etap V**

Wykonanie, zgodnie z opracowaną preparatyką, krzemionkowych warstw wierzchnich metodą zol-żel na podłożach stalowych. Etap badawczy zawiera wysyntezywanie kilku powłok różniących się stosunkami objętościowymi wybranych prekursorów oraz mikroskopowa ocenę ich jakości. Dopuszcza się również możliwość modyfikacji metodyki otrzymywania warstw w celu uzyskania zadowalających wyników.

#### **Etap VI**

Przeprowadzenie analizy własności fizykochemicznych otrzymanych warstw krzemionkowych. Planuje się wykonanie badań strukturalnych otrzymanych materiałów, analizę ich składów chemicznych oraz ocenę budowy fazowej, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości aplikacyjnych powłok w zakresie pokryć na implanty wewnątrznaczyniowe.

#### **Etap VII**

Wykonanie badań potencjodynamicznych otrzymanych powłok SiO<sub>2</sub> w roztworze fizjologicznym Ringera, symulującym warunki elektrochemiczne ludzkiego organizmu. Celem etapu będzie ocena możliwości zastosowania analizowanych materiałów w roli matryc uwalniających leki lub inne substancje aktywne do krwioobiegu wieńcowego.

#### **Etap VIII**

Wykonanie badań własności mechanicznych wysyntezyowanych warstw zol-żelowych, ze szczególnym uwzględnieniem warunków panujących podczas implantacji stentów wieńcowych oraz czynników sprzyjających rozwojowi zmian restenotycznych. Etap VIII zakłada analizę wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok ze stalowym podłożem, badania odporności warstw krzemionkowych na działanie sił rozciągających, pomiary grubości powłok oraz stopnia rozwinięcia ich powierzchni aktywnej.

### **Etap IX**

Realizację laboratoryjnych testów aplikacyjnych otrzymanych powłok krzemionkowych. Planuje się pokrycie analizowanymi warstwami powierzchni rzeczywistych stentów wieńcowych oraz ich ocenę mikroskopową, w warunkach przed rozprężeniem przy użyciu balonu.

### **Etap X**

Przeprowadzenie oceny cytotoksyczności krzemionkowych warstw wierzchnich zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-5 „Biologiczna ocena wyrobów medycznych – Część 5: Badania cytotoksyczności: metody in vitro.”. Przedkładany etap będzie miał na celu analizę możliwości bezpiecznego zastosowania badanych materiałów w ludzkim organizmie.

### **Etap XI**

Podsumowanie wyników badań własnych krzemionkowych warstw wierzchnich otrzymanych metodą zol-żel. Przeprowadzenie analizy porównawczej uzyskanych rezultatów badawczych z własnościami tych powłok opisywanymi przez innych badaczy. Sformułowanie wniosków uzyskanych w wyniku przeprowadzenia badań własnych.

### 3. METODYKA BADAŃ

Zapewnienie odpowiedniej trwałości biomateriału w środowisku tkankowym wymaga wykonania wielu badań, między innymi: strukturalnych, wytrzymałościowych, oceny chropowatości powierzchni, badań biotolerancji w środowisku tkankowym oraz odporności na korozję. Obecnie zastosowanie w inżynierii biomedycznej znajdują wszystkie metody i techniki badawcze szeroko stosowane w inżynierii materiałowej. Wysokie wymagania, jakie stawia się biomateriałom przyczyniają się do zastosowania najnowszych technik badania struktury i właściwości materiałów.

Zastosowana w rozprawie doktorskiej metodyka badawcza obejmowała:

- mikroskopowe oraz histologiczne badania materiałów biologicznych,
- badania z zastosowaniem metod mikroskopii świetlnej i skaningowej mikroskopii elektronowej,
- badania z zastosowaniem metod elektronowej mikroskopii transmisyjnej,
- rentgenograficzną analizę strukturalną,
- ocenę budowy fazowej metodami spektralnymi,
- mikroanalizę składu chemicznego,
- badania elektrochemiczne,
- pomiary grubości,
- analizę wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem,
- badania odporności warstw krzemionkowych na działanie sił rozciągających,
- badania topografii powierzchni,
- badania cytotoksyczności metodą bezpośredniego kontaktu.

### **3.1. MIKROSKOPOWE ORAZ HISTOLOGICZNE BADANIA MATERIAŁÓW BIOLOGICZNYCH**

Badania materiałów biologicznych przeprowadzone zostały we współpracy z Profesorem Krzysztofem Moronim z Katedry Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz z dr Piotrem Kuropką z Katedry Anatomii i Histologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Badaniom poddano cztery tętnice wieńcowe pochodzące od pacjentów po zabiegach angioplastyki wieńcowej z zastosowaniem stentów. We wszystkich przypadkach zastosowano ten sam typ implantów. Trzy tętnice typu pierwszego pobrane zostały do badań po 3–5 dobach od implantacji stentu, natomiast tętnica drugiego typu pochodziła od pacjenta, poddanego zabiegowi angioplastyki 5 lat temu.

Materiał do badań histologicznych oraz mikroskopowych został utrwalony w 2,5% i 5% roztworze aldehydu glutarowego na 0,1 M oraz w buforze fosforanowym o pH 7,2–7,4. Próbki następnie płukano oraz odwadniano w szeregu alkoholowym i zatapiano w parafinie. Wycięte z przekroju poprzecznego skrawki o grubości 5  $\mu\text{m}$  barwiono hematoksyliną i eozyną. Uzyskane preparaty histologiczne obserwowano za pomocą mikroskopu świetlnego stosując powiększenia z zakresu od 40 $\times$  do 400 $\times$ .

Po wykonanych badaniach histologicznych, materiał odparafinowano w kilku, następujących po sobie kąpielach w ksylenie. Po wysuszeniu materiał napyłono warstwą amorficznego złota. Preparaty analizowano przy użyciu elektronowego mikroskopu skaningowego JEOL 5800LV (SEM) stosując powiększenia z zakresu od 150 $\times$  do 3000 $\times$ . Skład chemiczny materiałów wykazujących zmiany restenotyczne wyznaczono przy użyciu mikroanalizatora rentgenowskiego Oxford Link ISIS 300, stanowiącego integralną część mikroskopu skaningowego.

### **3.2. BADANIA Z ZASTOSOWANIEM METOD MIKROSKOPII ŚWIETLNEJ I SKANINGOWEJ MIKROSKOPII ELEKTRONOWEJ**

Do oceny rezultatów badań wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok krzemionkowych z podłożem, austenityczną stalą kwasoodporną AISI 316L, wykorzystano mikroskop świetlny Neophot 32. Obserwacje powierzchni poddanych badaniom przyczepności prowadzono przy powiększeniach w zakresie od 25 $\times$  do 1000 $\times$ . Rejestrację

obrazów wykonano sprzężoną z mikroskopem kamerą cyfrową Visitron Systems z wykorzystaniem oprogramowania Spot Advanced.

Obserwację powierzchni wykonanych powłok krzemionkowych przeprowadzono z zastosowaniem elektronowego mikroskopu skaningowego JEOL 5800LV, stosując powiększenia od 150× do 3000×. W trakcie badań stosowano napięcie przyspieszające 20 i 25 kV. Obserwację prowadzono w kontraście materiałowym wykorzystując detektory SE i BSE.

### **3.3. BADANIA Z ZASTOSOWANIEM METOD ELEKTRONOWEJ MIKROSKOPII TRANSMISYJNEJ**

Analizę mikrostruktury materiału badanych powłok SiO<sub>2</sub> realizowano przy użyciu elektronowego mikroskopu transmisyjnego Philips EM400 stosując napięcie przyspieszające 120 kV. Stosowano powiększenia z zakresu od 22 000× do 60 000×. Badania prowadzono w laboratorium naukowym University of Duisburg – Essen, Institute of Product Engineering.

Materiał do badań przygotowano w postaci drobnego proszku, pochodzącego z materiału powłokowego, naniesionego w kropli alkoholu na błonkę nośną, wykonaną z amorficznego węgla, umieszczoną na siatce preparatowej. Proszek uzyskano poprzez wysuszenie i wypalenie niewielkiej ilości roztworów wyjściowych.

### **3.4. RENTGENOGRAFICZNA ANALIZA STRUKTURALNA**

Do badań warstw zol-żelowych metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej zastosowano dyfraktometr rentgenowski URD-6 z filtrowanym promieniowaniem lampy kobaltowej CoK $\alpha$ . Wykorzystano standardowe wyposażenie do analizy ugiętego promieniowania rentgenowskiego. Stosowano zakresy pomiarowe od  $2\theta_{\min} = 10^\circ$  do  $2\theta_{\max} = 60^\circ$  z krokiem wynoszącym  $0,06^\circ$ . Próbki do badań rentgenograficznych przygotowano w postaci stalowych płytek z naniesionymi powłokami krzemionkowymi. Dyfraktogramy wykreślono z wykorzystaniem oprogramowania XRAYAN.



Do identyfikacji faz wykorzystano zasoby elektroniczne bazy danych krystalograficznych ICDD-PDF2 znajdującej się w Zakładzie Materiałoznawstwa Politechniki Wrocławskiej

### **3.5. OCENA BUDOWY FAZOWEJ METODAMI SPEKTRALNYMI**

Ocenę budowy fazowej wytworzonych warstw SiO<sub>2</sub> przeprowadzono metodą spektroskopii Ramana (RS) oraz spektrometrii w podczerwieni (IRS). Stosowano spektrofotometr Ramana firmy Ocean Optics R-2000 z przystawką do pomiarów spektralnych w podczerwieni. Badania prowadzono w laboratorium Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Wyniki badań w postaci widm ramanowskich i absorpcyjnych opracowano z wykorzystaniem oprogramowania ORIGIN. Do identyfikacji pierwiastków występujących w wykonanych materiałach, oraz określenia związków, w jakich one występują wykorzystano zasoby literaturowe [101–106].

### **3.6. MIKROANALIZA SKŁADU CHEMICZNEGO**

Mikroanalizy składów chemicznych materiałów powłok krzemionkowych wykonano z zastosowaniem mikroanalizatora promieniowania rentgenowskiego Oxford LINK ISIS-300 sprzężonego z mikroskopem skaningowym JEOL 5800LV. Do analiz stosowano napięcia przyspieszające 20 i 25 kV. Wyniki mikroanaliz rejestrowano graficznie w formie wykresów widm energetycznych promieniowania rentgenowskiego, które ze względu na wykryte pierwiastki poddawano analizie ilościowej z zastosowaniem metody korekcji ZAF. Próbki, w postaci proszków, przed badaniami, w celu zapewnienia przewodności elektrycznej, napyłano warstwą amorficznego węgla i z tego względu pierwiastek ten nie był analizowany pod względem ilościowym.

### **3.7. BADANIA ELEKTROCHEMICZNE**

Elektrochemiczne pomiary stałoprądowe, służące do oceny odporności korozyjnej stalowych próbek pokrytych warstwami zol-żelowymi, polegały na rejestrowaniu

krzywych polaryzacyjnych w konwencjonalnym układzie trójelektrodowym. Układ pomiarowy, całkowicie zautomatyzowany, składał się z naczynka pomiarowego, potencjostatu SI 1286 oraz komputera. Pomiary wykonane zostały w Instytucie Technologii Nieorganicznej i Nawozów Sztucznych Politechniki Wrocławskiej.

Materiał do badań został przygotowany w postaci stalowych krążków o średnicy 14,8mm i grubości 1mm z naniesioną jednostronnie powłoką krzemionkową. Przed rozpoczęciem pomiaru próbki przebywały przez 10 minut w roztworze fizjologicznym Ringera ( $\text{NaCl}$  8,60 g/dm<sup>3</sup>,  $\text{KCl}$  0,30 g/dm<sup>3</sup>,  $\text{CaCl}_2$  0,48 g/dm<sup>3</sup>), którego temperatura wynosiła  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Następnie poddawane były polaryzacji w kierunku anodowym z szybkością 1mV/s rozpoczynając od potencjału 1000mV. Dodatkowo po przeprowadzonych badaniach elektrochemicznych dokonano obserwacji mikroskopowych warstw przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego JEOL 5800LV.

### **3.8. POMIARY GRUBOŚCI**

Pomiary grubości wytworzonych powłok krzemionkowych przeprowadzono metodami interferencji wielopromieniowej oraz dwupromieniowej. Pomiary wykonano przy powiększeniu mikroskopu 75x. W celu uniknięcia niejednorodności przybrzegowych, analizę przeprowadzono w obszarze  $1/3s - 2/3s$ , gdzie  $s$  to szerokość płytki. Badania prowadzono w Laboratorium Fizyki Cienkich Warstw Instytutu Fizyki Politechniki Wrocławskiej.

### **3.9. ANALIZA WYTRZYMAŁOŚCI POŁĄCZENIA ADHEZYJNEGO POWŁOK Z PODŁOŻEM**

Analizę wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok  $\text{SiO}_2$  z podłożem, austenityczną stalą kwasoodporną AISI 316L, przeprowadzono metodą nacięć krzyżowych, zgodnie z normą EN ISO 2409. Procedura badania polegała na wykonaniu nacięć w dwóch, wzajemnie prostopadłych kierunkach, a następnie przeprowadzeniu próby odrywania przy pomocy specjalnej taśmy samoprzylepnej. W teście zastosowano nacinak

sześciostrzowy firmy Zehntner. Badania wykonane zostały trzykrotnie na każdej próbce, w temperaturze  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$  i przy wilgotności względnej powietrza wynoszącej  $50\pm 5\%$ .

Zgodnie z wymaganiami normy oceny stanu naciętej powłoki wykonuje się okiem nieuzbrojonym lub za pomocą lupy o dwu- lub trzykrotnym powiększeniu. Przeprowadzony test przyczepności wzbogacony został o bardziej szczegółową ocenę jakości powłok, z zastosowaniem mikroskopii świetlnej oraz elektronowej.

### **3.10. BADANIA ODPORNOŚCI WARSTW KRZEMIONKOWYCH NA DZIAŁANIE SIŁ ROZCIĄGAJĄCYCH**

Wysokociśnieniowa metoda rozprężania stentów wewnątrz naczyń wieńcowych wykorzystuje plastyczne właściwości tworzyw metalicznych, z których wykonane są implanty [99, 100]. Dodatkowo implanty wewnątrznacyniowe charakteryzują się dużą wytrzymałością mechaniczną na działanie zewnętrznego ucisku mięśnia sercowego na tętnice wieńcowe. Powłoki nanoszone na powierzchnię stentów powinny również charakteryzować się wysoką wytrzymałością mechaniczną zarówno na siły rozciągające jak i na działanie zmiennych obciążeń.

Badania odporności wytworzonych warstw krzemionkowych na działanie sił rozciągających przeprowadzono w statycznej próbie rozciągania przy użyciu maszyny wytrzymałościowej MTS 810. Próbki do badań wykonano w kształcie stalowych płytek o wymiarach  $70\times 9\times 1\text{mm}$ , pokrytych dwustronnie powłokami zol-żelowymi. Powłoki naniesiono w taki sposób, aby ominąć obszary próbek umieszczane w uchwytach maszyny. Po przeprowadzonym teście wykonano obserwacje mikroskopowe warstw przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego JEOL 5800LV.

### **3.11. BADANIA TOPOGRAFII POWIERZCHNI**

Badania topografii powierzchni uzyskanych warstw zol-żelowych przeprowadzone zostały metodą bezdotykową, laserową przy zastosowaniu urządzenia UBM Profilometr w laboratorium University of Duisburg – Essen, Institute of Product Engineering. Pomiarów wykonano trzykrotnie dla czystej próbki oraz dla próbek pokrytych warstwą zol-żelową, na odcinku 5mm.

Wyniki badań opracowano w postaci dwuwymiarowych profilografów z wykorzystaniem oprogramowania UBM Measurement and Analysis System. Dodatkowo do ilościowego opisu chropowatości powierzchni wybrano, zgodnie z normą DIN 4776, następujące parametry geometryczne: średnie arytmetyczne odchylenie profilu chropowatości -  $R_a$ , średnie kwadratowe odchylenie profilu chropowatości  $R_q$ , wysokość profilu chropowatości według 10 punktów  $R_z$ .

### **3.12. BADANIA CYTOTOKSYCZNOŚCI METODĄ BEZPOŚREDNIEGO KONTAKTU**

Badania cytotoxycznosci krzemionkowego materiału powłokowego przeprowadzono metodą bezpośredniego kontaktu zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-5 „Biologiczna ocena wyrobów medycznych – Część 5: Badania cytotoxycznosci: metody in vitro.” w Laboratorium Wirusologii Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

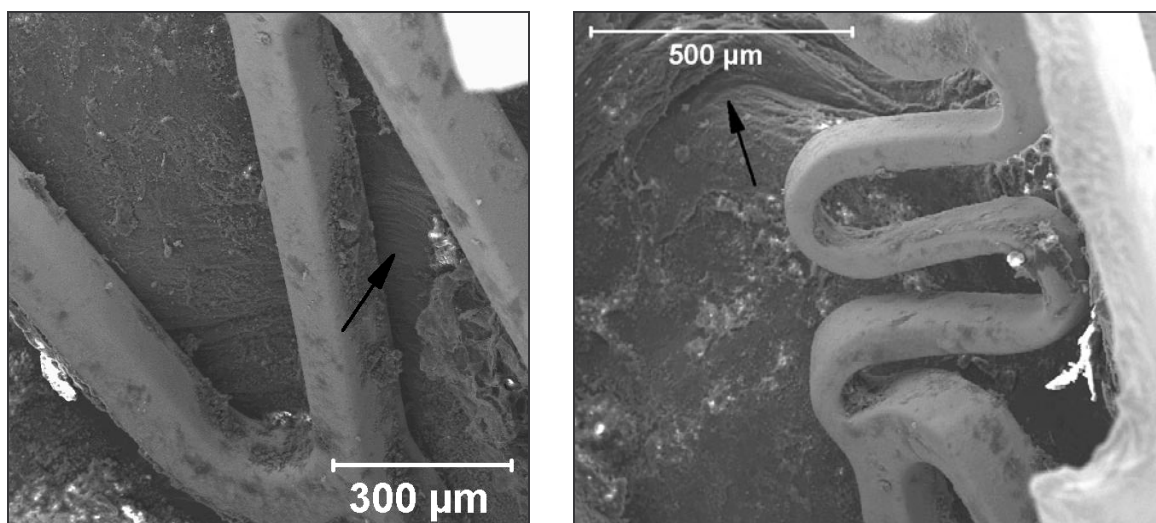
Do badań zastosowano linię komórek fibroblastopodobnych L929, otrzymanych z podskórnej tkanki tłuszczowej myszy (ATCC CCL 1). Hodowlę komórek prowadzono w płynie hodowlanym Eagle'a z dodatkiem 10% inaktywowanej (30 min, 56°C) surowicy cielęcej oraz 100 j/ml penicyliny, 100µg/ml streptomycyny i 2mM/ml L-glutaminie w temperaturze 37°C, w atmosferze 5% CO<sub>2</sub>. Komórki przeszczepiano stosując roztwór 0,05% trypsyny z 0,02% EDTA w PBS, o pH 7,2.

Hodowlę komórek L929 o gęstości 1x10<sup>5</sup>/ml zakładano na płytce 24-dołkowej firmy Costar i inkubowano 24 godzin w temperaturze 37°C, w atmosferze 5% CO<sub>2</sub>. Po tym czasie płyn znad komórek usunięto, a jednowarstwową hodowlę komórek zalano 1 ml płynem hodowlanym z dodatkiem 2% surowicy cielęcej. Na tak przygotowaną hodowlę komórek nałożono próbki w postaci stalowych krążków z naniesionymi warstwami krzemionkowymi i inkubowano. Zmiany ilościowe i morfologiczne komórek pod wpływem badanych materiałów, oceniono po 24, 48 i 72 godzinach w odwróconym mikroskopie kontrastowo-fazowym. W celu określenia ilości martwych komórek zastosowano barwienie błękitem trypanu.

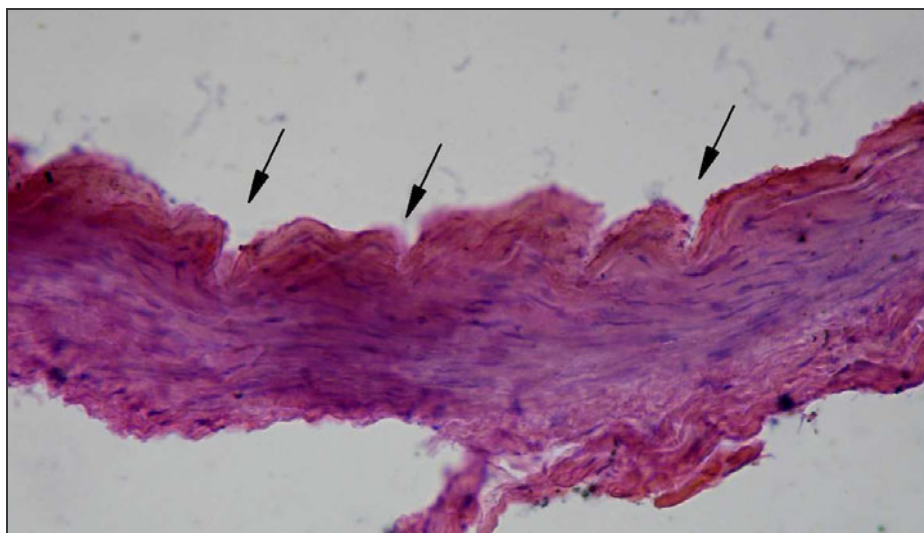
## 4. ANALIZA PROCESÓW ZACHODZĄCYCH W TĘTNICY WIEŃCOWEJ PO IMPLANTACJI STENTU

### 4.1. TĘTNICE PO KILKU DOBACH OD IMPLANTACJI STENTU

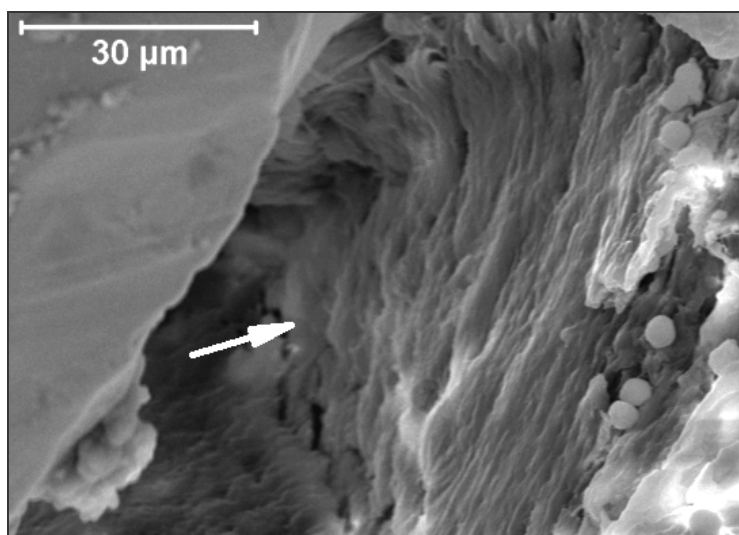
Obserwacje mikroskopowe tętnic pobranych do badań po kilku dniach od implantacji stentu wykazały, że podczas rozprężania implantu wewnątrz naczynia wieńcowego następuje przerwanie ciągłości śródbłonka i odsłonięcie macierzy podśródbłonkowej oraz kolagenu błony wewnętrznej, rys. 12, 13. Obserwowane włókna elastyczne uległy silnemu rozciągnięciu, a w skrajnych przypadkach doszło do ich przerwania, rys. 14. Opisywane uszkodzenie powstało na skutek silnego wgniecenia metalowej konstrukcji implantu w ścianę naczynia podczas implantacji [110].



Rys. 12. Ściana wewnętrzna tętnicy wieńcowej po implantacji stentu, widoczne uszkodzenia śródbłonka powstałe w wyniku silnego wgniecenia metalowej konstrukcji implantu. SEM.



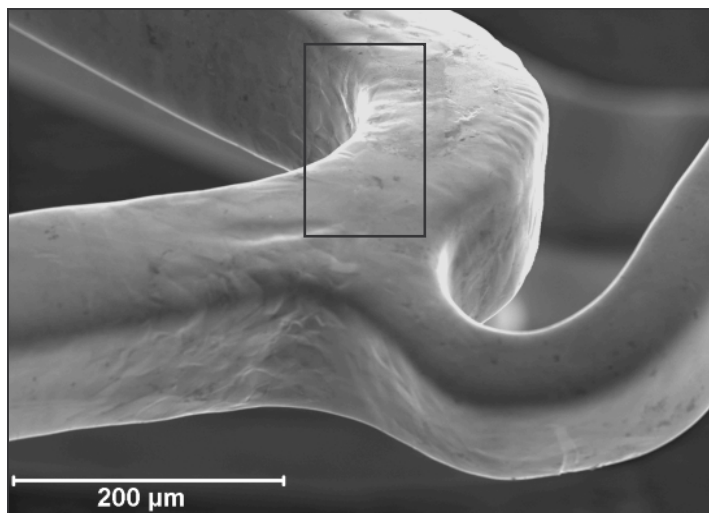
Rys. 13. Uszkodzenia śródbłonka powstałe w trakcie zabiegu implantacji stentu wieńcowego (czarne strzałki). Mikroskopia świetlna, pow. 200x.



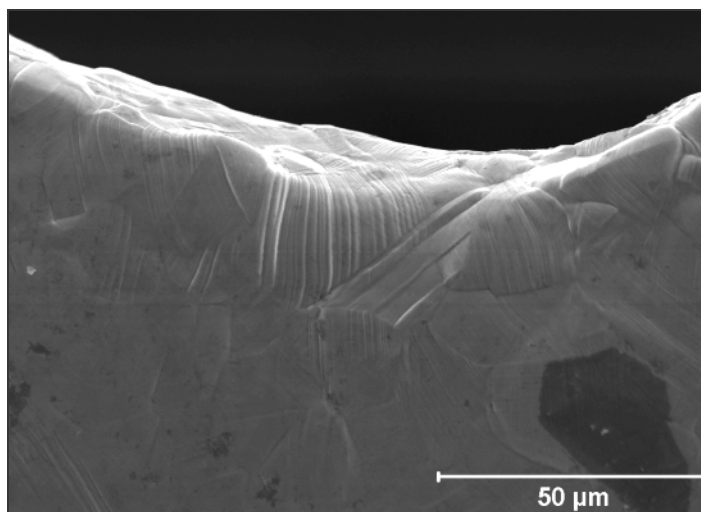
Rys. 14. Fragment ściany wewnętrznej tętnicy wieńcowej po implantacji stentu, widoczne rozciągnięte włókna elastyczne (biała strzałka). SEM.

Wysokociśnieniowa metoda rozprężania stentów wewnątrz naczyń wieńcowych wykorzystuje plastyczne właściwości tworzyw metalicznych, z których wykonane są implanty [99, 100]. Głównym mechanizmem odkształcania w materiałach krystalicznych jest poślizg, polegający na przesuwaniu się wzdłuż uprzywilejowanej płaszczyzny krystalograficznej części kryształu względem pozostałej. Procesowi temu towarzyszą zmiany na powierzchni w postaci charakterystycznych pasm i linii poślizgu, powodujących wzrost chropowatości powierzchni materiału stentu, rys. 15, 16 [108]. W toku badań zaobserwowano, iż w wyniku sił tarcia pomiędzy chropowatą powierzchnią stentu, a ścianą naczynia wieńcowego dochodzi do dodatkowych uszkodzeń śródbłonka oraz błony wewnętrznej tętnicy – rys. 17, 18.

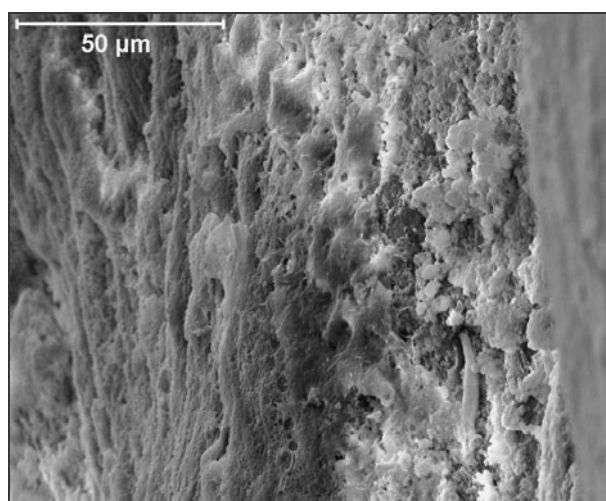




Rys. 15. Powierzchnia stentu po rozprężeniu przy użyciu techniki balonowej, widoczne zmiany powierzchni (pasma i linie poślizgów) powstałe na skutek odkształcenia plastycznego stali. SEM.

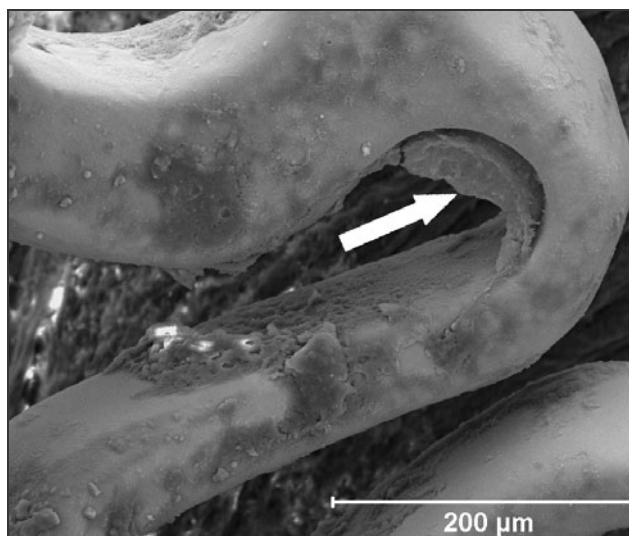


Rys. 16. Powiększony fragment powierzchni stentu, zaznaczony ramką na rys. 15. Widoczne pasma i linie poślizgów. SEM.



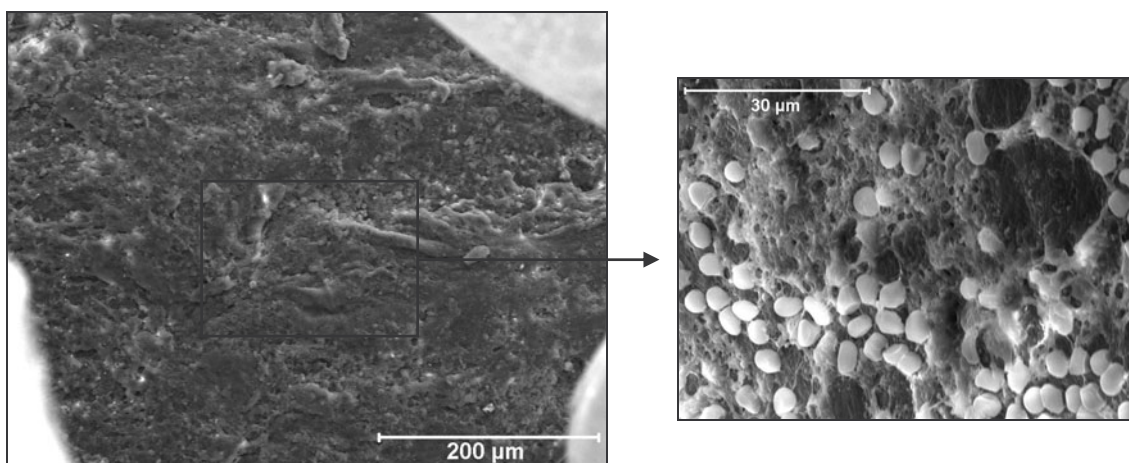
Rys. 17. Uszkodzenia śródbłonna powstałe na skutek sił tarcia pomiędzy chropowatą powierzchnią stentu, a ścianą naczynia wieńcowego. SEM.



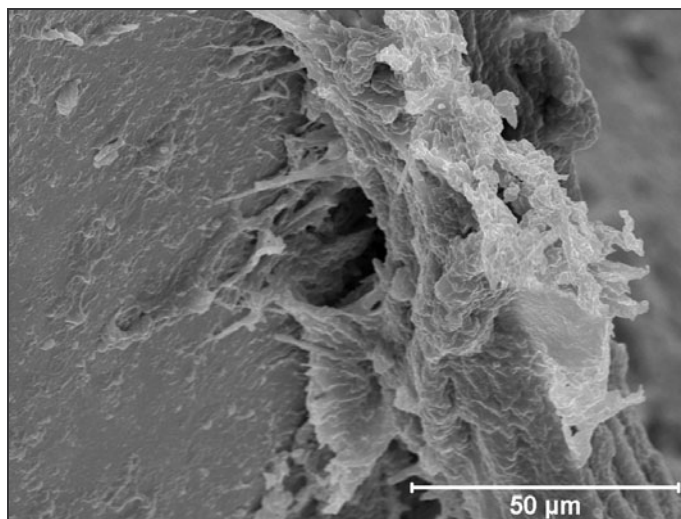


Rys. 18. Element konstrukcji zaimplantowanego stentu wieńcowego z widocznym fragmentem oderwanej błony wewnętrznej, w wyniku powstałych sił tarcia. SEM.

Przerwanie ciągłości śródbłónka powoduje upośledzenie jego funkcji przeciwzakrzepowych spowodowanych produkcją tlenku azotu i prostacykliny, będących warunkiem prawidłowego przepływu krwi w naczyniu. Dodatkowo, odsłonięcie włókien tkanki łącznej i macierzy międzykomórkowej sprzyja adhezji i aktywacji płytek krwi, wiązaniu fibrynogenu, co w ostateczności prowadzi do powstania skrzepu w obszarze poszerzanego naczynia – rys. 19-22.



Rys. 19. Ściana wewnętrzna tętnicy wieńcowej, widoczne erytrocyty będące zaczątkiem skrzepu. SEM.



Rys. 20. Skrzep powstały w wyniku reakcji śródbłonna na uszkodzenie powstałe podczas implantacji stentu. SEM.

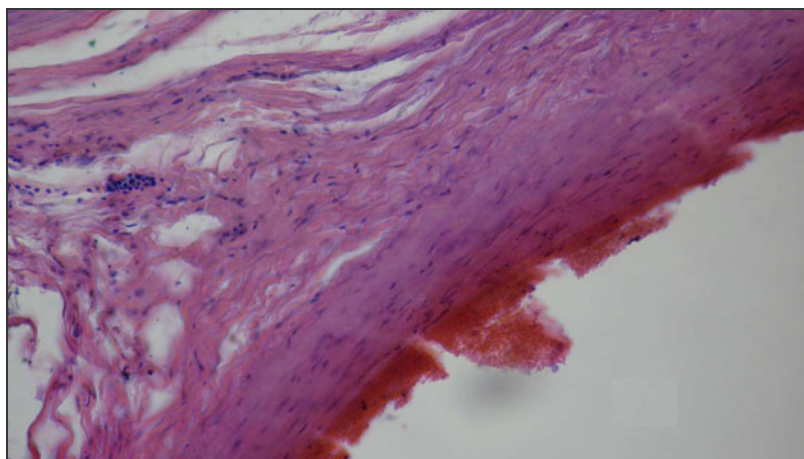


Fig. 21. Skrzep powstały w wyniku reakcji śródbłonna na uszkodzenie powstałe podczas implantacji stentu. Mikroskopia świetlna, pow. 400x.

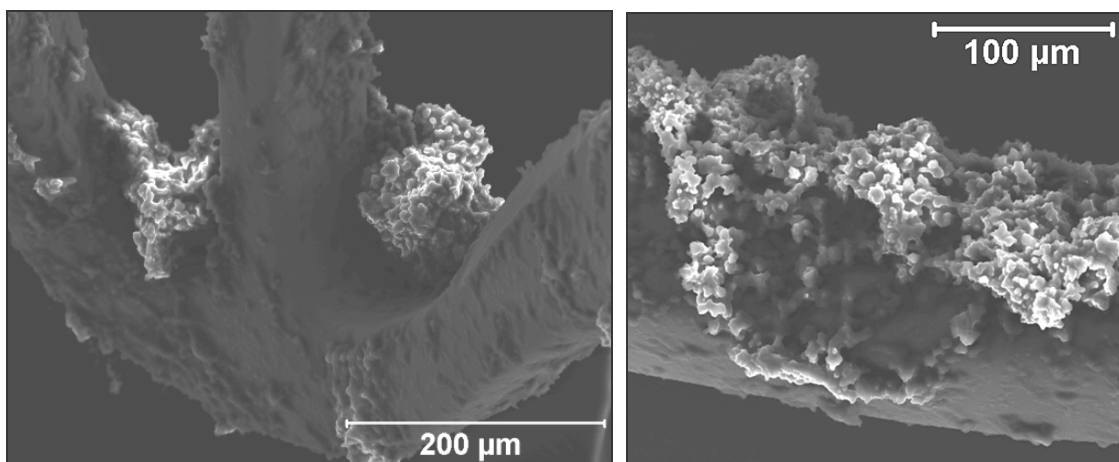
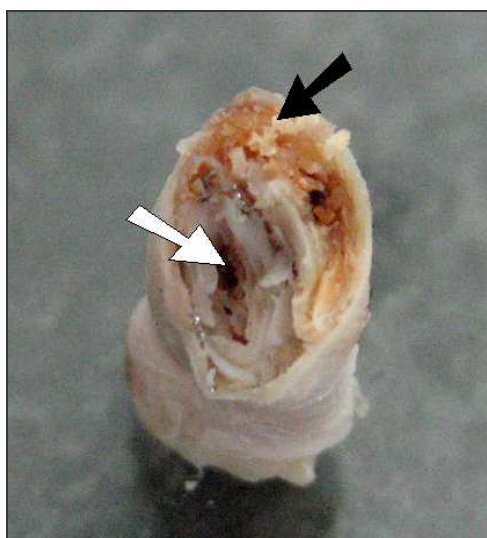


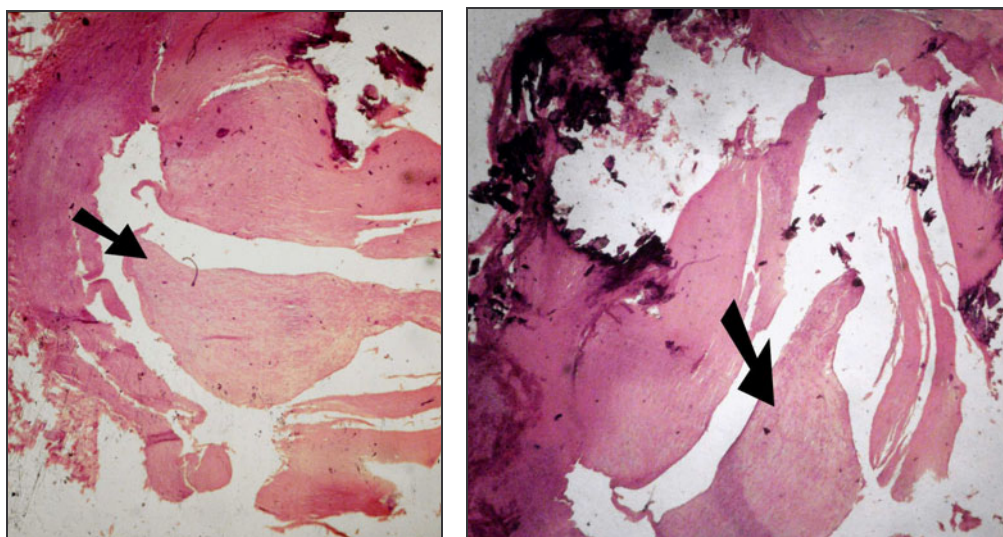
Fig. 22. Skrzepy powstałe na powierzchni implantowanych stentów. SEM.

#### 4.2. TĘTNICA PO 5 LATACH OD IMPLANTACJI STENTU

Obserwacje mikroskopowe tętnicy wieńcowej pobranej do badań po pięciu latach od implantacji stentu wykazały, że w wyniku uszkodzenia naczynia podczas zabiegu angioplastyki nastąpiło wytworzenie zewnątrzkomórkowej macierzy i formowanie neointimy będącej główną przyczyną wtórnego zwężenia światła badanego naczynia krwionośnego - rys. 23, 24. Dodatkowo zaobserwowana obecność zwapnień w poszerzonej blaszce miażdżycowej stanowi jeden z czynników, mogących sprzyjać rozwojowi zmian restenotycznych – rys. 25, 26.

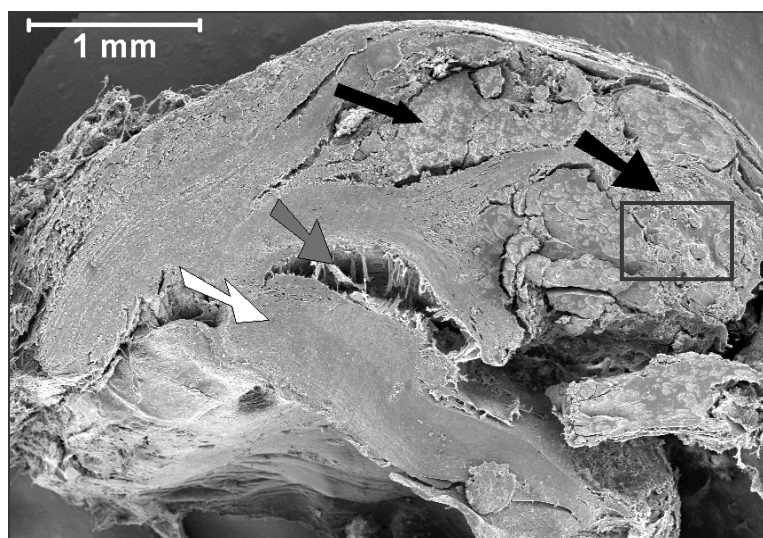


Rys. 23. Tętnica wieńcowa po 5 latach od implantacji stentu, widoczne zwężenie przekroju światła naczynia w miejscu poszerzanym stentem (biała strzałka) oraz obecność zwapnień w poszerzanej blaszce miażdżycowej (czarna strzałka).

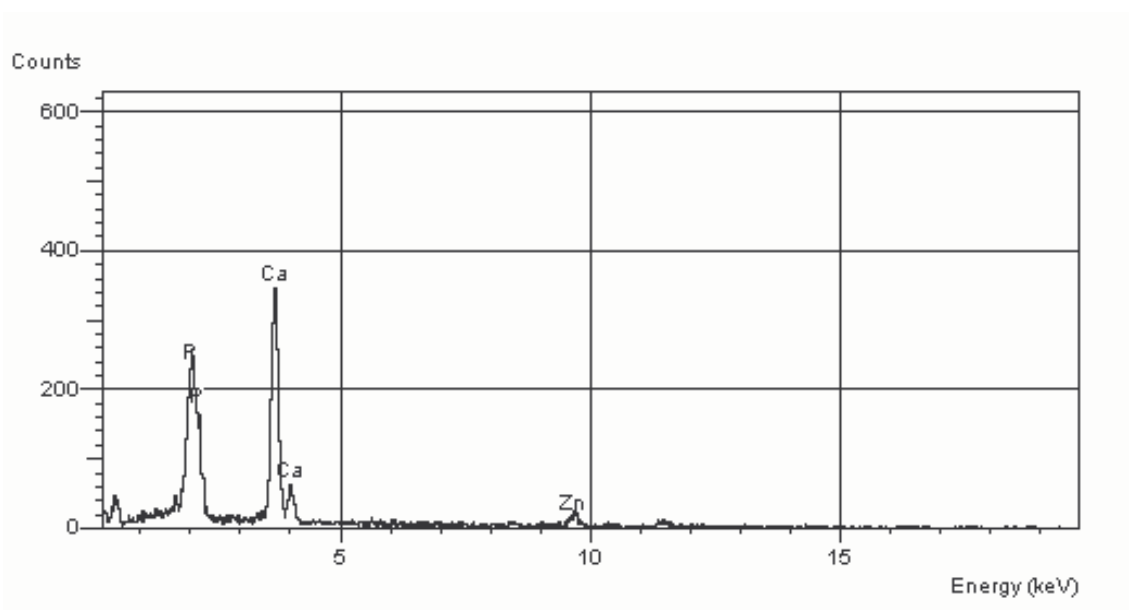


Rys. 24. Przekrój poprzeczny przez tętnicę wieńcową, widoczne zwężenie światła naczynia (czarna strzałka). Powiększenie 40x, mikroskopia świetlna.





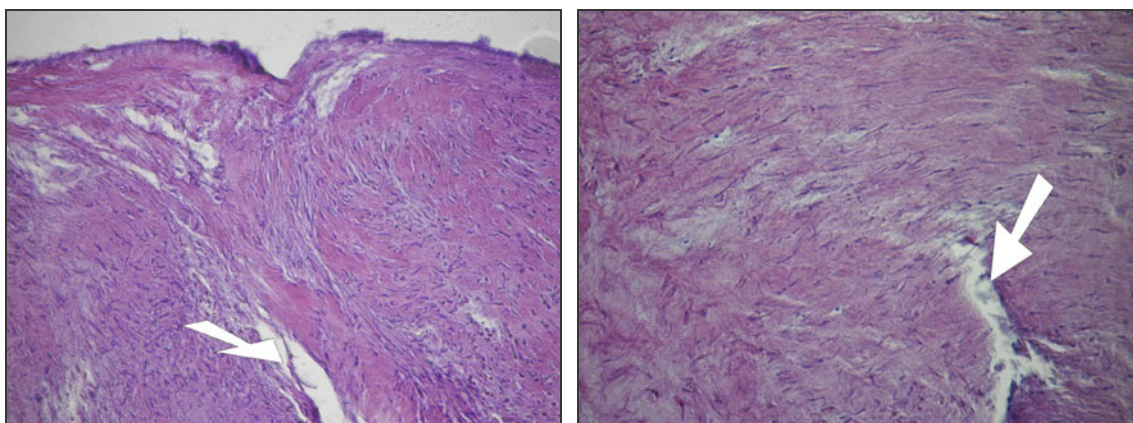
Rys. 25. Fragment tętnicy wieńcowej ze zmianami restenotycznymi (biała strzałka) oraz zwapnieniem w poszerzonej blaszce miażdżycowej (czarna strzałka). Ramką zaznaczono obszar poddany mikroanalizie rentgenowskiej. SEM.



Rys. 26. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z obszaru zaznaczonego ramką na rys. 25.

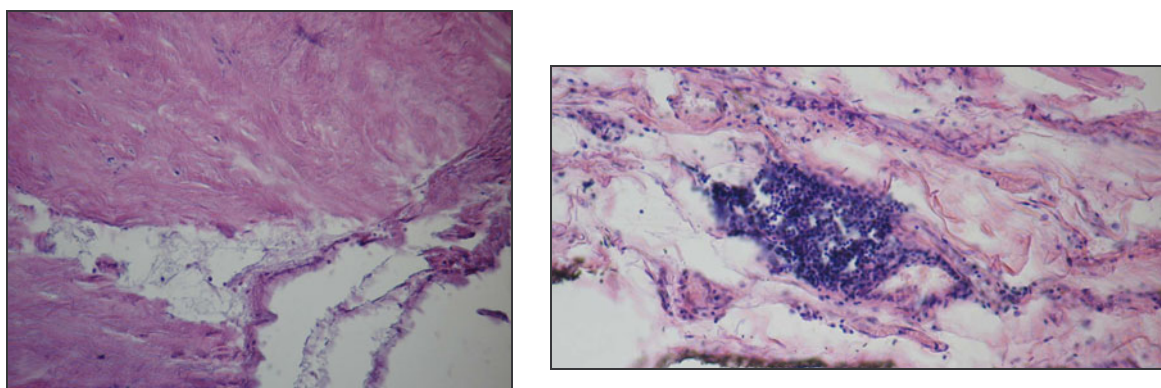
Przyczynę powstania neointymy przypisuje się migracji do błony wewnętrznej komórek mięśni gładkich i przydanki, aktywowanych podczas uszkodzenia naczynia. Analiza preparatów histologicznych wykazała nieregularny przebieg włókien elastycznych i kolagenowych w okolicach otworu po stencie – rys. 27. Trudno jednak w pełni

potwierdzić migrację komórek. Cechy przebiegu obserwowanych włókien świadczą natomiast o wciskaniu się w ścianę naczynia fragmentów metalowej konstrukcji implantu, do którego najprawdopodobniej dochodzi w fazie skurczu mięśnia sercowego powodującego ucisk z zewnątrz na tętnice wieńcowe.



Rys. 27. Nieregularny przebieg komórek elastycznych w okolicach otworu powstałego po usunięciu zaimplantowanego stentu (zaznaczono strzałką). Powiększenie 200x i 400x, mikroskopia świetlna.

Silne uszkodzenie stentem ściany tętnicy wieńcowej może być przyczyną powstania procesu zapalnego. W badanych preparatach histologicznych, w głębszych warstwach naczyń wieńcowych, w miejscach pozostałych po uszkodzeniu przez wciskające się elementy metalowe implantu zaobserwowano obecność granulocytów obojętnochłonnych – rys. 28. Komórki te posiadają zdolność do fagocytozy, a wydzielane przez nie liczne enzymy hydrolityczne mogą być przyczyną inicjacji stanu zapalnego.



Rys. 28. Granulocyty obojętnochłonne zaobserwowane w głębszych warstwach ściany tętnicy. Powiększenie 200x i 400x, mikroskopia świetlna.

## 5. SYNTEZOWANIE WARSTW KRZEMIONKOWYCH METODĄ ZOL-ŻEL

### 5.1. PODŁOŻA POD WARSTWY SiO<sub>2</sub>

Podłoże pod warstwy krzemionkowe stanowiła stal austenityczna AISI 316L, będąca najczęściej stosowanym gatunkiem stali przeznaczonym do produkcji stentów wieńcowych. Materiał pod względem własności mechanicznych, składu chemicznego, wielkości ziaren oraz stopnia zanieczyszczenia wtrąceniami niemetalicznymi odpowiadał wymogom normatywnym, wg. PN-ISO 5832-1:1997, dla materiałów stosowanych na implanty. Stalowe podłoża przygotowano w postaci płytek o wymiarach 70×9×1mm.

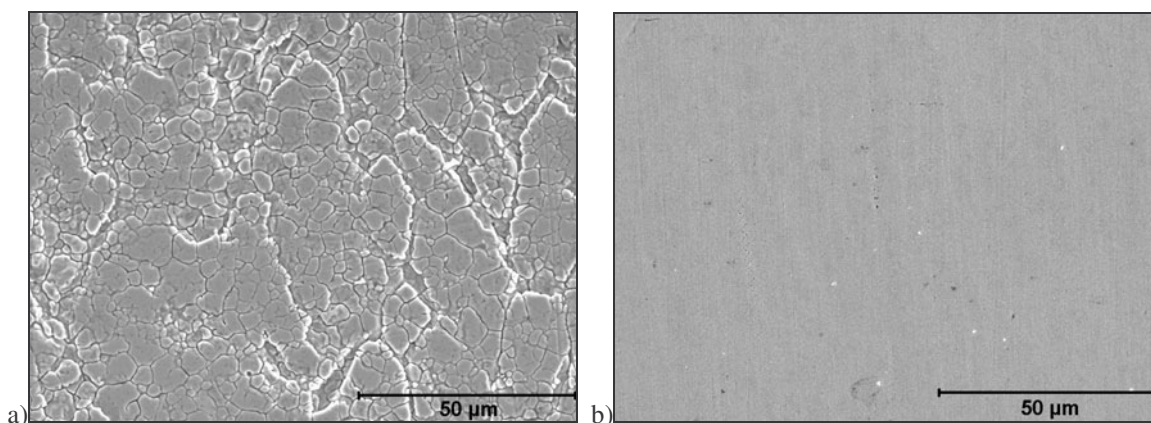
Trwałość powłok w dużym stopniu uwarunkowana jest jakością przygotowania podłoża. Rodzaj zastosowanej metody czyszczenia i odfuszczenia powierzchni istotnie wpływa na odporność warstw na działanie środowiska zewnętrznego, w analizowanym przypadku środowiska płynów utrojowych.

Powierzchnie zewnętrzne próbek przed nałożeniem warstw wierzchnich zostały wyszlifowane mechanicznie oraz wypolerowane. Zastosowano metodę szlifowania na mokro przy użyciu specjalnych wielotarczowych szlifierek o poziomej osi obrotu. Szlifowanie rozpoczęto od papieru ściernego o ziarnistości 100 i kontynuowano na papierach o coraz mniejszej ziarnistości, kończąc na 800. Po zakończeniu szlifowania próbki zostały wypolerowane. Zastosowano polerowanie mechaniczne na jednotarczowej polerce o poziomej osi obrotu, z tarczą pokrytą miękkim sukniem polerskim. Jako środek polerujący zastosowano patę diamentową. Po wypolerowaniu powierzchnie próbek przemyto w strumieniu wody destylowanej i wysuszono w strumieniu powietrza. Prawidłowo wykonane próbki nie posiadały widocznych rys, a ich powierzchnie były płaskie i czyste.

Podczas tej obróbki zostały usunięte ze stali: produkty korozji, pyły, zgorzelina wlacownicza, warstwa wytrawiona, pozostała po procesach technologicznych oraz inne obce zanieczyszczenia – rys. 29. Metoda ta nie zapewniła jednak całkowitego usunięcia zanieczyszczeń, umożliwiła jedynie uzyskanie czystości podłoża stopnia St 3 wg. normy PN ISO 8501-1:1996.

Metodą zapewniającą dokładne usunięcie zanieczyszczeń stałych i olejowych z podłoża jest obróbka chemiczna. Do procesów chemicznego czyszczenia zalicza się: mycie i odtłuszczenie. W opisywanym przypadku zastosowano mycie stalowych próbek w wodzie z detergentem, a następnie płukanie wodą destylowaną. Odtłuszczenie przeprowadzone zostało w dwóch etapach; przez mycie w czasie około 15 min w płuczce ultradźwiękowej (20kHz) wypełnionej acetonem i przez 5 min w etanolu.

Na oczyszczonej powierzchni metalowego podłoża w stosunkowo krótkim czasie (rzędu kilku godzin) osadzają się zanieczyszczenia fizyczne (kurz) i biologiczne (bakterie, grzyby), ponadto świeżo oczyszczona powierzchnia posiada wysoką energię powierzchniową, która sprzyja silnej adhezji powłoki z podłożem. Z tego względu proces obróbki chemicznej stalowych próbek został przeprowadzony bezpośrednio przed nałożeniem powłok krzemionkowych.



Rys.29. Powierzchnia stalowych próbek;  
a) w stanie dostarczenia, b) po szlifowaniu, polerowaniu i płukaniu. SEM.

## 5.2. PREPARATYKA WARSTW SiO<sub>2</sub>

Do uzyskania krzemionkowych powłok zol-żelowych zastosowano trzy ciekłe prekursory alkoksykrzemowe, wybrane w oparciu o dane literaturowe. Podstawę



roztworów wyjściowych stanowiły dwa prekursory krzemionki, najczęściej stosowane do preparatyki powłok zol-żelowych przeznaczonych na implanty, tetraethyl ortosilicate oznaczany jako TEOS oraz diethoxydimethylsilane oznaczany jako DEMS. Połączone one zostały w różnych stosunkach objętościowych z prekursorem winylowym, vinylotriethoxysilanem oznaczanym jako VTES [113, 114]. Dobór tego substratu oparty został o możliwość uzyskania elastycznych i odpornych na działanie sił rozciągających materiałów, co ze względu na zastosowanie badanych powłok do produkcji warstw wierzchnich stentów wieńcowych jest bardzo ważne.

Zole uzyskano poprzez zmieszanie substratów z alkoholem etylowym, kwasem solnym oraz związkem powierzchniowo czynnym triton X-100 – tab.1. Roztwór wyjściowy mieszano mieszadłem magnetycznym w temperaturze otoczenia przez ok. 2 godziny z prędkością 350 obr/min.

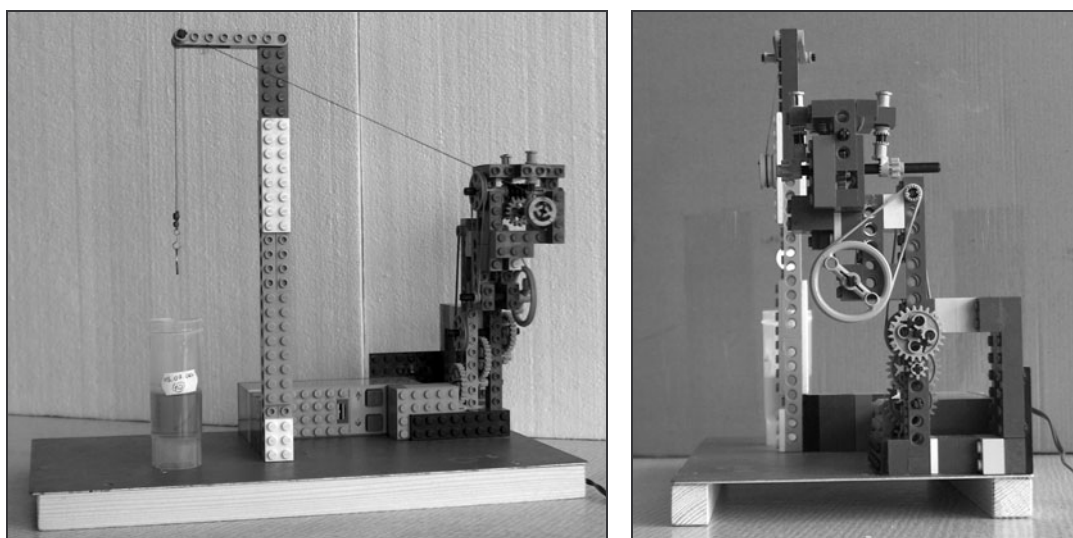
Tabela.1. Stosunki objętościowe substratów roztworów wyjściowych – zoli.

Nr próbki	TEOS [ml]	VTES [ml]	DEMS [ml]	EtOH [ml]	triton [ml]	HCl [ml]
1	7	3	–	20	1	0,05
2	5	5	–	20	1	0,05
3	3	7	–	20	1	0,05
4	7	3	–	20	–	0,05
5	5	5	–	20	–	0,05
6	3	7	–	20	–	0,05
7	–	3	7	20	–	0,05
8	–	5	5	20	–	0,05
9	–	7	3	20	–	0,05
10	–	3	7	20	1	0,05
11	–	5	5	20	1	0,05
12	–	7	3	20	1	0,05

Powłoki nanoszono metoda dip-coating. Proces polegał na zanurzeniu stalowej próbki w zolu ze stałą prędkością 30 mm/min, przetrzymaniu w roztworze przez okres

ok. 2 minut, a następnie wynurzeniu z tą samą stałą prędkością. Proces był trzykrotnie powtarzany dla każdej z warstw w odstępach ok. 45 min.

W celu zastosowania metody zanurzeniowej skonstruowano specjalne urządzenie, wyciągarkę do cienkich filmów – rys. 30. Urządzenie zbudowane zostało z klocków typu LEGO, zasilane było napięciem zmiennym w zakresach od 2,5V do 7,5V oraz posiadało ręcznie sterowaną prędkość obrotową silnika wyciągarki. Stabilna konstrukcja oraz odpowiednio wykonana podstawa umożliwiły uzyskanie powtarzalnego, równomiernego pokrycia stalowych podłoży powłoką.



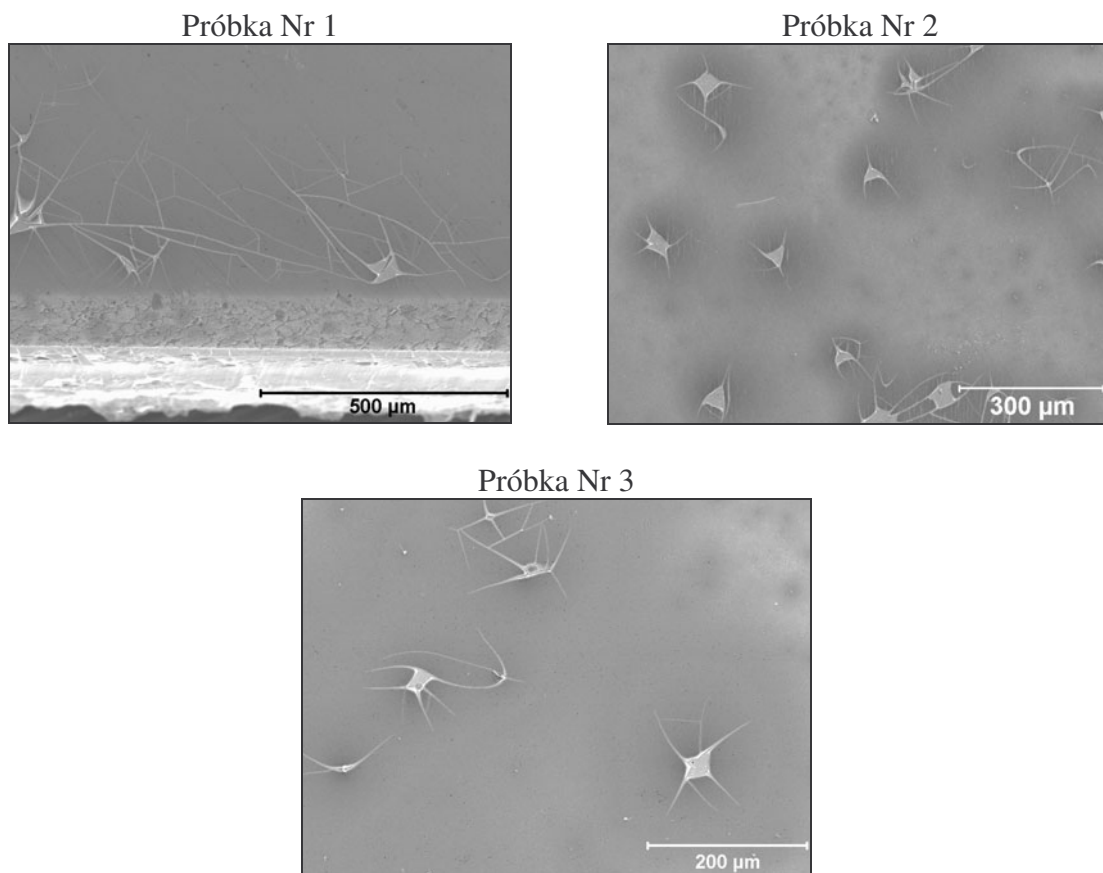
Rys.30. Skonstruowana wyciągarka do cienkich filmów.

Ostatnim etapem procesu syntezy warstw metodą zol-żel było suszenie i wypalanie, przeprowadzone w standardowym piecu sylitowym. Próbki z naniesioną powłoką suszono przez 48 godzin na wolnym powietrzu, następnie przez kolejne 48 godzin w suszarce w temperaturze 40°C, a ostatecznie wypalano przez godzinę w temperaturze 500°C i studzono razem z piecem. Temperaturę wypalania dobrano tak, aby w stali austenitycznej nie nastąpiło wydzielanie węglików M<sub>23</sub>C<sub>6</sub>, a jednocześnie, aby doszło do usunięcia z materiału powłoki grup hydroksylowych oraz organicznych. W przypadku powłok, na implanty medyczne wszystkie resztki organiczne mogą powodować reakcje toksyczne, mutagenne lub immunologiczne, co w konsekwencji może doprowadzić do odrzutu implantu.

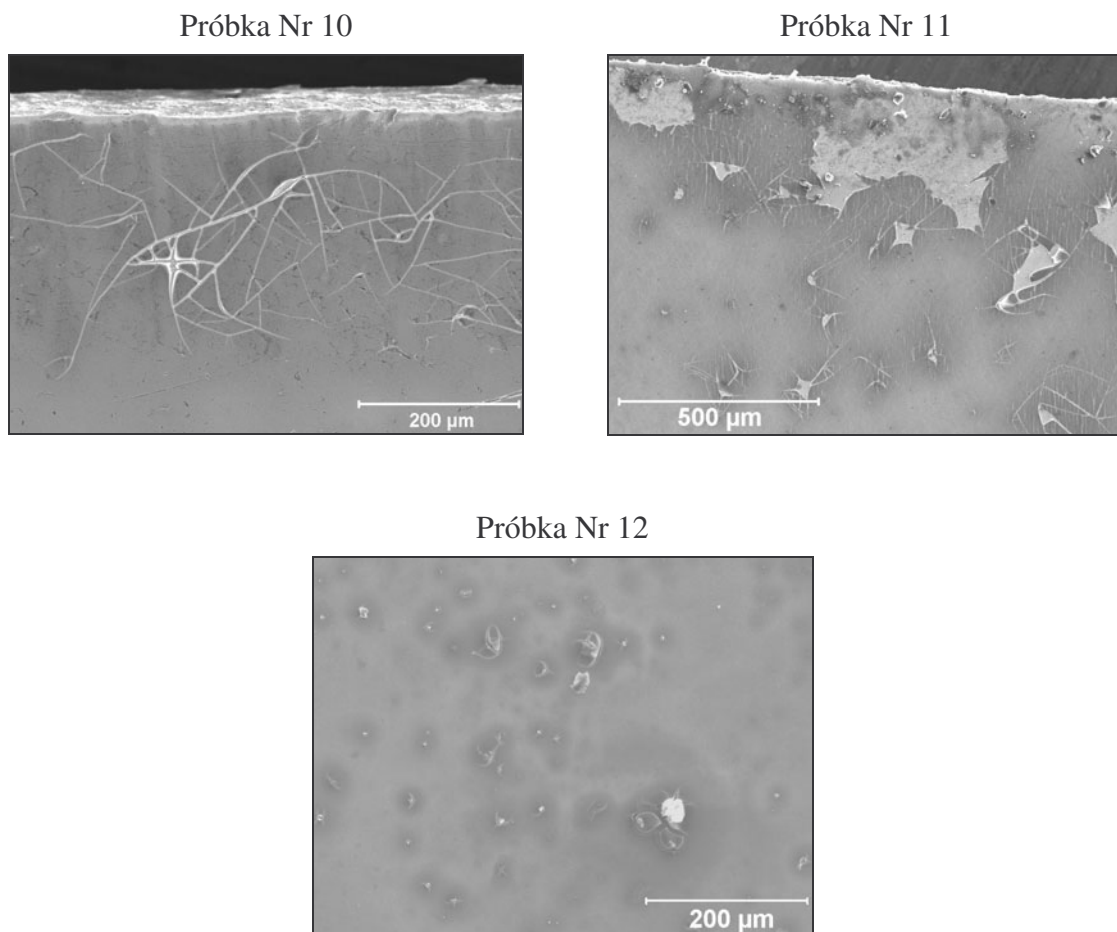
### 5.3. WSTĘPNA ANALIZA JAKOŚCI WYSYNTEZOWANYCH WARSTW SiO<sub>2</sub>

Obserwacje mikroskopowe powierzchni próbek wykazały negatywny wpływ związku powierzchniowo czynnego triton X-100 na ciągłość powłok krzemionkowych. Warstwy o numerach od 1 do 3 oraz od 10 do 12 (wg. tabeli 1) po procesie wypalania uległy spękaniu, szczególnie rozległe siatki pęknięć obserwowano na krawędziach próbek rys. 31, 32.

Charakter oraz umiejscowienie zmian wskazują, iż główną przyczyną uszkodzeń warstw był skurcz materiału krzemionki powstały na skutek usztywnienia powłok podczas procesów wypalania [112]. Ponadto wprowadzenie do zolu lepkiego surfaktantu tritonu X-100 spowodowało zwiększenie lepkości zoli, co mogło spowodować wzrost grubości warstw oraz sprzyjać adhezji zanieczyszczeń fizycznych do mokrego żelu. Zgodnie z opisywanymi wcześniej doniesieniami literaturowymi, grubsze warstwy znacznie częściej ulegają pękaniu, a nierównomierny rozkład naprężeń wynikający z niejednorodności w powłokach może być dodatkowym inicjatorem tych pęknięć.



Rys.31. Powierzchnie próbek ze stali AISI 316L pokrytych warstwami zol-żelowymi o numerach 1-3 (wg. tabeli 1) zawierającymi związek powierzchniowo czynny triton X-100. Widoczne pęknięcia powstałe po wypaleniu powłok. SEM.

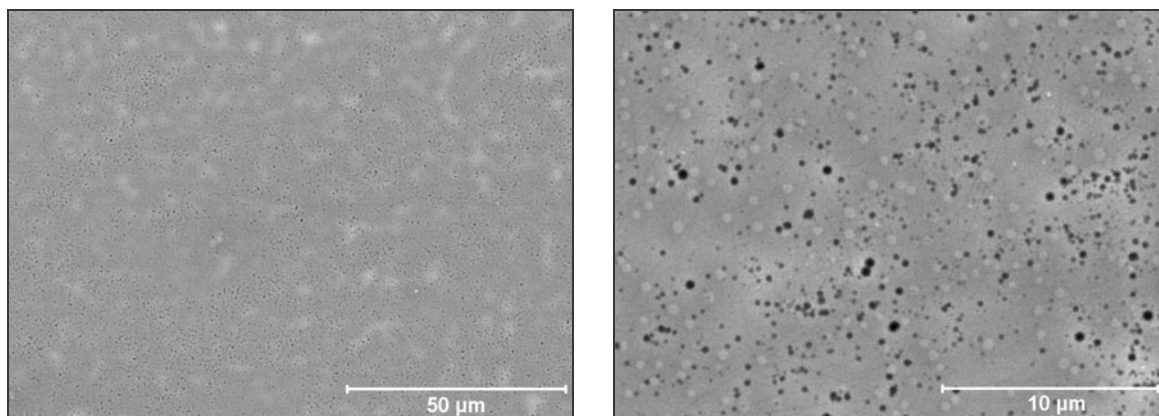


Rys.32. Powierzchnia próbek ze stali AISI 316L pokrytych warstwami zol-żelowymi o numerach 11-12 (wg. tabeli 1) zawierającymi związek powierzchniowo czynny triton X-100. Widoczne pęknięcia powstałe po wypaleniu powłok. SEM.

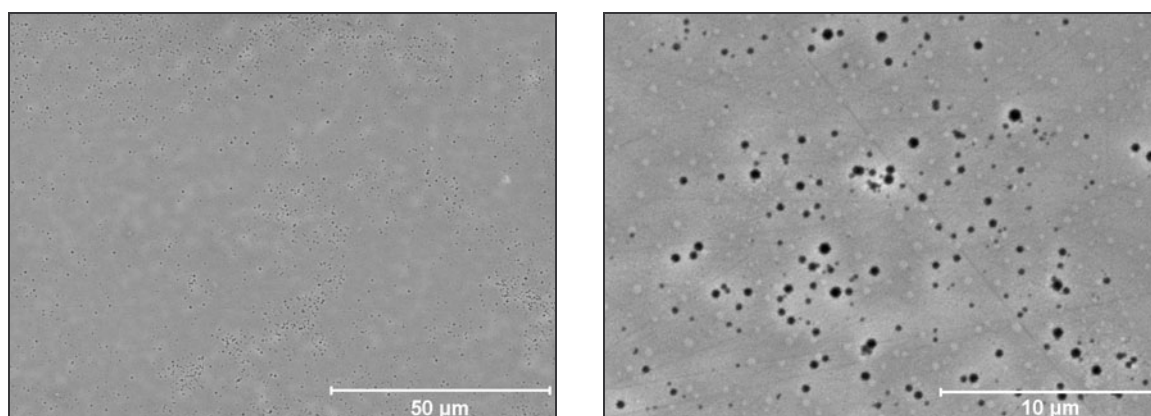
Warstwy zol-żelowe o numerach od 4 do 9 (wg. tabeli 1), nie zawierające związku powierzchniowo czynnego triton X-100, po procesie wypalania pozostały ciągle [111, 114]. Obserwacje mikroskopowe powierzchni tych próbek wykazały równomierne, jednorodne pokrycie powłokami krzemionkowymi stalowych podłoży, rys. 33–38.

Jednocześnie badania mikroskopowe wykazały we wszystkich powłokach obecność wad w postaci licznych mikroporów. Obserwowane pory o średnicach w granicach od 0,3 do 0,9 μm były nierównomiernie rozmieszczone na całej powierzchni obserwowanych warstw. Prawdopodobną przyczyną powstania tak rozległych zmian był zbyt krótki czas żelowania oraz suszenia powłok. Spowodowało to skrócenie procesu wyparowywania cieczy, a tym samym zwiększenie ilości cieczy cofającej się do wnętrza powłok, pozostawiając jednocześnie przy powierzchni pory wypełnione powietrzem.

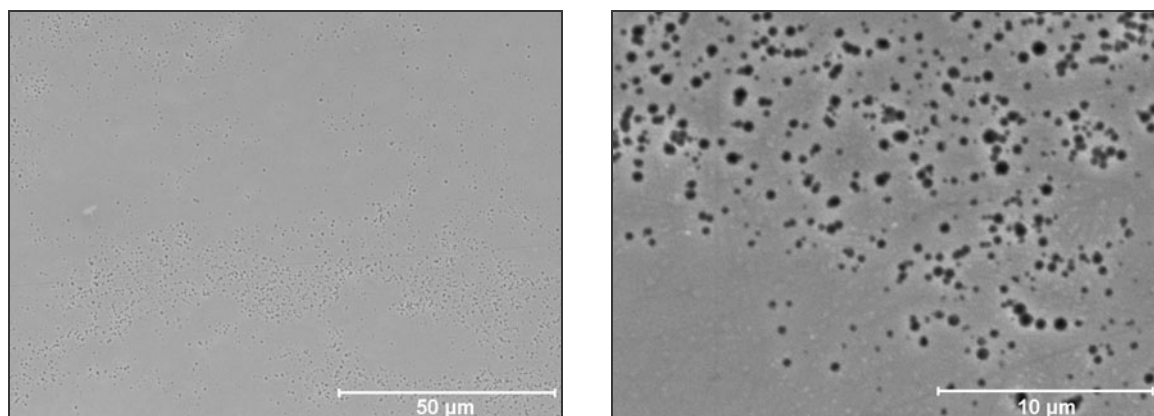
Opisywane wady mogą jednak stanowić swoistą zaletę badanych warstw. Jeżeli powłoki zostaną zastosowane jako matryce dla leków lub innych substancji, możliwe będzie zwiększenie rozmiarów cząsteczek dyfundujących do ich wnętrza poprzez pory.



Rys.33. Powierzchnia próbk ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 4 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.

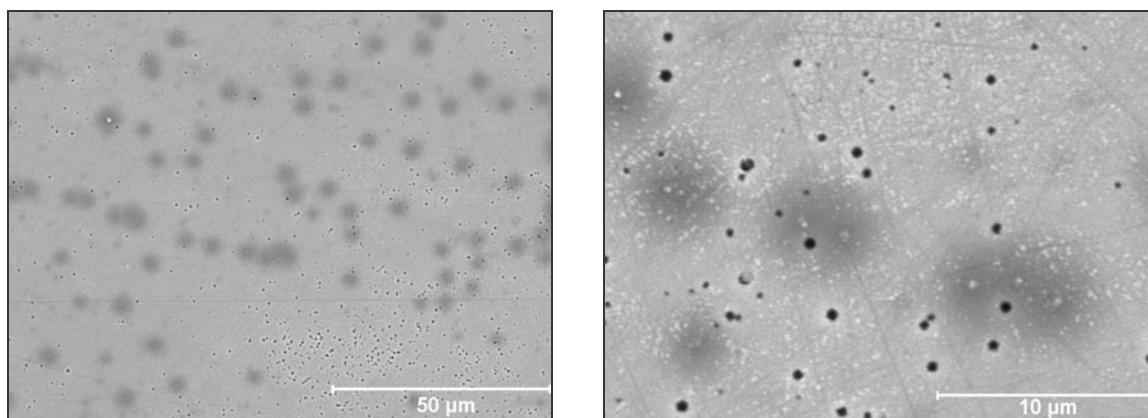


Rys.34. Powierzchnia próbk ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 5 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.

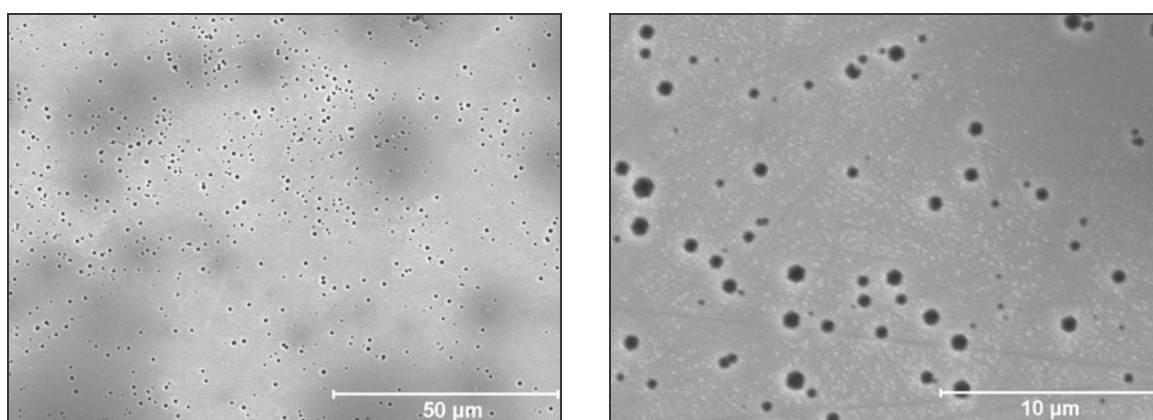


Rys.35. Powierzchnia próbk ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 6 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.

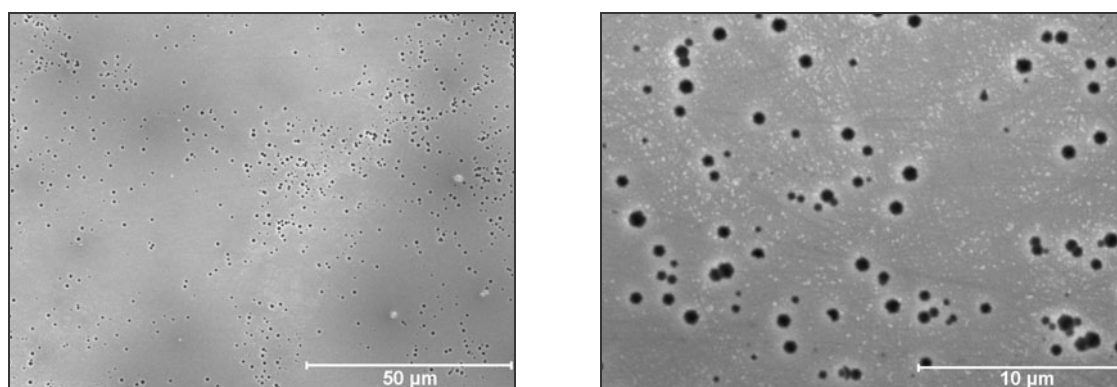




Rys.36. Powierzchnia próbek ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 7 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.



Rys.37. Powierzchnia próbek ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 8 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.



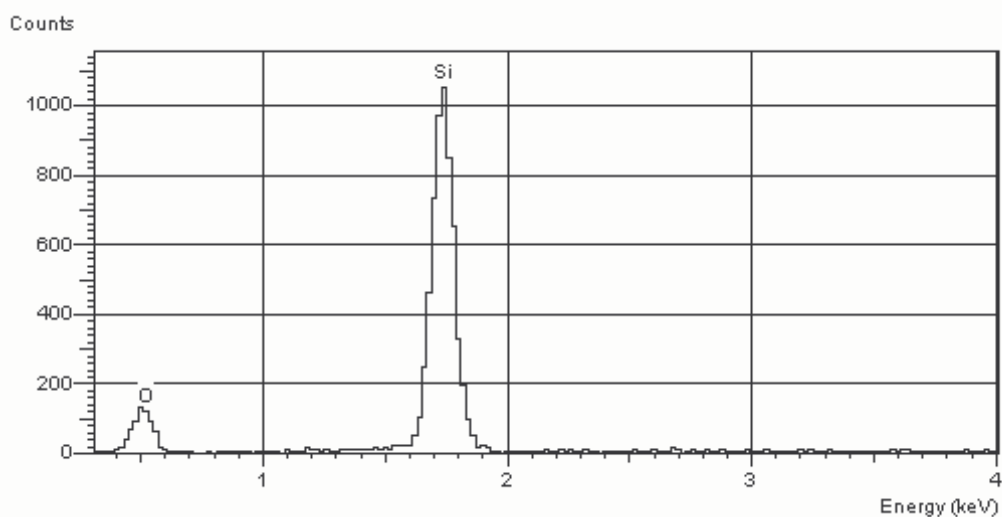
Rys.38. Powierzchnia próbek ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 9 (wg. tabeli 1).  
Widoczne wady w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów. SEM.

W oparciu o wstępną, przedstawioną powyżej, analizę jakościową otrzymanych warstw krzemionkowych, do dalszych badań przeznaczono powłoki o numerach od 4 do 9 (wg. tabeli 1), wteżowane z roztworów nie zawierających związku powierzchniowo czynnego triton X-100.

## 6. ANALIZA WŁASNOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH WARSTW KRZEMIONKOWYCH

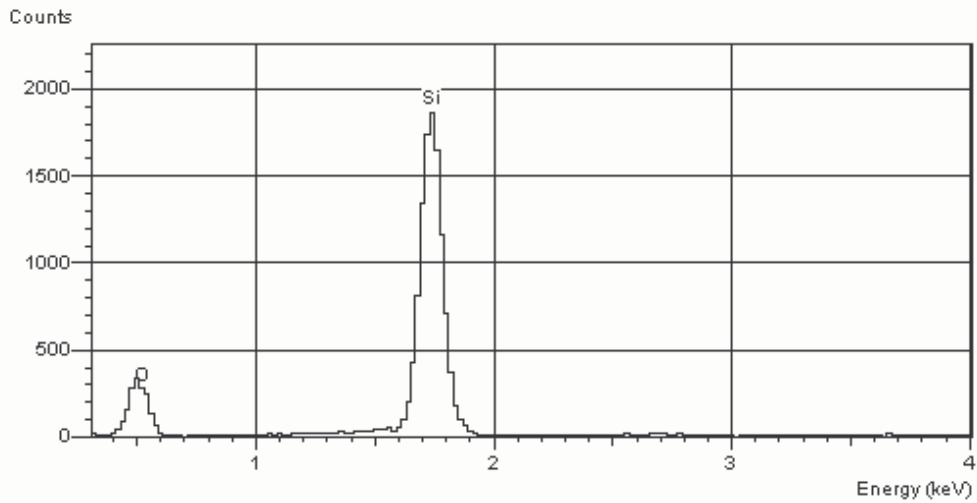
### 6.1. ANALIZA SKŁADU CHEMICZNEGO

Mikroanalizę składów chemicznych warstw zol-żelowych nr 4-9 (wg. tabeli 1) wykonano metodą EDX. Widma energetyczne promieniowania rentgenowskiego przedstawiono na rys. 39-44. Intensywność refleksów związanych z obecnością krzemu (Si) i tlenu (O) jest znaczna dla wszystkich badanych próbek. Analiza ilościowa wykrytych pierwiastków (tabela 2) wskazuje, iż uzyskany materiał powłokowy to ditlenek krzemu  $\text{SiO}_2$ .

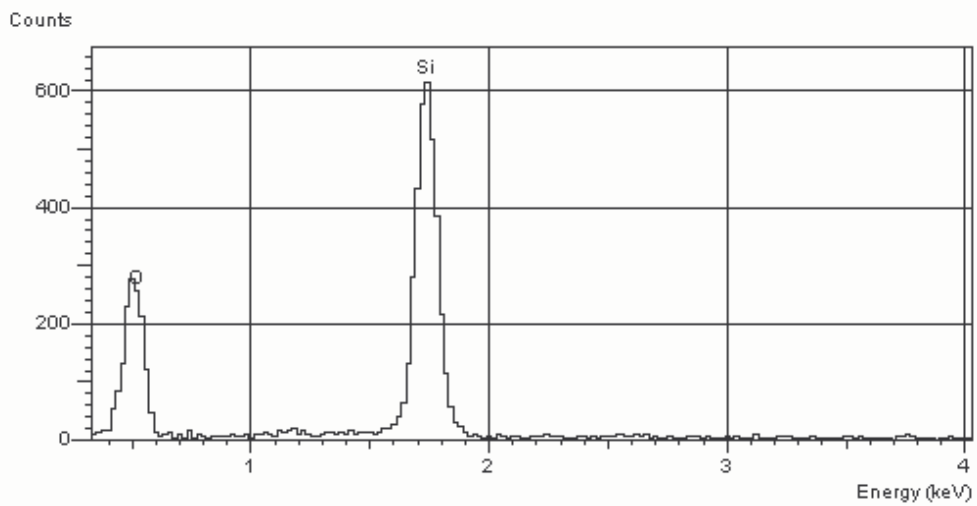


Rys. 39. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 4 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.

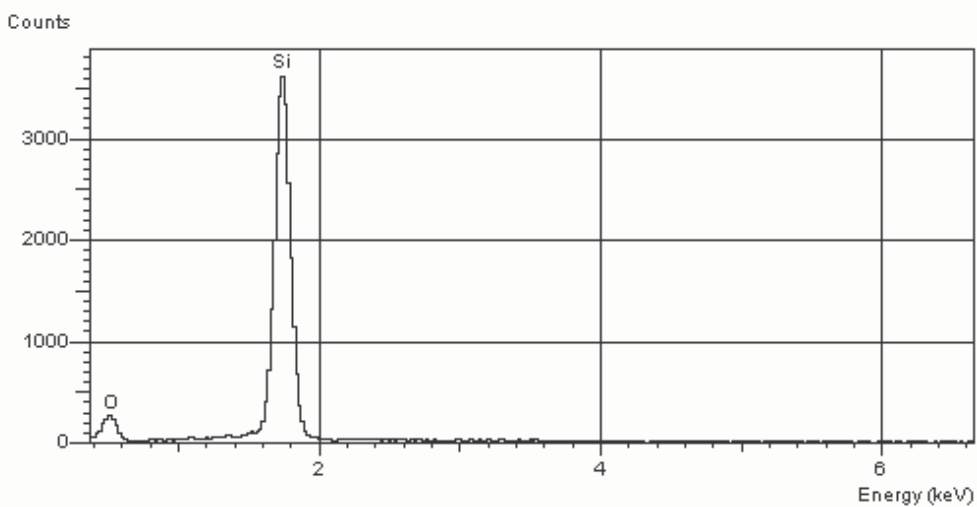




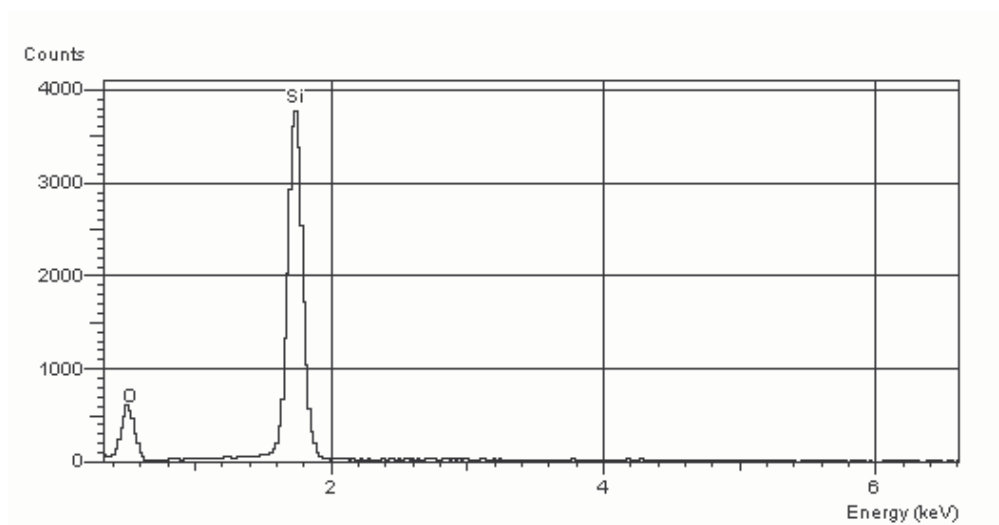
Rys.40. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 5 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.



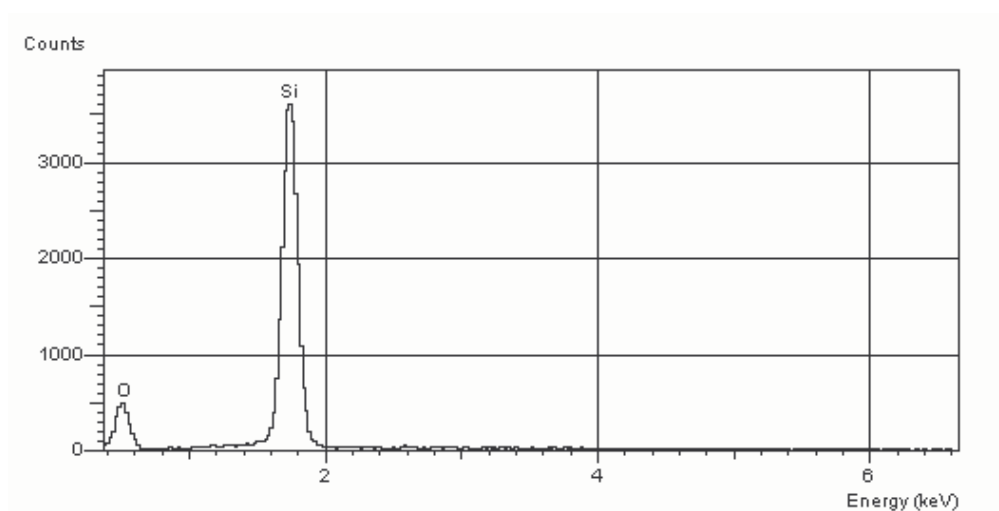
Rys. 41. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 6 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.



Rys. 42. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 7 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.



Rys. 43. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 8 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.



Rys. 44. Widmo energetyczne promieniowania rentgenowskiego uzyskane z materiału warstwy nr 9 (wg. tabeli 1). Widoczne refleksy pochodzące od krzemu (Si) i tlenu (O). EDX.

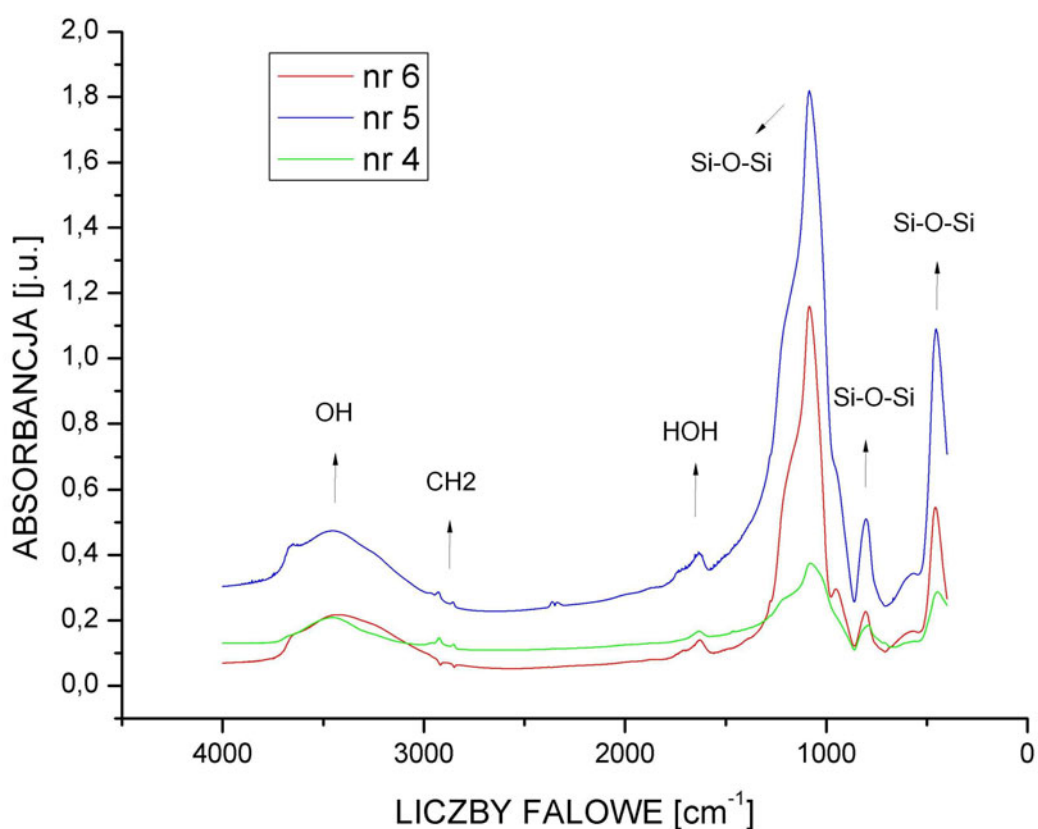
Tabela 2. Skład chemiczny materiału warstw krzemionkowych nr 4-9 (wg. tabeli 1).

Pierwiastek [%]	Nr próbki (wg. tabeli 1)					
	4	5	6	7	8	9
Si	38,23	36,86	35,31	36,72	36,05	38,63
O	61,77	63,14	64,69	63,28	63,95	61,37

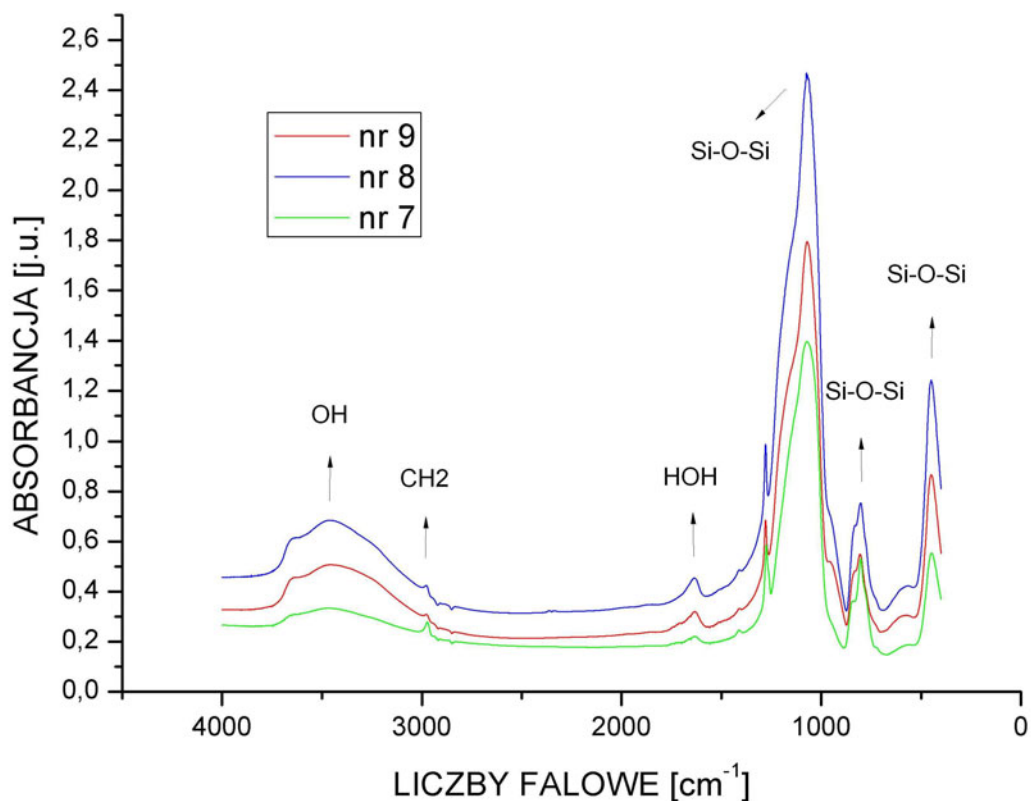
## 6.2. OCENA BUDOWY FAZOWEJ METODAMI SPEKTRALNYMI

Wyniki pomiarów absorpcji promieniowania podczerwonego przeprowadzonych dla powłok krzemionkowych nr 4-9 (wg. tabeli 1), różniących się stosunkiem objętościowym użytych prekursorów, zestawiono na rys. 45 i 46. Drgania zginające pochodzące od grup Si-O ( $440\text{ cm}^{-1}$ ) oraz drgania rozciągające grup Si-O występujące przy pasmach  $800\text{ cm}^{-1}$  oraz  $1075\text{ cm}^{-1}$  obserwowane były dla wszystkich badanych materiałów.

Uzyskane wyniki badań wykazały różnice pomiędzy poszczególnymi powłokami. Zarówno w pierwszej jak i w drugiej grupie próbek zaobserwowano wyraźny wzrost koncentracji grup hydroksylowych -OH ( $3400\text{ cm}^{-1}$ ) wraz ze wzrastającym udziałem objętościowym prekursora winylowego (VTES). Ponadto wyniki pomiarów dowodzą, iż w zastosowanej temperaturze wypalania powłok nie nastąpił spodziewany rozpad grup organicznych typu  $\text{CH}_2$  ( $2970\text{ cm}^{-1}$ ) oraz grup HOH ( $1650\text{ cm}^{-1}$ ), przypuszczalnie pochodzących od wody związanej w materiale powłokowym, tabela 3.



Rys.45. Widma absorpcyjne materiału warstw krzemionkowych nr 4-6 (wg. tabeli 1).



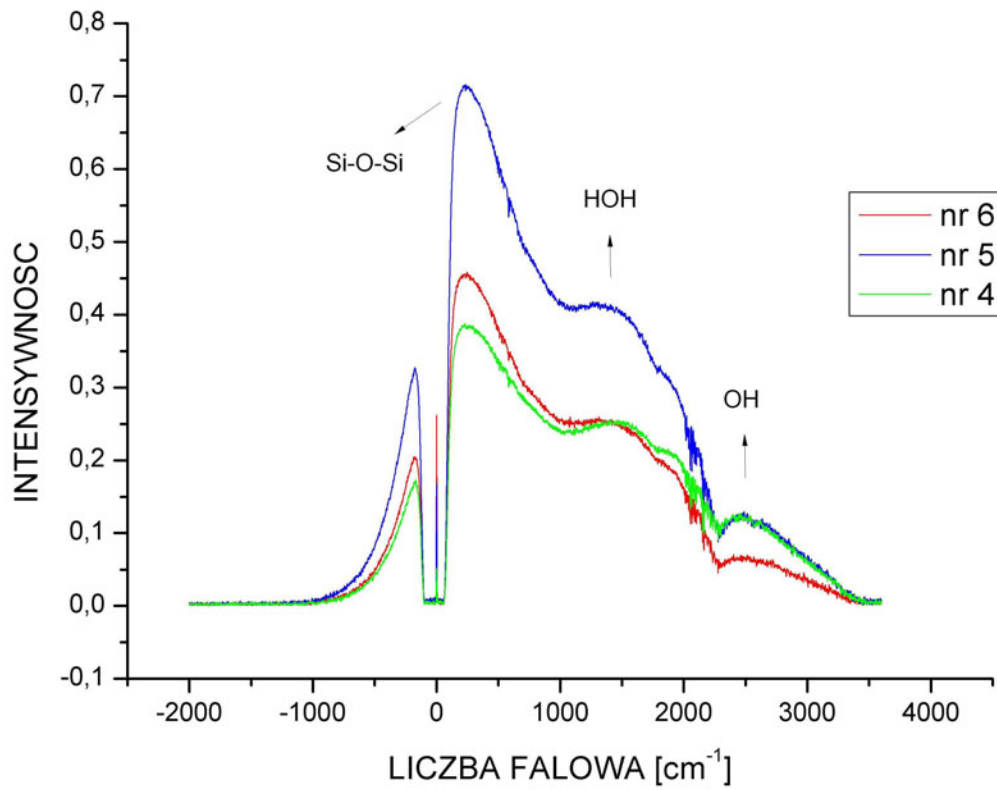
Rys.46. Widma absorbcyjne materiału warstw krzemionkowych nr 7-8 (wg. tabeli 1).

Tabela 3. Charakterystyka drgań badanych materiałów powłok SiO<sub>2</sub>.

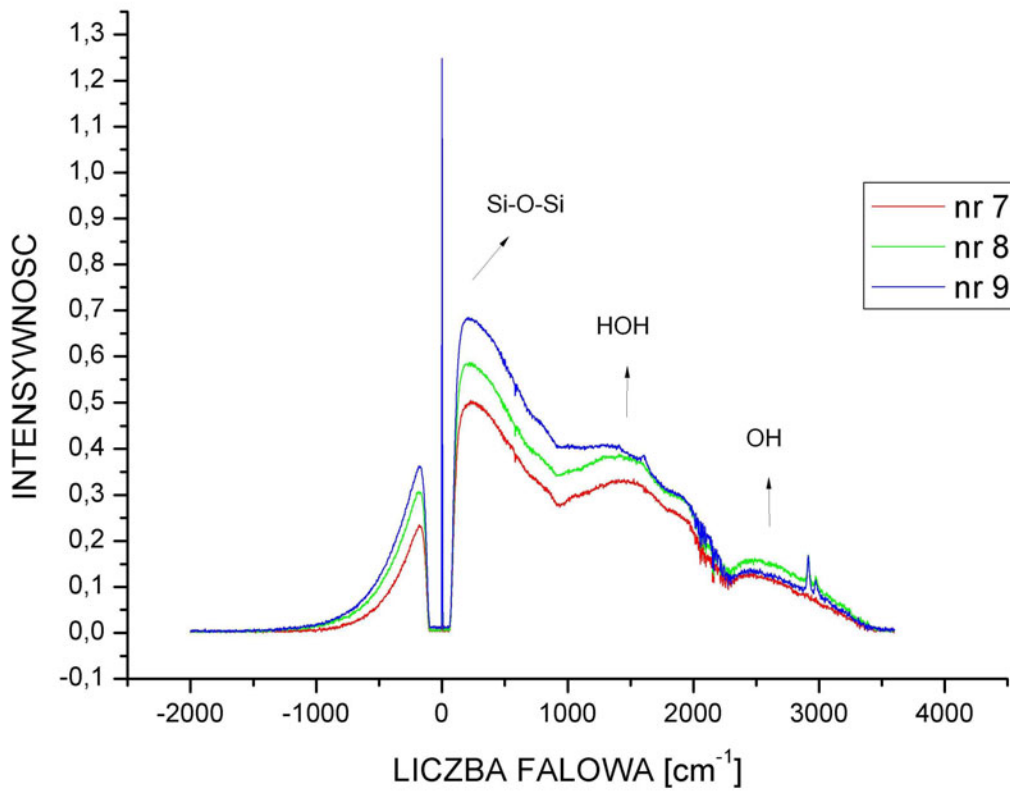
liczba falowa [cm <sup>-1</sup> ]	rodzaj drgania
440	δSi-O-Si
800	v <sub>s</sub> Si-O-Si
1075	v <sub>as</sub> Si-O-Si
1650	δHOH
2970	v <sub>s</sub> CH <sub>2</sub>
3400	vOH

δ - zginające, v - rozciągające, v<sub>s</sub> – bardzo silne, v<sub>as</sub> - asymetryczne

Uzyskane widma Ramana, dla powłok krzemionkowych nr 4-9 (wg. tabeli 1), stanowią dobre potwierdzenie wyników pomiarów absorpcji promieniowania podczerwonego. We wszystkich analizowanych materiałach zaobserwowano obecność pasm pochodzących od symetrycznych rozciągających drgań grup Si-O-Si (465 cm<sup>-1</sup>). Widoczne również są pasma od grup hydroksylowych -OH (od 2800 cm<sup>-1</sup> do 3700 cm<sup>-1</sup>) oraz od grup HOH (1650 cm<sup>-1</sup>), rys. 47, 48.



Rys.47. Widma Ramana materiału warstw krzemionkowych nr 4-6 (wg. tabeli 1).



Rys.48. Widma Ramana materiału warstw krzemionkowych nr 7-8 (wg. tabeli 1).

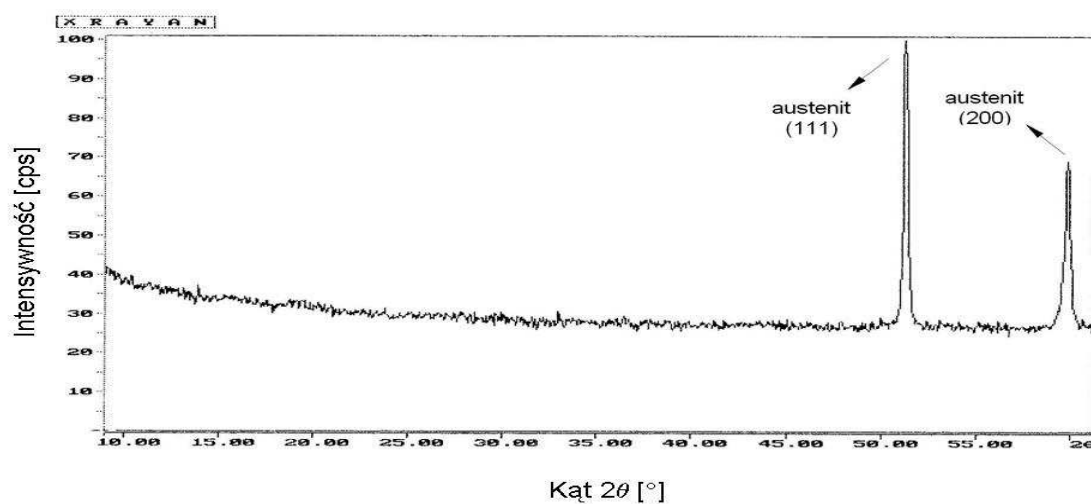
Prawdopodobna obecność związanych cząsteczek wody potwierdza teorię, iż w procesie wypalania powłok ciecz cofa się do wnętrza materiału, pozostawiając przy powierzchni pory wypełnione powietrzem.

Obserwowane w pomiarach spektralnych pasma pochodzące od grup organicznych  $\text{CH}_2$  oraz hydroksylowych OH mogą wskazywać na toksyczny charakter badanych materiałów. W przypadku przeznaczenia ich do produkcji powłok na implanty medyczne można spodziewać się reakcji mutagennych lub immunologicznych organizmu, a w rezultacie odrzutu implantu.

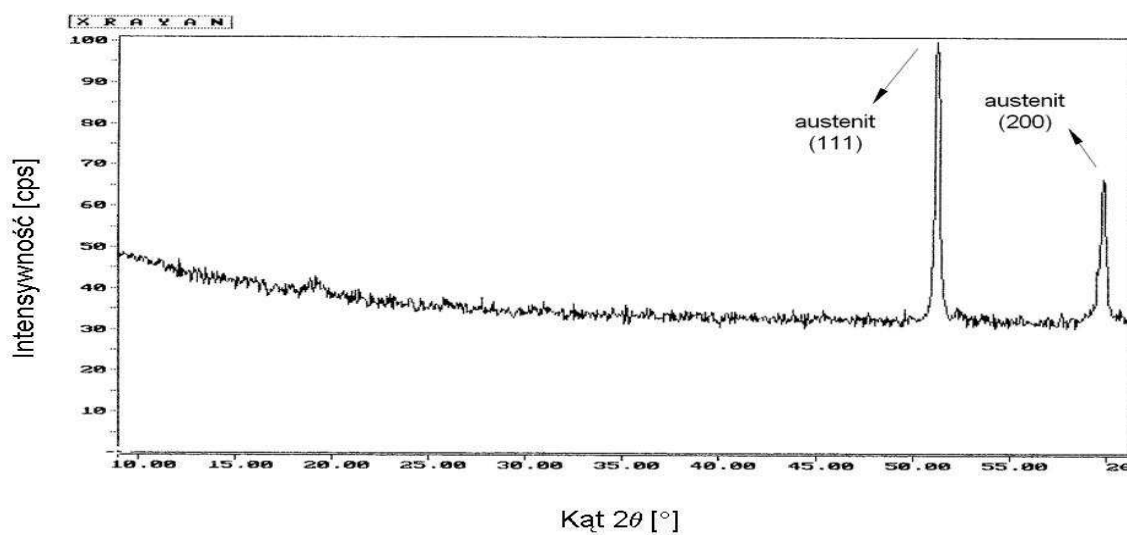
Jedną z szeroko opisywanych w literaturze zalet warstw krzemionkowych wytwarzanych technologią zol-żel jest bardzo wysoka biotolerancja w środowisku tkankowym. Dane te dotyczą materiałów syntezowanych z zoli zawierających standardowe prekursory krzemionki, takie jak: tetraetoksylian (TEOS) oraz tetrametoksylian (TMOS). Do roztworów wyjściowych, badanych w rozprawie doktorskiej powłok, wprowadzono prekursor winylowy, vinylotriethoxysilan (VTES), mający zapewnić warstwę dużą elastyczność i odporność na działanie obciążeń. Wyniki omawianych badań wskazują jednak, iż dodanie tego substratu do zoli jest główną przyczyną toksycznego charakteru wysynteżowanych powłok.

### 6.3. RENTGENOGRAFICZNA ANALIZA STRUKTURALNA

Próbki do badań rentgenograficznych przygotowano w postaci stalowych płytek z naniesionymi powłokami krzemionkowymi nr 4-9 (wg. tabeli1). Analiza widm wykazała obecność linii dyfrakcyjnych pochodzących od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu z materiału podłoża, austenitycznej stali kwasoodpornej AISI 316L, rys. 49-54. W toku badań nie zaobserwowano linii dyfrakcyjnych mogących pochodzić od ditlenku krzemu. Charakterystyczne wysokie tło przy niskich kątach oraz brak refleksów od krzemionki wskazuje na amorficzny charakter badanych materiałów powłokowych.

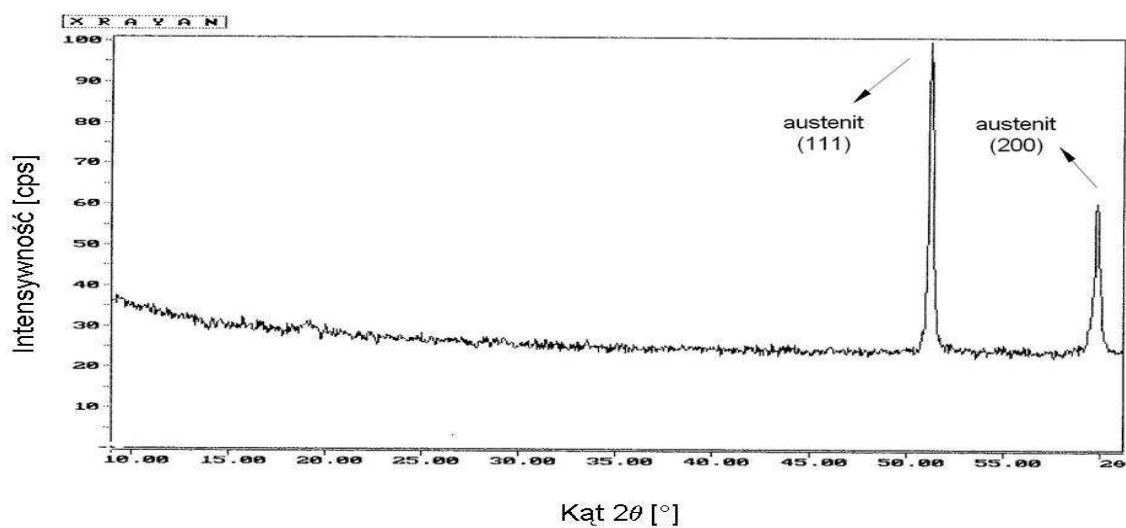


Rys. 49. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 4 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .

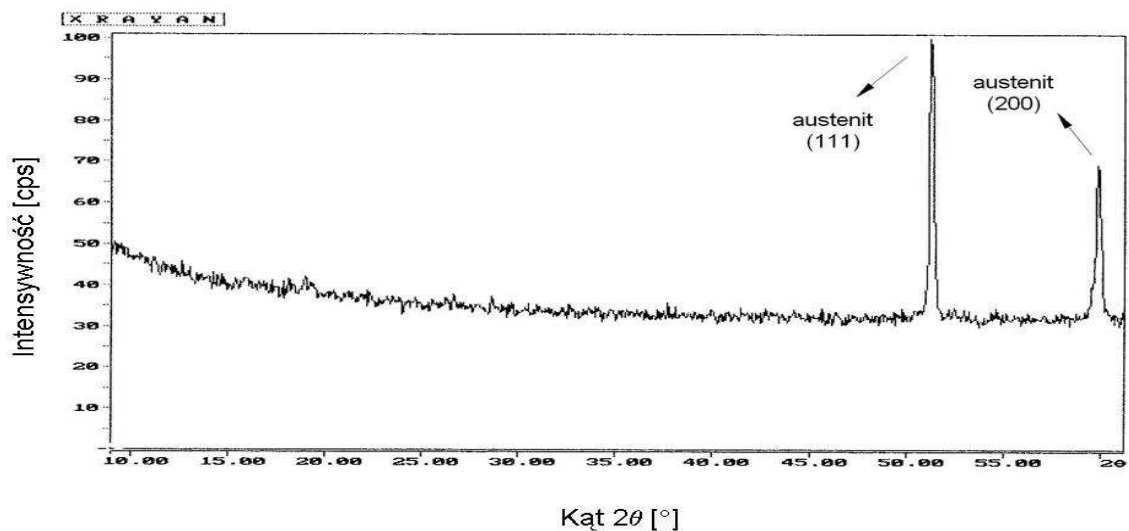


Rys. 50. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 5 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .

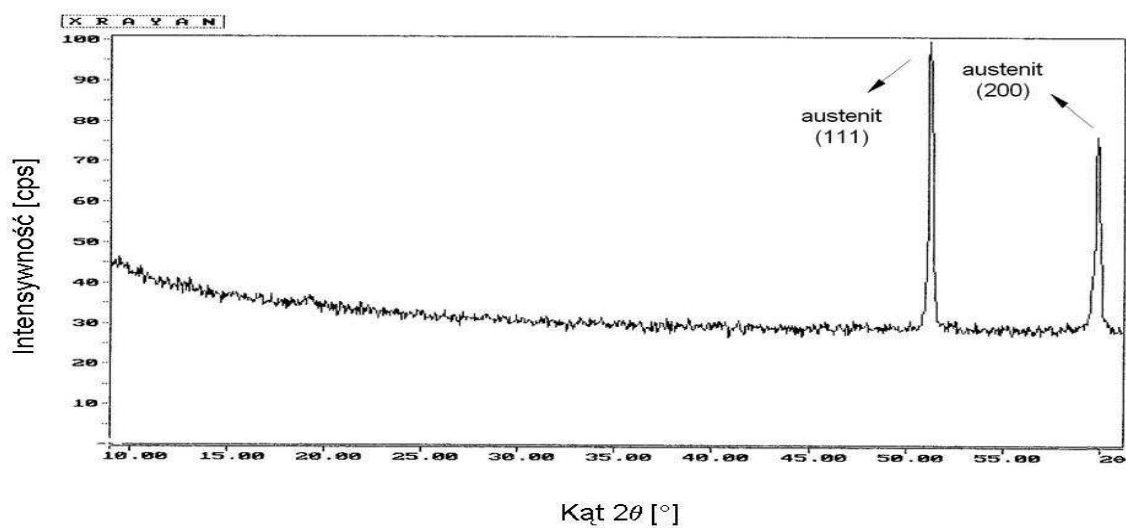




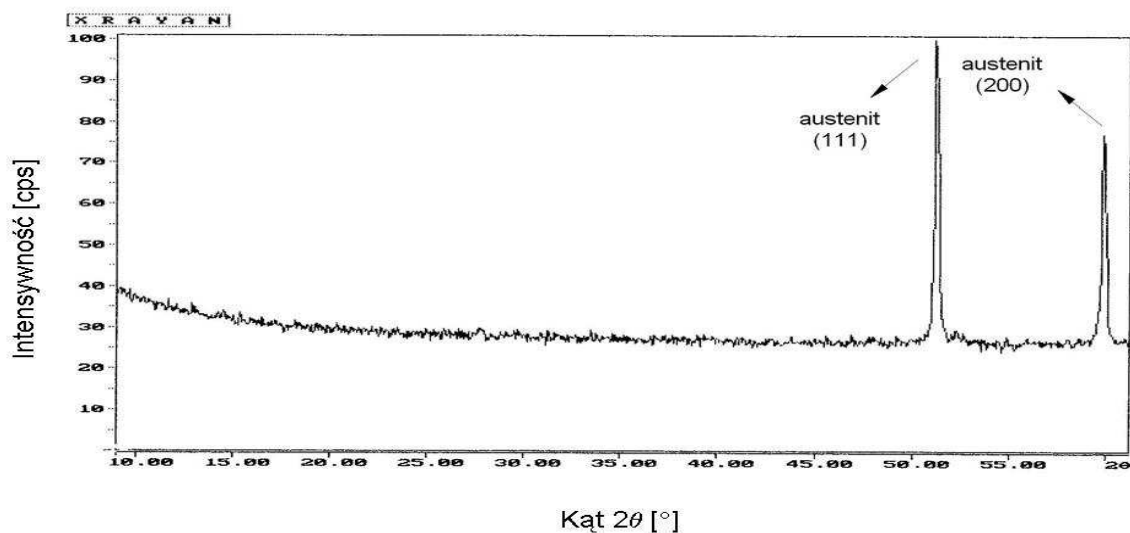
Rys. 51. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 6 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .



Rys. 52. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 7 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .



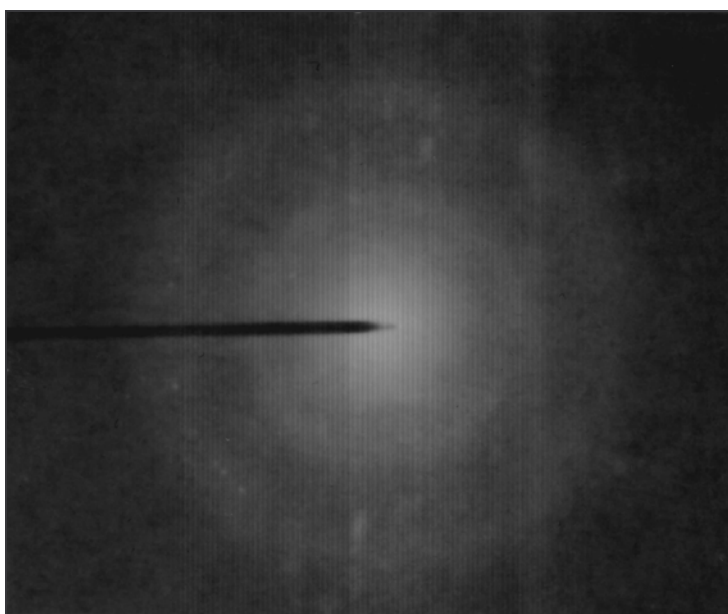
Rys. 53. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 8 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .



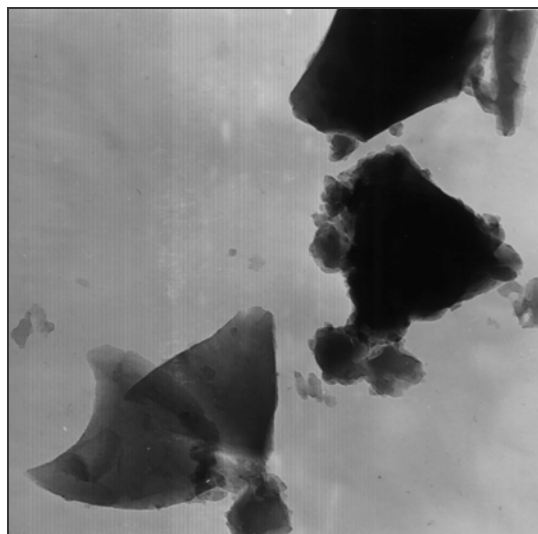
Rys. 54. Widmo promieniowania rentgenowskiego warstwy nr 9 (wg. tabeli 1). Widoczne linie dyfrakcyjne pochodzące od płaszczyzn (111) oraz (200) austenitu. Promieniowanie  $\text{CoK}\alpha$ .

#### 6.4. BADANIA Z ZASTOSOWANIEM ELEKTRONOWEJ MIKROSKOPII TRANSMISYJNEJ

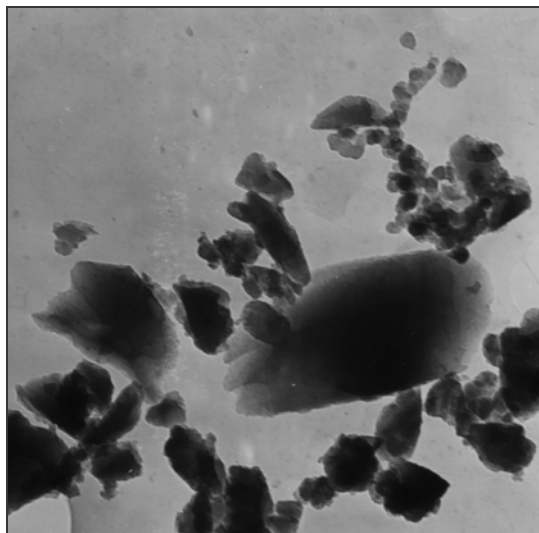
Badania metodami elektronowej mikroskopii transmisyjnej przeprowadzone dla powłok nr 4-9 (wg. tabeli 1) potwierdziły wyniki analiz rentgenograficznych. Charakterystyczne mikrofotografie badanych materiałów oraz obrazy dyfraktogramów elektronowych w postaci rozmytych pierścieni z brakiem refleksów punktowych wskazują na amorficzny charakter warstw krzemionkowych, rys. 55-61.



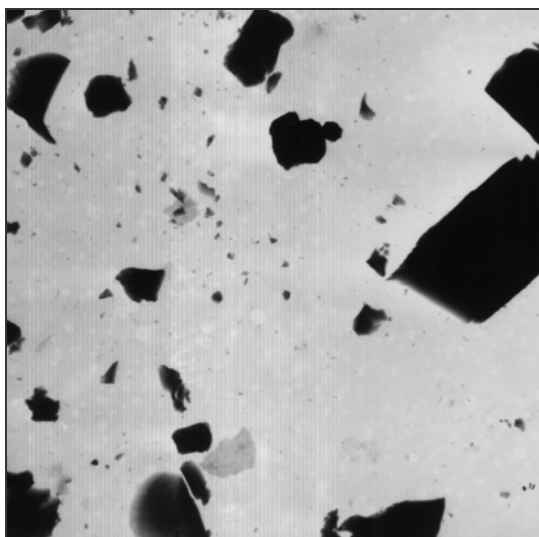
Rys. 55. Przykładowy dyfraktogram elektronowy materiału warstwy krzemionkowej. TEM.



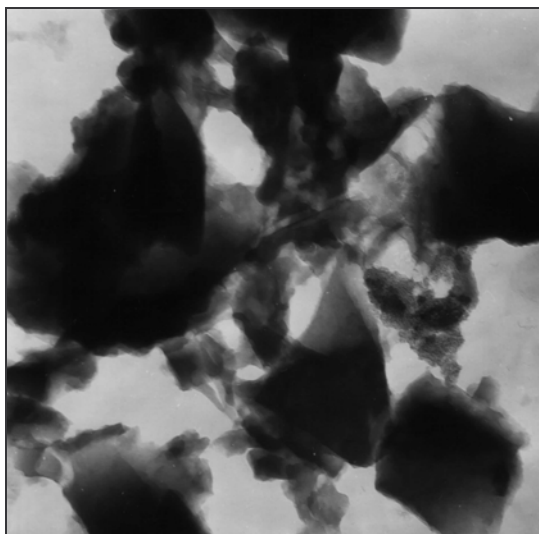
Rys. 56. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 4 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000 $\times$ , TEM.



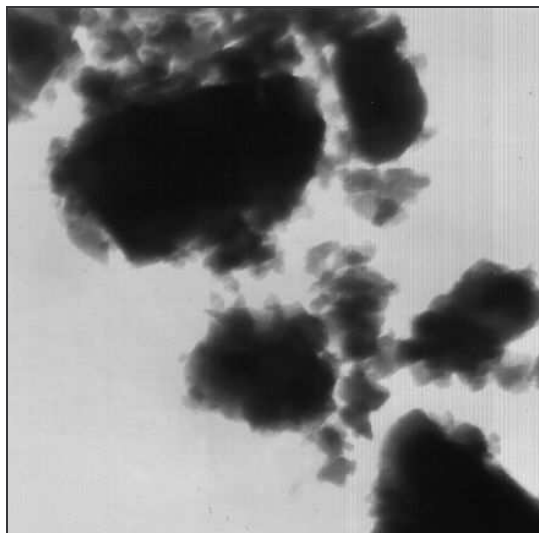
Rys. 57. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 5 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000×, TEM.



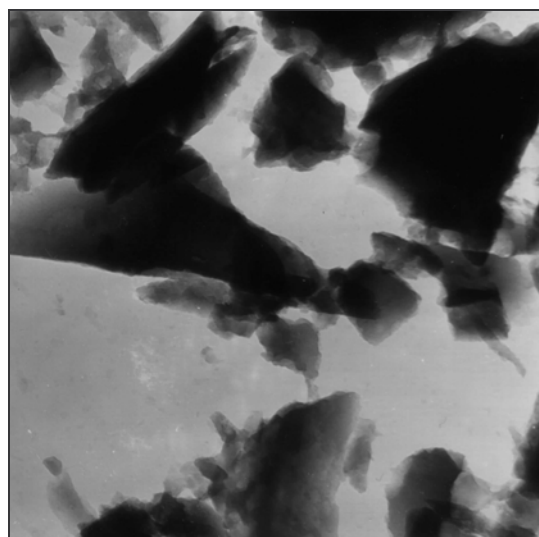
Rys. 58. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 6 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000×, TEM.



Rys. 59. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 7 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000×, TEM.



Rys. 60. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 8 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000 $\times$ , TEM.



Rys. 61. Obraz mikroskopowy materiału amorficznej warstwy krzemionkowej nr 9 (wg. tabeli 1).  
Pow. 36 000 $\times$ , TEM.

## 7. BADANIA ELEKTROCHEMICZNE

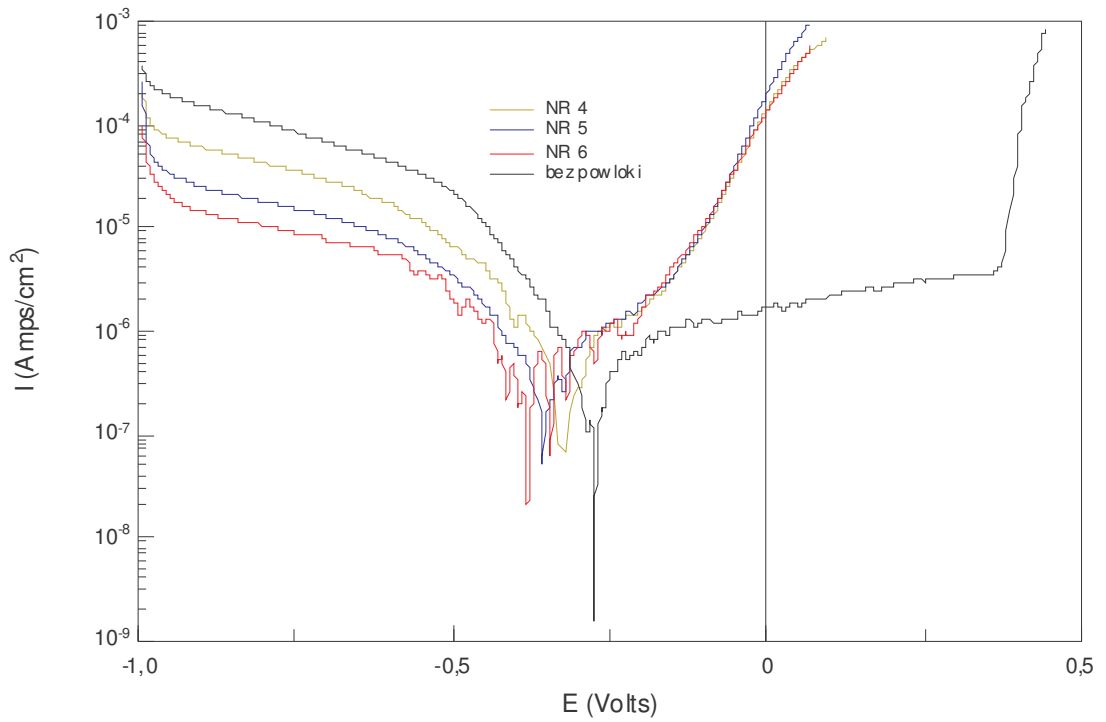
Wyniki badań elektrochemicznych krzemionkowych warstw wierzchnich nr od 4 do 9 (wg. tabeli 1) oraz materiału podłoża, austenitycznej stali kwasoodpornej AISI 316L, przedstawiono w postaci katodowych i anodowych krzywych polaryzacji - rys. 62 i 63 [115]. Przesunięcie krzywych, wyznaczonych dla wszystkich materiałów powłokowych, w kierunku ujemnym w stosunku do przebiegu krzywej uzyskanej dla stali, wskazuje na mniejszą odporność korozyjną próbek pokrywanych warstwami krzemionkowymi w porównaniu do próbek nie pokrytych. Dodatkowo gwałtowne podwyższenie przebiegu krzywych polaryzacyjnych, pochodzących od warstw nr 4-9, w obszarze anodowym wskazuje na obecność korozji o charakterze wżerowym.

Potwierdzeniem niekorzystnego wpływu powłok zol-żelowych na odporność korozyjną stali AISI 316L są wyznaczone wartości prądów  $I_0$  oraz potencjałów korozyjnych  $E_0$  zestawione w tabeli 4. Uzyskane dla próbek pokrytych warstwami  $SiO_2$  wyższe wartości prądów korozyjnych oraz niższe potencjałów korozyjnych w stosunku do wartości wyznaczonych dla materiału podłoża, wskazują na słabszą odporność korozyjną próbek pokrywanych powłokami.

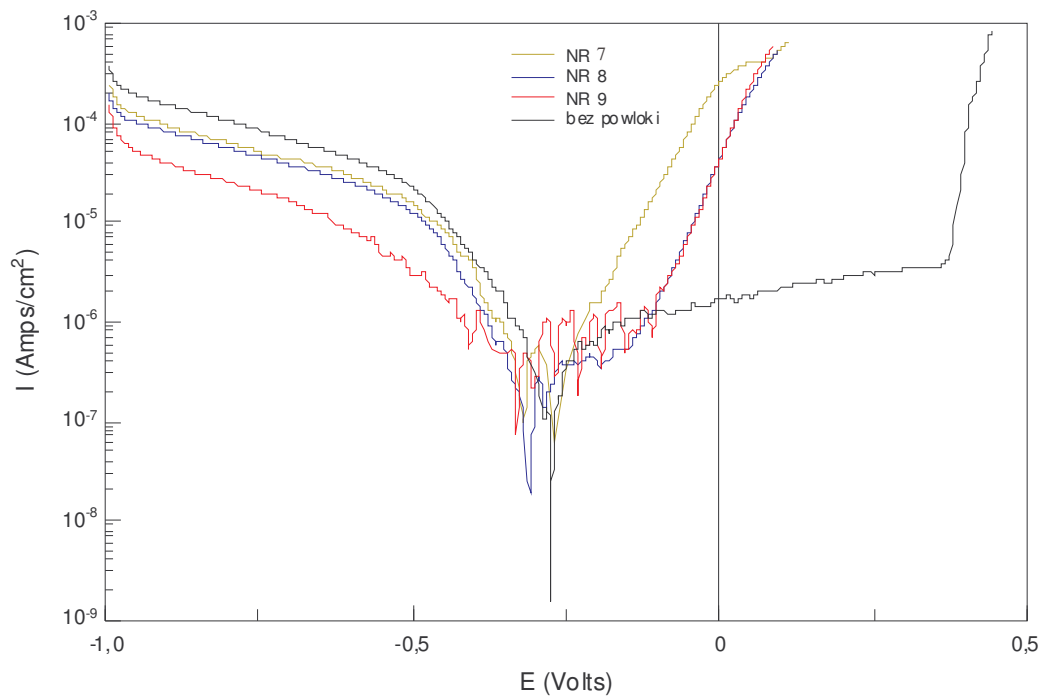
Tabela 4. Wartości potencjałów i prądów korozyjnych wyznaczonych dla próbek pokrytych warstwami krzemionkowymi nr 4-9 (wg. tabeli 1) i próbek nie pokrytych.

Nr próbki	$R_p$ [ $\Omega\text{cm}^2$ ]	$I_0$ [ $\text{A}/\text{cm}^2$ ]	$E_0$ [V]
4.	56808	$4,5921 \cdot 10^{-7}$	-0,31722
5.	57404	$4,5449 \cdot 10^{-7}$	-0,35283
6.	58000	$4,4978 \cdot 10^{-7}$	-0,38066
7.	58209	$4,4816 \cdot 10^{-7}$	-0,29197
8.	59201	$4,4077 \cdot 10^{-7}$	-0,31398
9.	60194	$4,3338 \cdot 10^{-7}$	-0,33641
bez warstwy	65646	$3,9739 \cdot 10^{-7}$	-0,27227



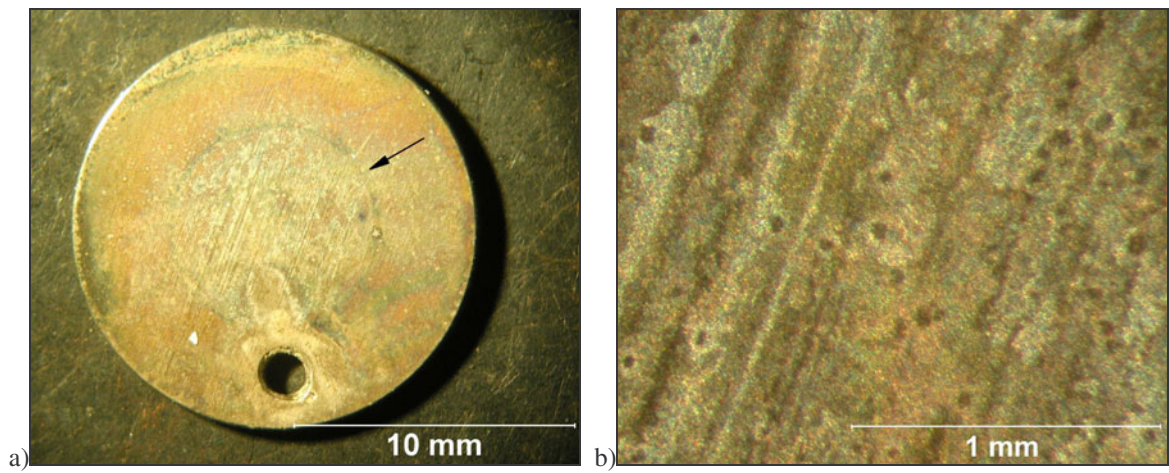


Rys. 62. Krzywe polaryzacyjne uzyskane dla czystej stali AISI 316L oraz dla próbek stalowych z naniesionymi powłokami krzemionkowymi nr 4-6 (wg. tabeli 1).

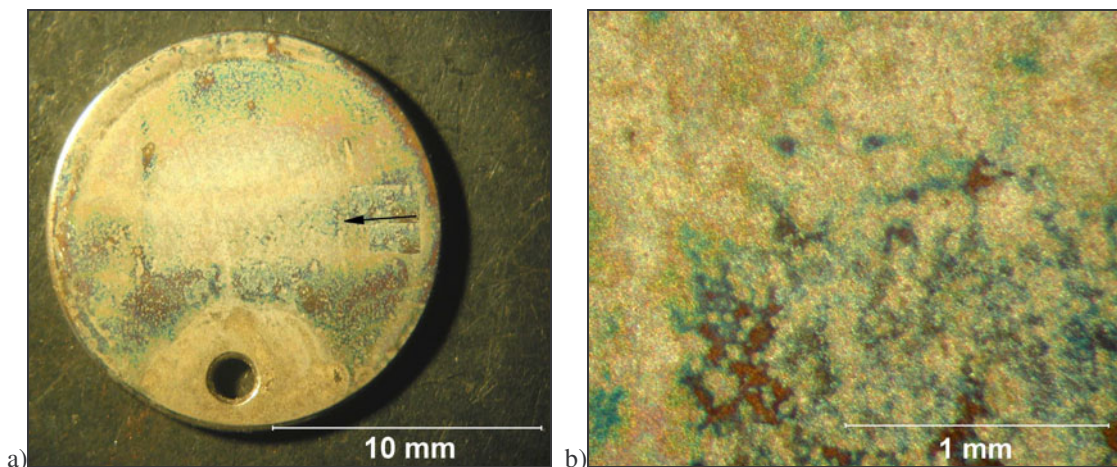


Rys. 63. Krzywe polaryzacyjne uzyskane dla czystej stali AISI 316L oraz dla próbek stalowych z naniesionymi powłokami krzemionkowymi nr 7-9 (wg. tabeli 1).

Obserwacje makro- i mikroskopowe próbek poddanych badaniom elektrochemicznym wykazały obecność zmian powierzchni typowych dla korozji wżerowej - rys. 64-75. Obserwowane wżery koncentrują się w okolicy centralnej próbek, w miejscu przyłożenia elektrod. Charakter zmian wskazuje na możliwość inicjacji procesów korozyjnych poprzez pory powodujące lokalne zmniejszenie szczelności powłok krzemionkowych.

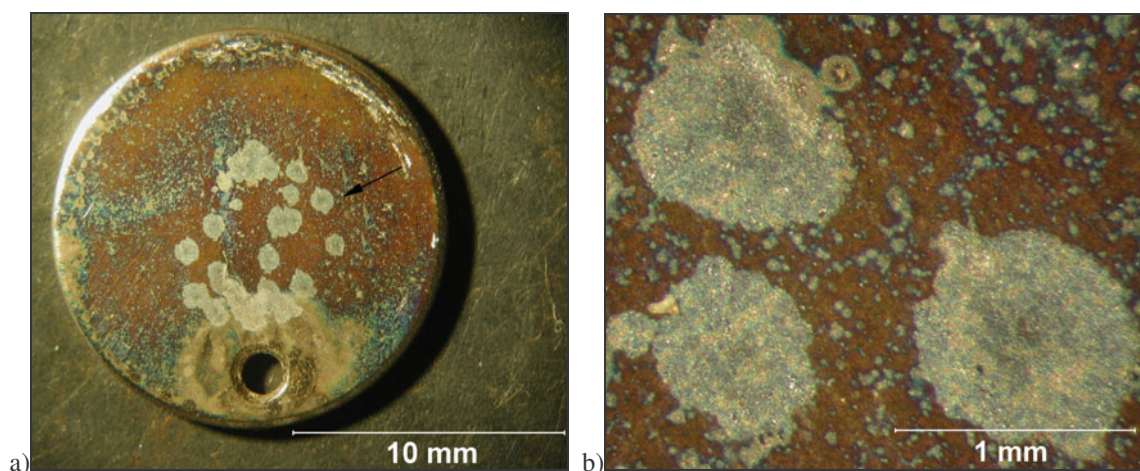


Rys.64. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionkową nr 4 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych, a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 63a.

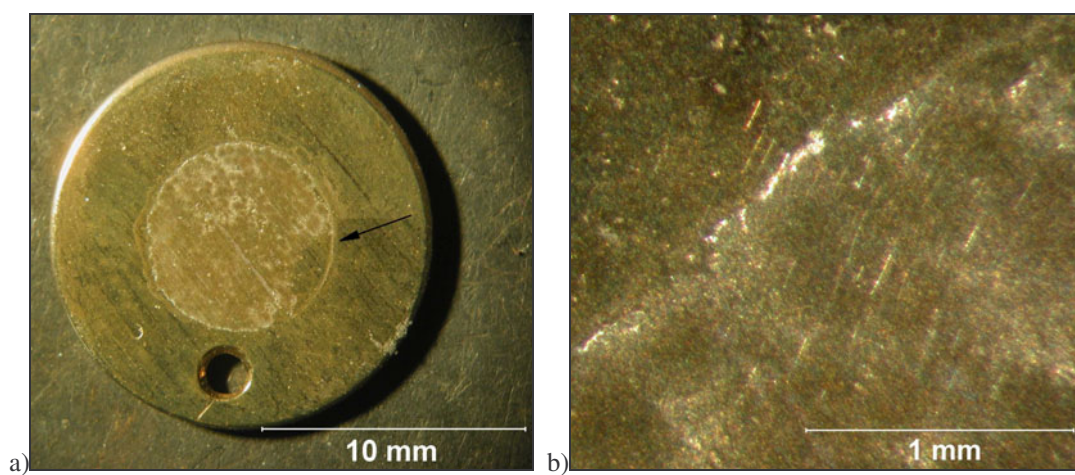


Rys.65. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionkową nr 5 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych. a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 64a.

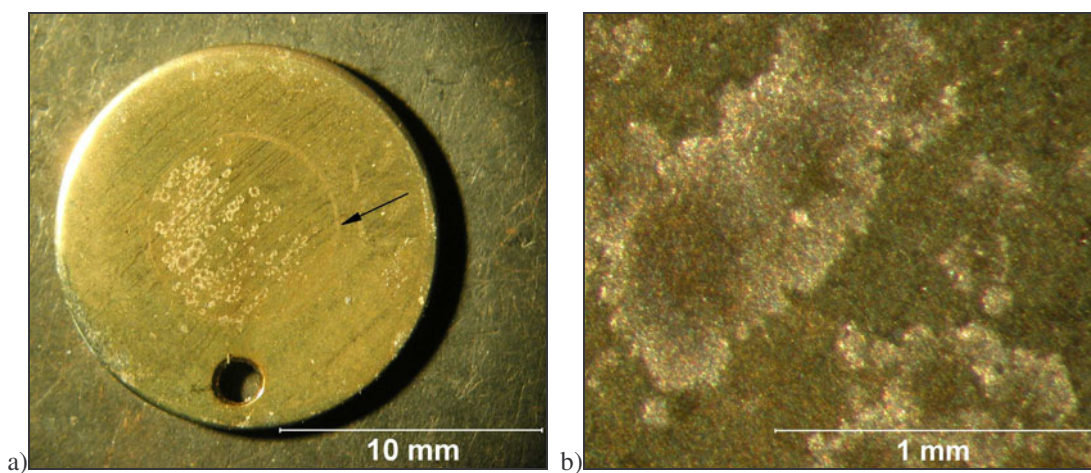




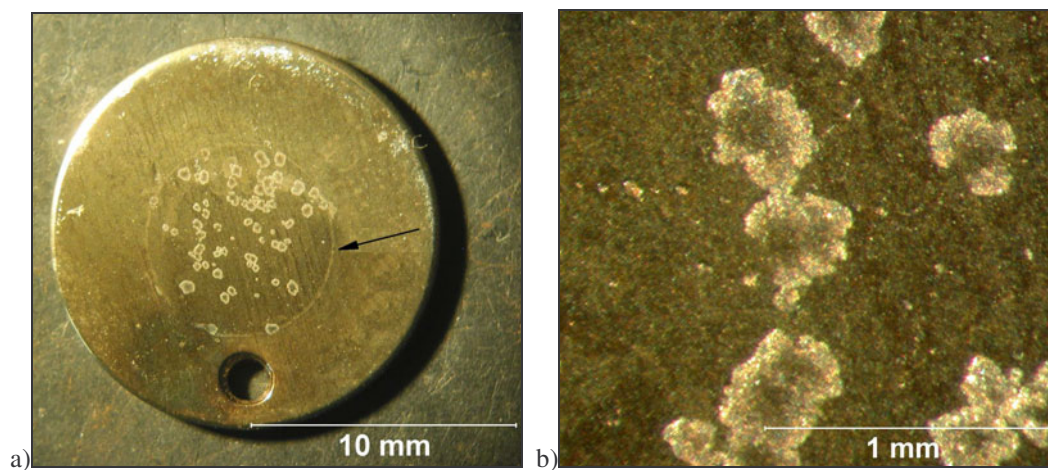
Rys.66. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionką nr 6 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych. a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 65a.



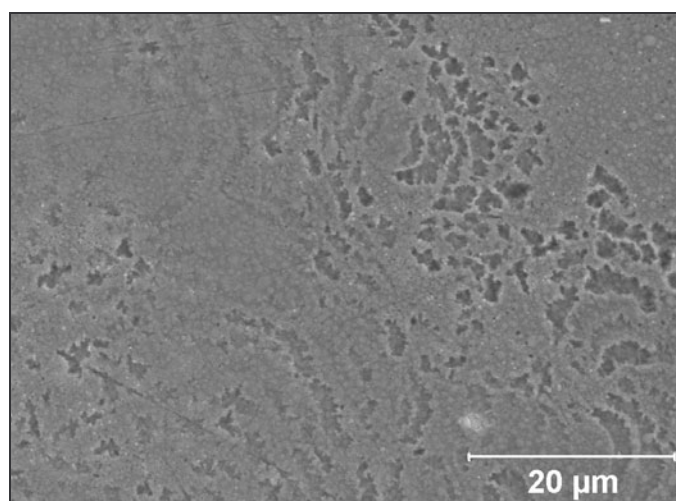
Rys.67. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionką nr 7 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych. a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 66a.



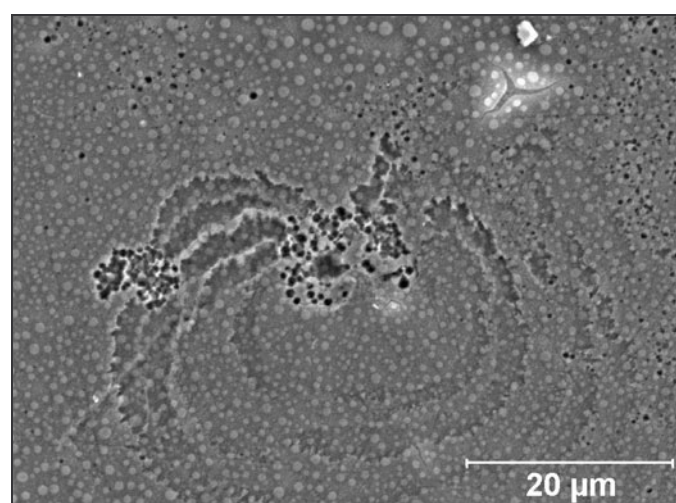
Rys.68. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionką nr 8 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych. a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 67a.



Rys.69. Obraz makroskopowy próbki z naniesioną warstwą krzemionkową nr 9 (wg. tabeli 1) po badaniach elektrochemicznych. a) powierzchnia całej próbki, b) powiększony fragment obszaru zaznaczonego strzałką na rys. 68a.

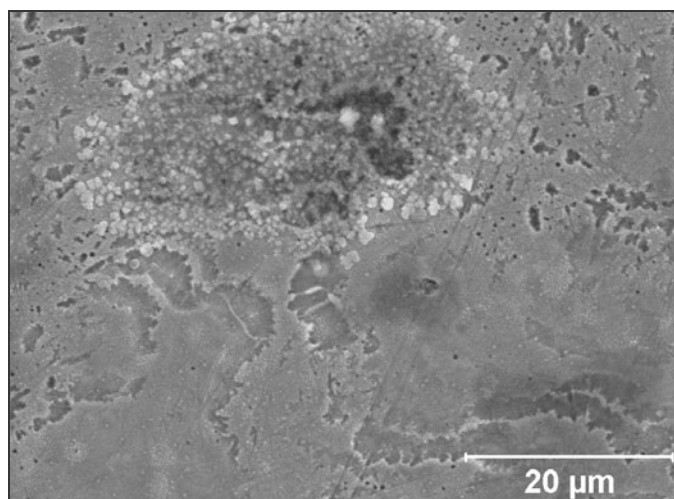


Rys.70. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 4 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.

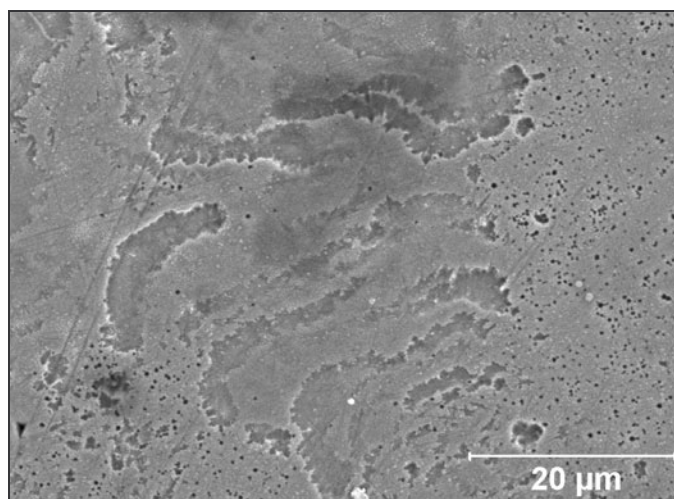


Rys.71. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 5 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.

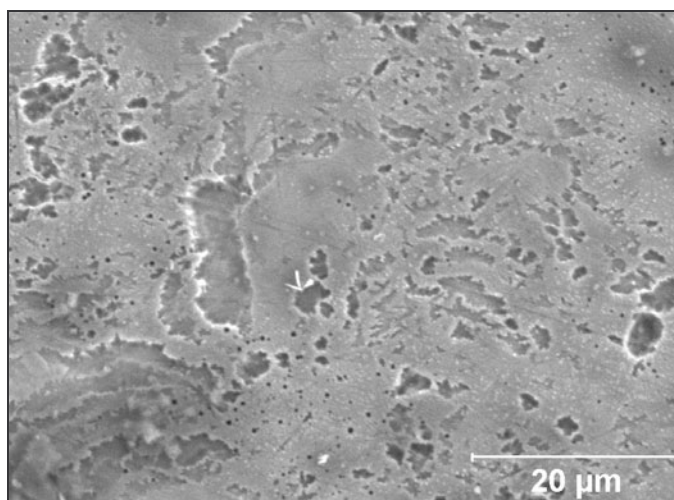




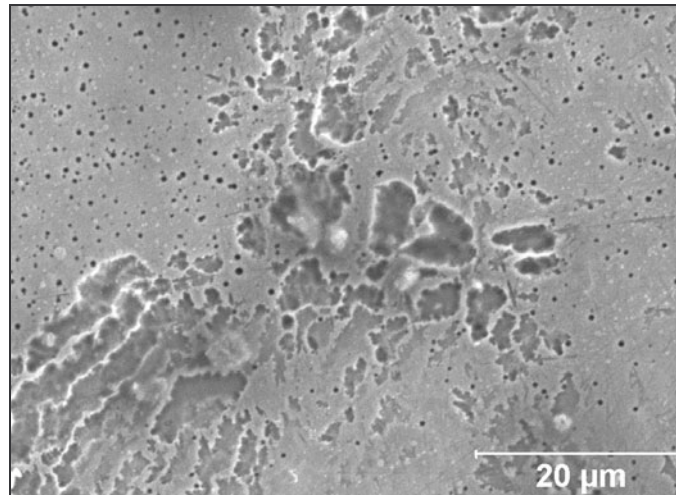
Rys.72. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 6 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.



Rys.73. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 7 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.



Rys.74. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 8 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.



Rys.75. Obraz mikroskopowy powierzchni stalowej próbki pokrytej warstwą nr 9 (wg. tabeli 1) po badaniach korozyjnych. Widoczne zmiany powierzchni charakterystyczne dla korozji wżerowej. SEM.

Obserwowane zmiany powierzchni próbek pokrytych warstwami krzemionkowymi nr od 4 do 9 (wg. tabeli 1) poddanych badaniom elektrochemicznym wskazują na biodegradowalny charakter materiału powłokowego. Liniowa szybkość korozji, wyznaczona na podstawie uzyskanych wartości prądów korozyjnych, wynosi dla badanych powłok od  $3,5 \cdot 10^{-7}$  do  $4,5 \cdot 10^{-7}$  mm/rok. Daje to możliwość zastosowania analizowanych zol-żelowych warstw wierzchnich jako nośników uwalniających w długotrwały i stopniowy sposób leki lub inne substancję aktywne do tkanek i płynów ustrojowych ludzkiego organizmu.



## 8. BADANIA WŁASNOŚCI MECHANICZNYCH WARSTW SiO<sub>2</sub>

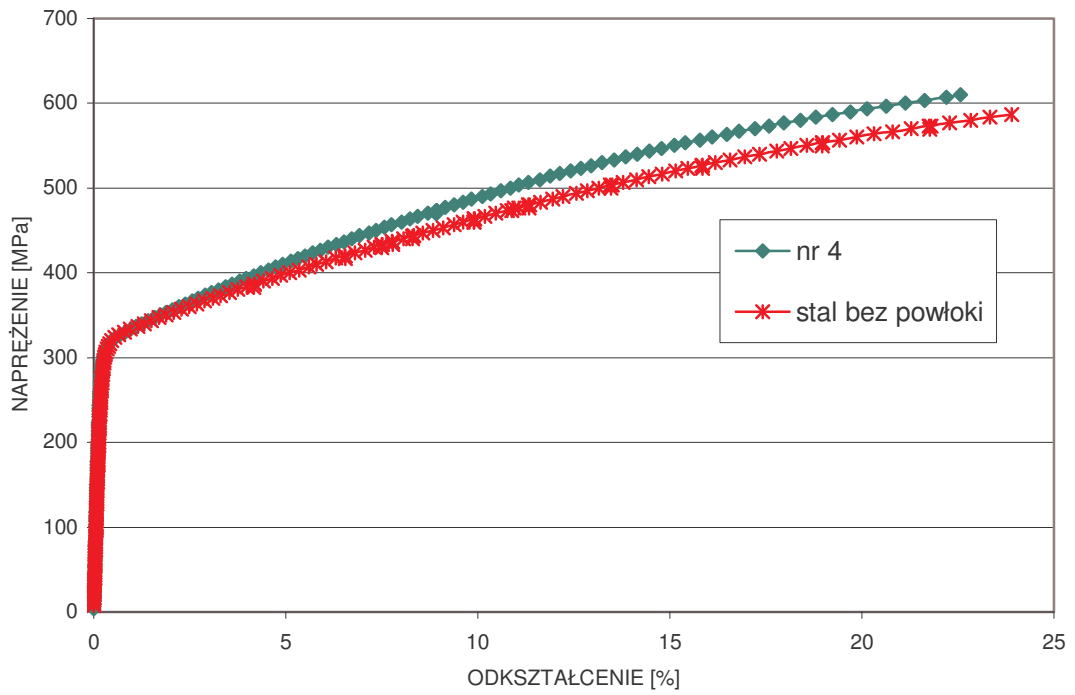
### 8.1. BADANIA ODPORNOŚCI WARSTW KRZEMIONKOWYCH NA DZIAŁANIE SIŁ ROZCIĄGAJĄCYCH

Wyniki badań wytrzymałościowych stalowych próbek pokrytych krzemionkowymi warstwami wierzchnimi o numerach od 4 do 9 (wg. tabeli 1) przedstawiono w postaci krzywych rozciągania, rys. 76-81. Poszczególne wartości własności mechanicznych wyznaczonych dla stali pokrytej powłokami zol-żelowymi zestawiono w tabeli 5, w celach porównawczych przedstawiono dodatkowo wartości uzyskane dla czystego materiału podłoża, austenitycznej stali kwasoodpornej AISI 316L [116].

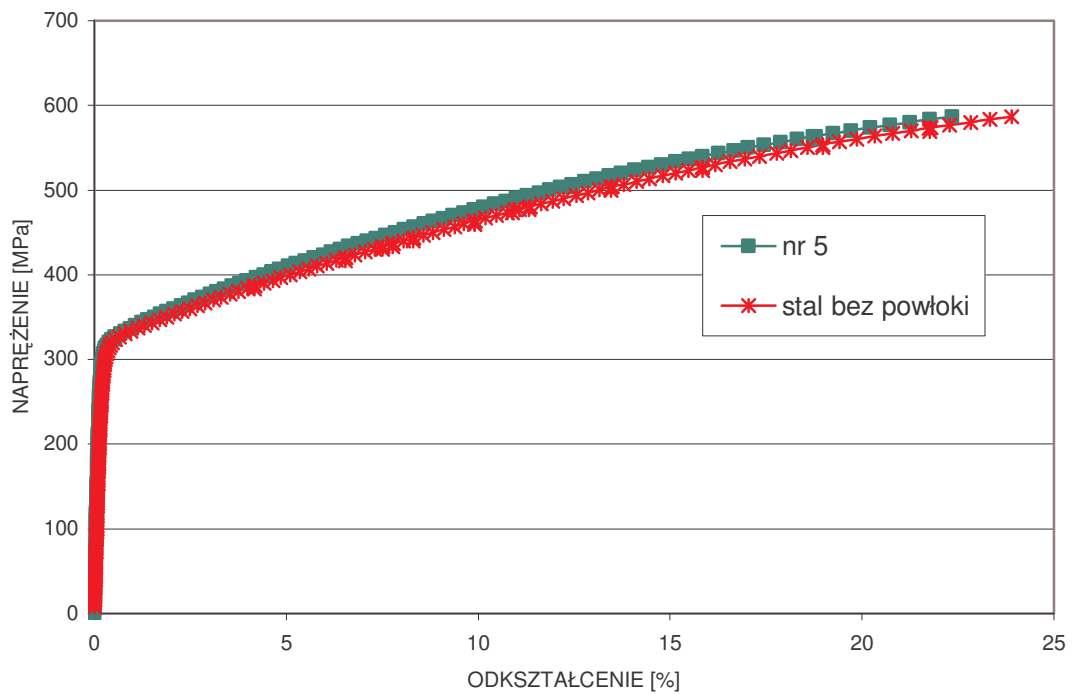
Uzyskane rezultaty badań wykazały, iż pokrycie stalowych próbek krzemionkowymi warstwami wierzchnimi nie wpłynęło na charakterystyki wytrzymałościowe materiału podłoża. Wyznaczone wartości własności mechanicznych mieszczą się w przedziale wartości uzyskanych dla czystej, nie pokrytej powłoką stali AISI 316L.

Tabela 5. Wyniki statycznej próby rozciągania czystego materiału podłoża oraz próbek stalowych pokrytych warstwami krzemionkowymi nr 4-9 (wg. tabeli 1).

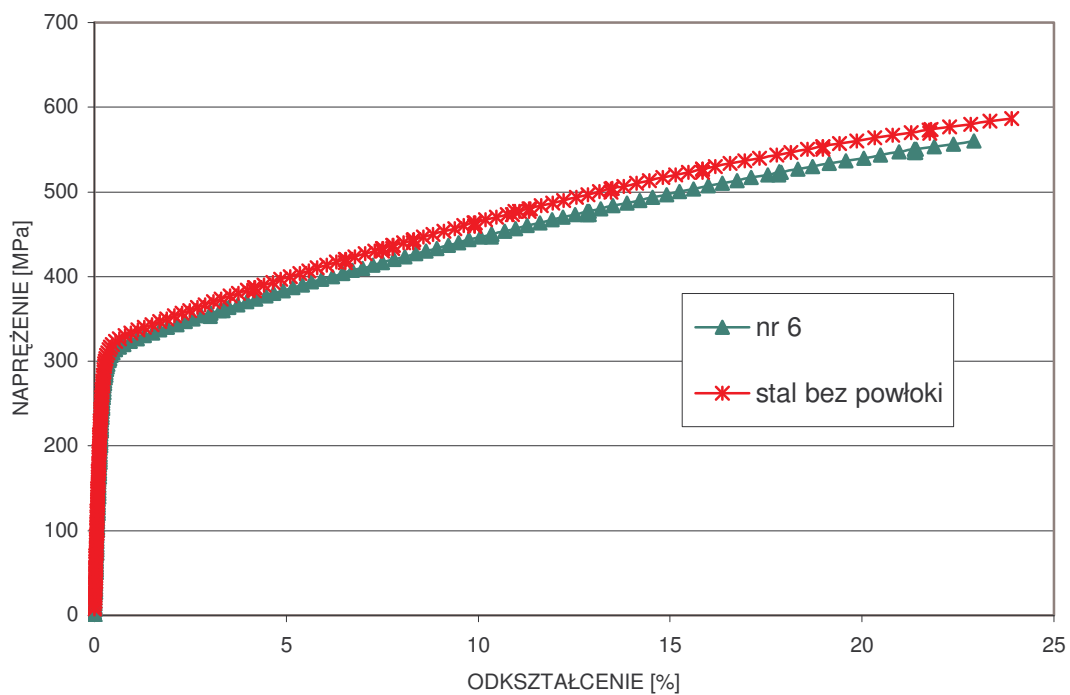
Nr próbki	Wybrane parametry mechaniczne		
	R <sub>m</sub> [MPa]	R <sub>e</sub> [MPa]	A <sub>5</sub> [%]
bez warstwy	603	336	20
nr 4	610	341	21
nr 5	596	328	20
nr 6	589	326	20
nr 7	602	334	21
nr 8	600	331	21
nr 9	607	339	20



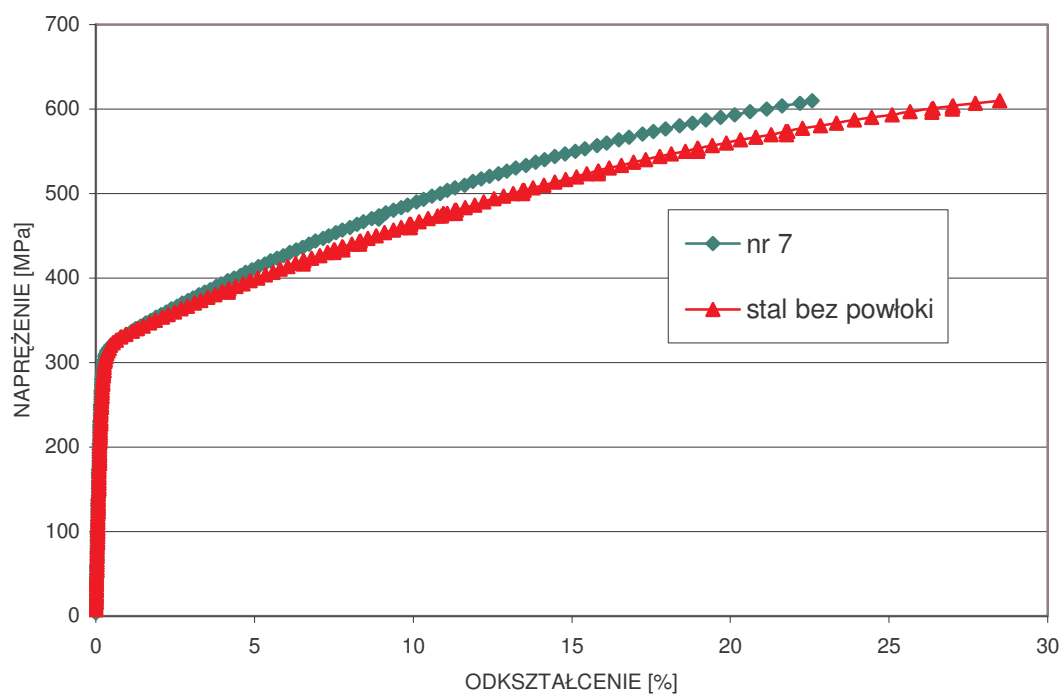
Rys. 76. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 4 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.



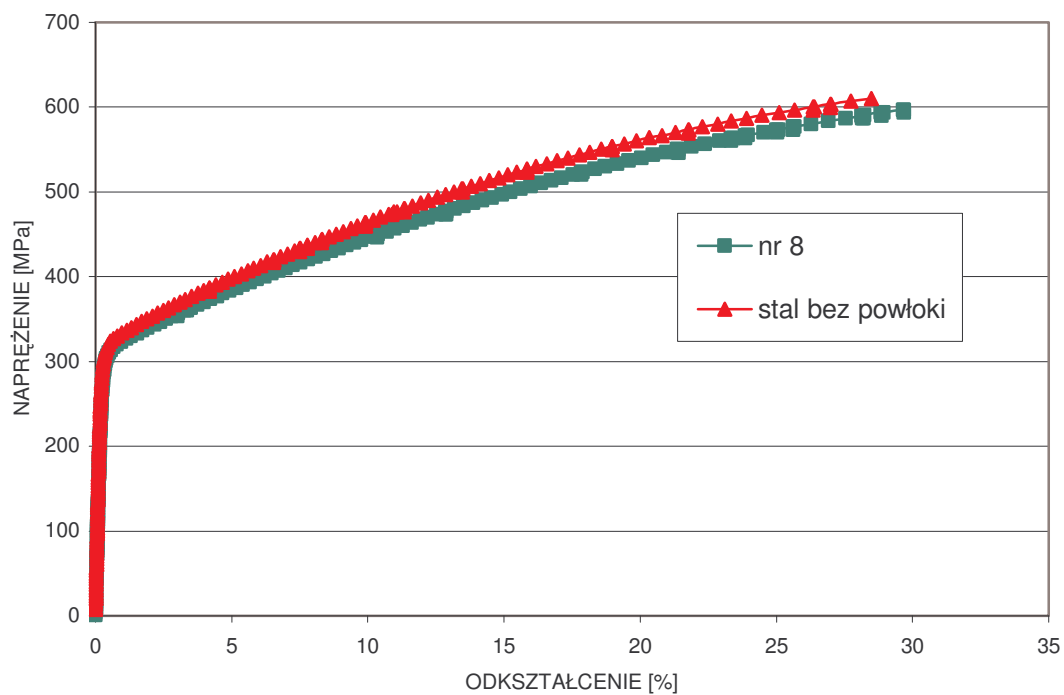
Rys. 77. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 5 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.



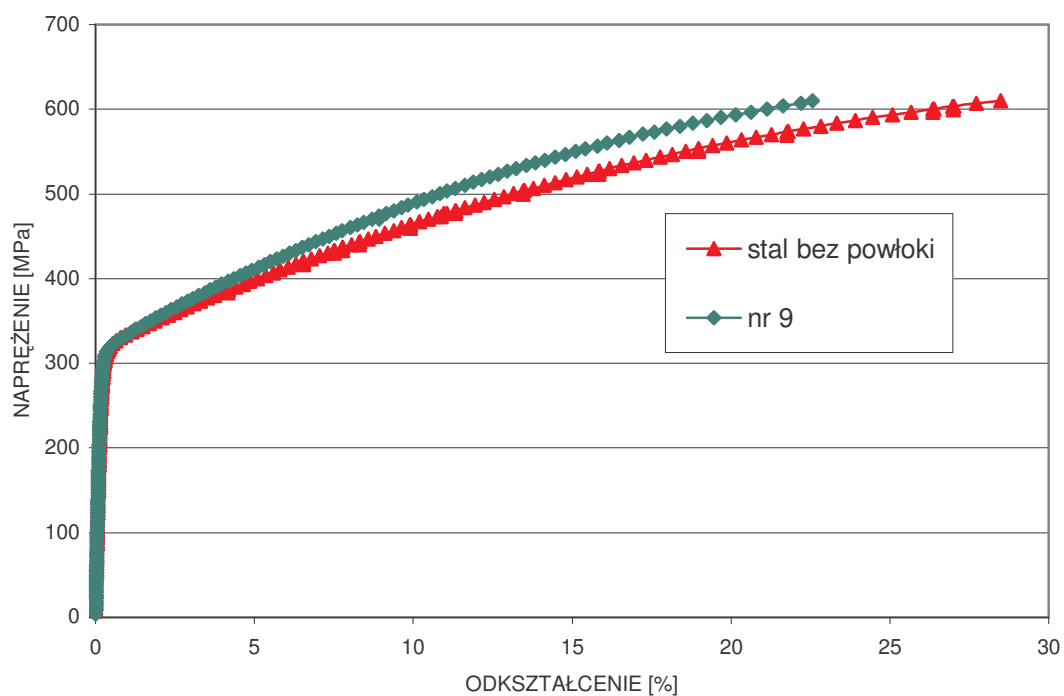
Rys. 78. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 6 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.



Rys. 79. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 7 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.



Rys. 80. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 8 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.

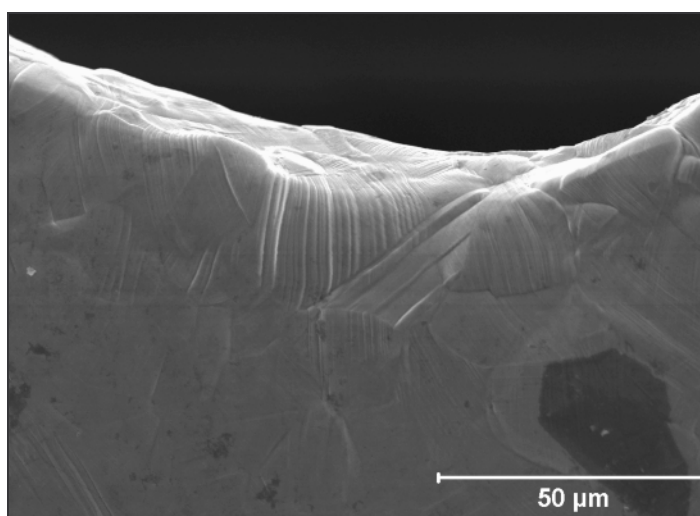


Rys. 81. Charakterystyki rozciągania próbki stalowej pokrytej warstwą krzemionkową nr 9 (wg. tabeli 1) oraz próbki bez powłoki.

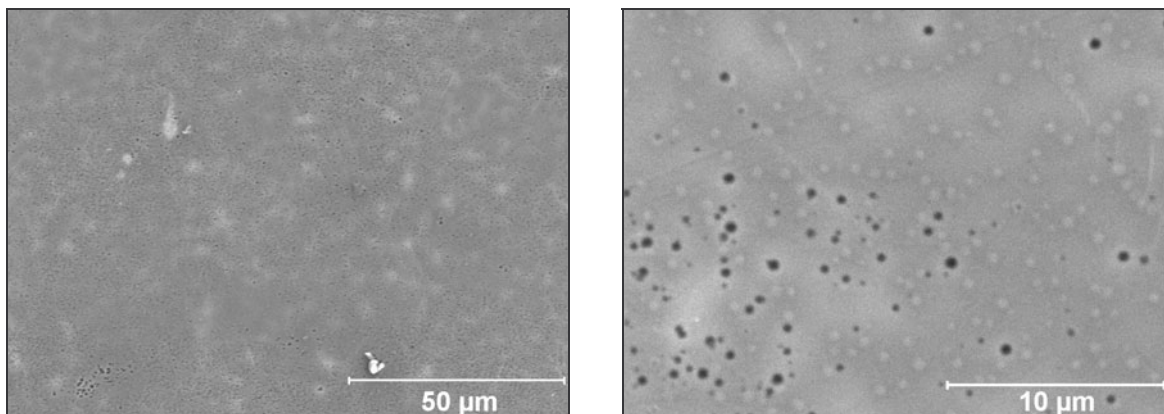
Obserwacje mikroskopowe powierzchni próbek poddanych statycznej próbie rozciągania wykazały brak negatywnego wpływu obciążenia na jakość wysyntezyzowanych powłok krzemionkowych. Wszystkie analizowane warstwy zol-żelowe po odkształceniu plastycznym, będącym symulacją warunków pracy rzeczywistych stentów wieńcowych, pozostały ciągłe, rys. 83-88.

Wysokociśnieniowa metoda rozprężania stentów wewnątrz naczyń wieńcowych wykorzystuje plastyczne właściwości tworzyw metalicznych, z których wykonane są implanty. Głównym mechanizmem odkształcania w materiałach krystalicznych jest poślizg, polegający na przesuwaniu się części kryształu wzdłuż uprzywilejowanej płaszczyzny krystalograficznej względem pozostałej w wyniku ruchu dyslokacji. Przemieszczanie się dyslokacji podczas poślizgu odbywa się po określonych płaszczyznach i kierunkach poślizgu. Na powierzchni kryształu powstają linie poślizgu oddalone od siebie w odległości około 100 średnic atomowych. Wzajemne przesuwanie się warstw kryształu względem siebie powoduje ponadto zniekształcenie sieci krystalicznej w sąsiedztwie płaszczyzn poślizgu, co wpływa hamująco na poślizg. W ten sposób powstają pasma poślizgu, oddzielone od siebie warstwami metalu nieodkształconego, rys. 82 [108, 117].

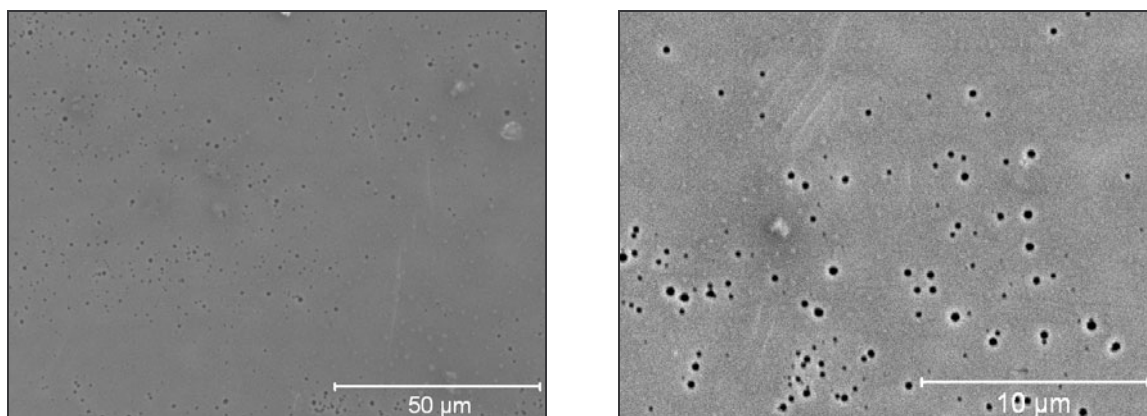
Powstanie w trakcie rozciągania stalowych próbek linii oraz pasm poślizgu, charakterystycznych dla tego typu materiału, nie spowodowało wystąpienia w obserwowanych warstwach pęknięć lub wyluszczeń. Ponadto obserwowane liczne mikropory, mogące wprowadzać nierównomierny rozkład naprężeń w powłokach, również nie przyczyniły się do inicjacji uszkodzeń.



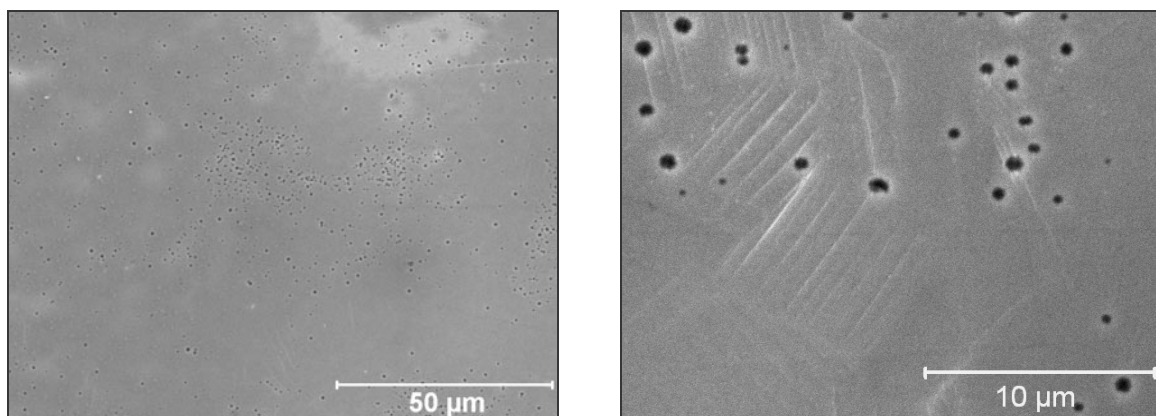
Rys.82. Powierzchnia stentu po rozprężeniu przy użyciu techniki balonowej, widoczne zmiany powierzchni, powstałe na skutek odkształcenia plastycznego stali, pasma oraz linie poślizgu. SEM.



Rys.83. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 4 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.

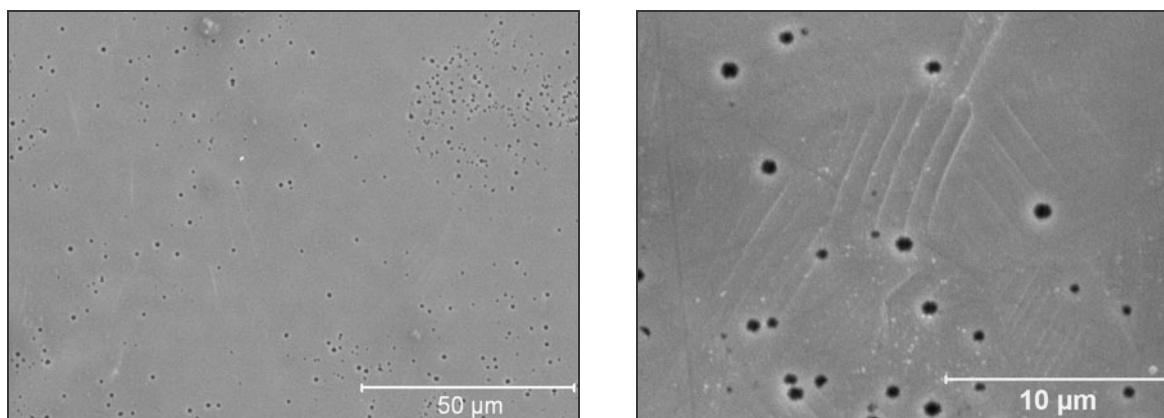


Rys.84. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 5 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.

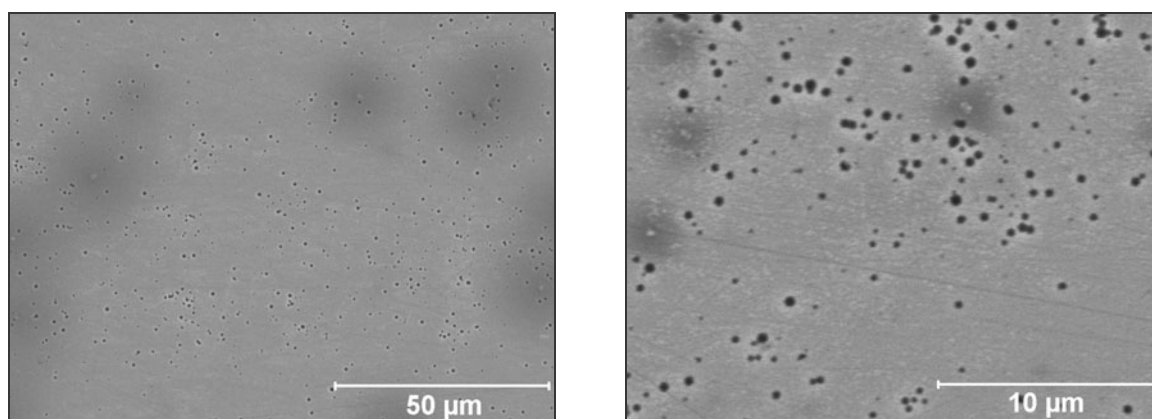


Rys.85. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 6 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.

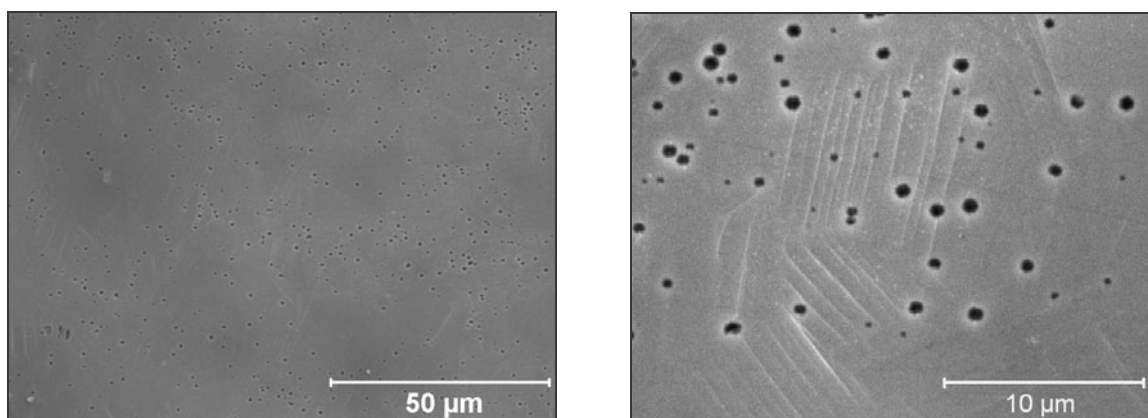




Rys.86. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 7 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.



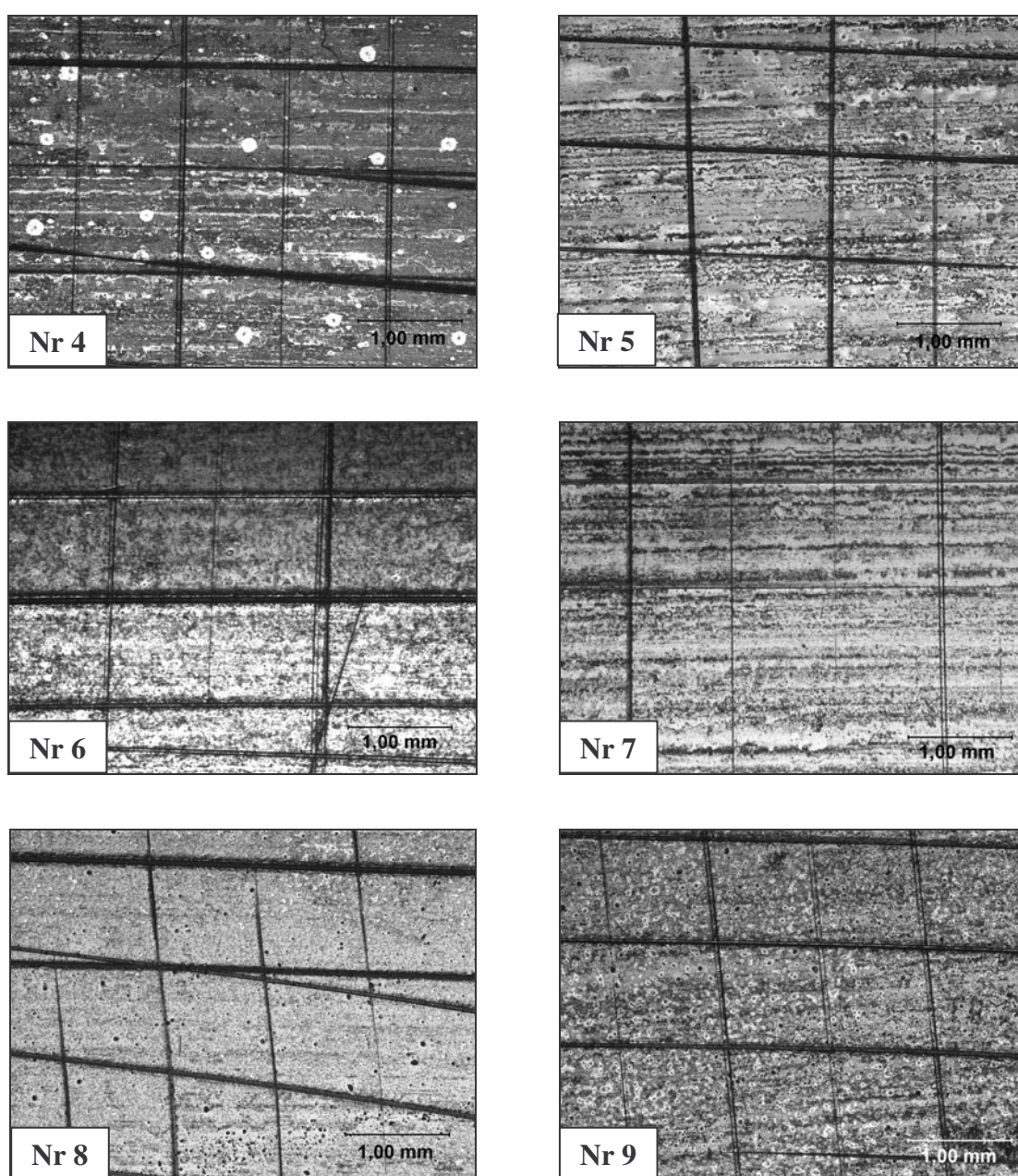
Rys.87. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 8 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.



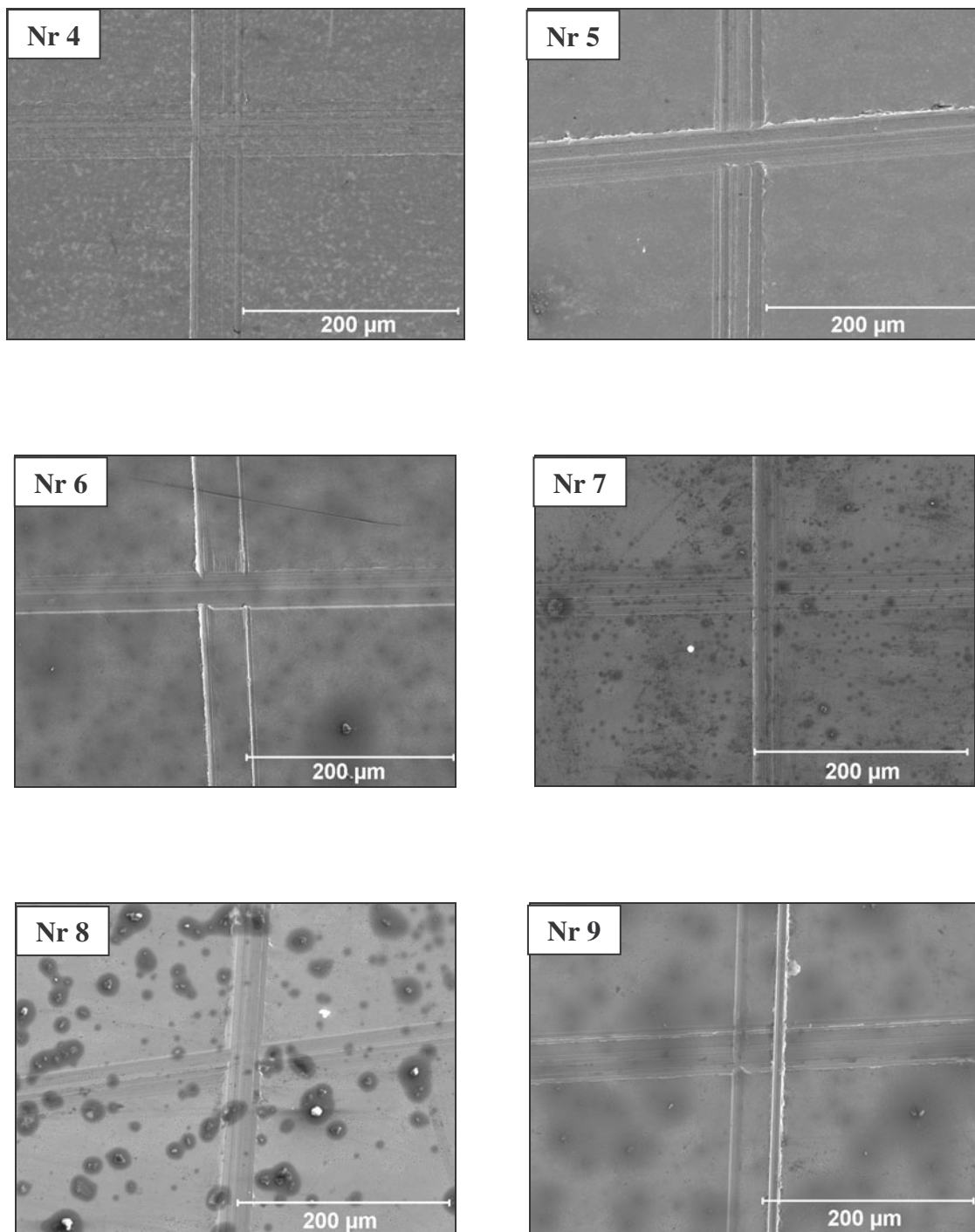
Rys.88. Powierzchnia próbki ze stali AISI 316L pokrytej warstwą zol-żelową nr 9 (wg. tabeli 1), po statycznej próbie rozciągania. Pod powłokami widoczne linie oraz pasma poślizgu powstałe w wyniku odkształcenia plastycznego stali. SEM.

## 8.2. ANALIZA WYTRZYMAŁOŚCI POŁĄCZENIA ADHEZYJNEGO POWŁOK Z PODŁOŻEM

Badania wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem wykonano zgodnie z normą EN ISO 2409:1999. Wyniki wykazały dobrą przyczepność warstw zol-żelowych do stalowego podłoża [111]. Obserwacje makro- i mikroskopowe krawędzi nacięć wykazały brak pęknięć oraz odprysków stwierdzono jedynie równomierne wytarcia powłoki w analizowanych obszarach – rys. 89 i 90.



Rys.89. Wyniki obserwacji mikroskopowych próbek ze stali AISI 316L pokrytych warstwami zol-żelowymi nr 4-9 (wg. tabeli 1) po badaniach przyczepności. Mikroskopia świetlna.



Rys.90. Powierzchnia próbek ze stali AISI 316L pokrytych warstwami zol-żelowymi nr 4-9 (wg. tabeli 1) po badaniach przyczepności. Brak śladów pęknięć świadczących o dobrej przyczepności powłok do podłoża. SEM.

Jakościową ocenę wyników badań przeprowadzono według normy EN ISO 2409:1999 i polegała ona na przyporządkowaniu uzyskanej siatce nacięć określonego parametru, spośród 6 przedstawionych w normie. Na podstawie obserwacji mikroskopowych wybrany



został parametr „0” odpowiadający opisowi: krawędzie nacięć są zupełnie gładkie, a w żadnym z kwadratów siatki nie występują odpryski – tabela 6.

Tabela.6. Klasyfikacja wyników badań warstw SiO<sub>2</sub> nr 4-9 (wg. tabeli 1), według normy EN ISO 2409:1999.

Lp.	Parametr siatki nacięć					
	4	5	6	7	8	9
1.	0	0	0	0	0	0
2.	0	0	0	0	0	0
3.	0	0	0	0	0	0

### 8.3. POMIARY GRUBOŚCI

Uśrednione wyniki z przeprowadzonych dziesięciokrotnie pomiarów grubości, metodami interferencji wielopromieniowej oraz dwupromieniowej, wykazały obecność na stalowych podłożach warstw nanometrowych. Grubości wszystkich badanych powłok krzemionkowych były zbliżone i wynosiły ok. 60nm, wyniki pomiarów zestawiono w tabeli 7.

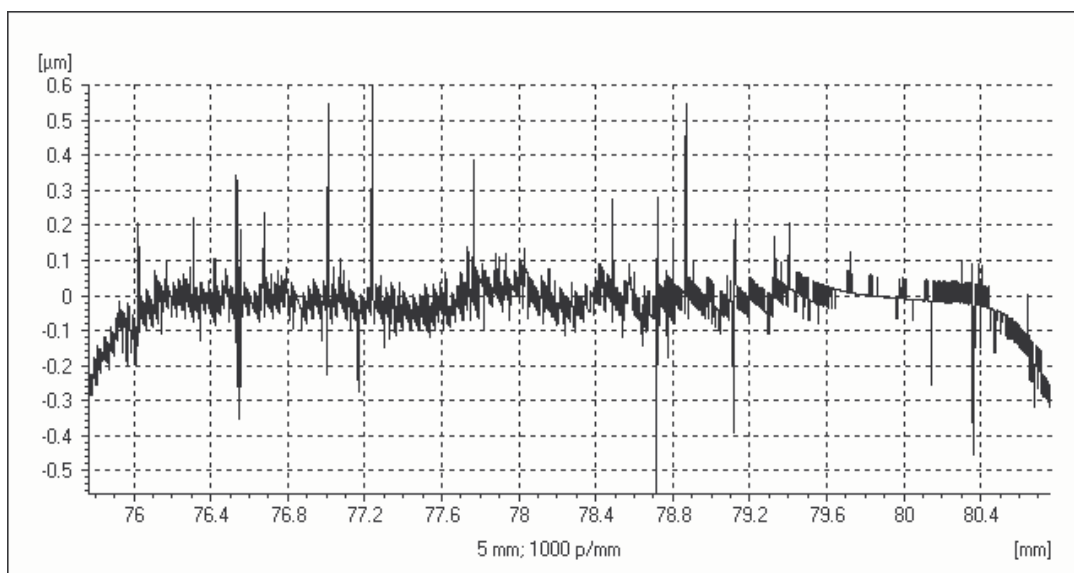
Tabela.7. Wyniki pomiarów grubości krzemionkowych warstw wierzchnich nr 4-9 (wg. tabeli 1).

Lp.	Grubość warstw SiO <sub>2</sub> [nm]					
	4	5	6	7	8	9
1.	72,4	28,2	67,0	61,1	44,5	64,4
2.	59,3	47,8	72,8	41,6	39,0	65,1
3.	46,6	51,5	39,0	36,7	43,4	72,8
4.	74,5	69,3	43,4	53,7	63,9	94,5
5.	49,0	78,0	63,9	47,6	57,4	51,9
6.	43,4	73,8	67,0	81,4	88,6	88,6
7.	63,9	49,6	72,8	71,8	53,6	53,6
8.	53,2	51,7	57,4	67,0	67,0	54,2
9.	63,3	45,5	88,6	72,8	72,8	43,8
10.	60,7	64,3	53,6	57,4	53,6	47,2
<b>d średnie</b>	<b>58,6 ± 4</b>	<b>55,9 ± 5</b>	<b>62,6 ± 7</b>	<b>59,1 ± 3</b>	<b>58,4 ± 4</b>	<b>63,6 ± 6</b>

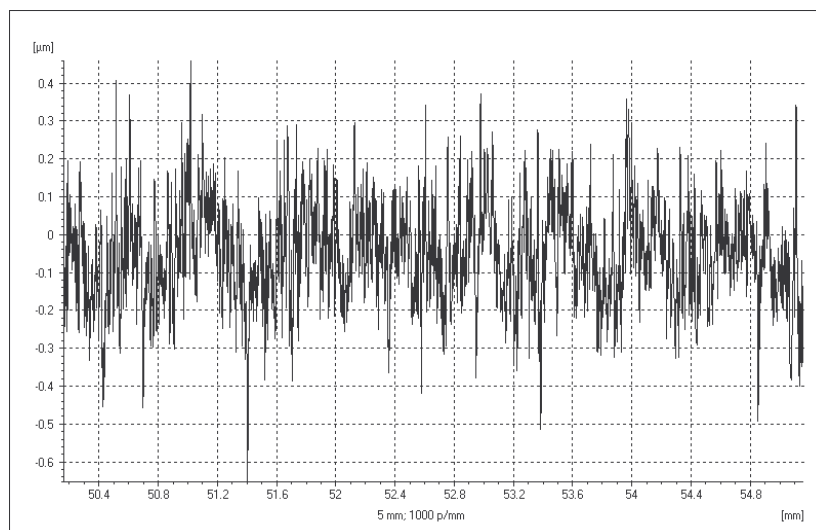
Rozbieżności pomiędzy uzyskanymi wartościami grubości w poszczególnych pomiarach wynikały z zafalowania prążków interferencyjnych (nawet na czystych płytkach podłożowych), wskazującego na zarysowania lub nierówności podłoży. Wysokość obserwowanych nierówności oszacowano na około 60-90nm.

#### 8.4. BADANIA TOPOGRAFII POWIERZCHNI

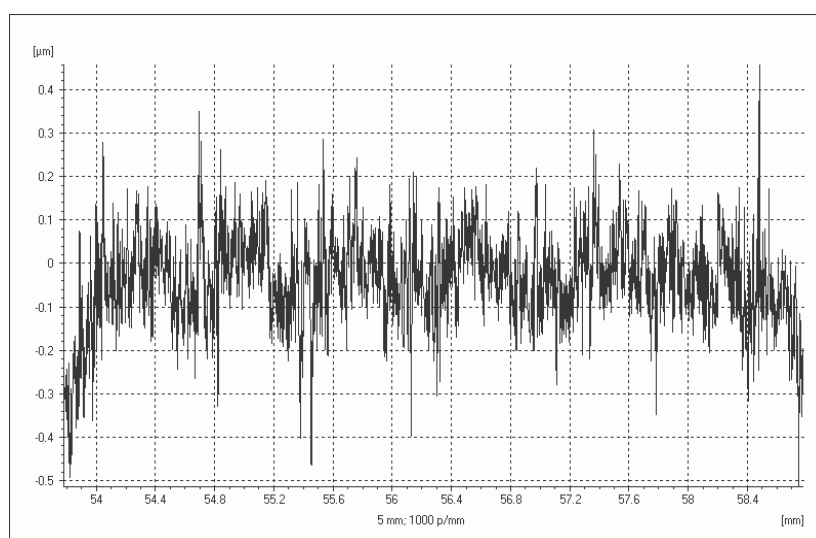
Wyniki badań topografii powierzchni stalowych próbek, pokrytych powłokami krzemionkowymi nr 4-9 (wg. tabeli 1), przeprowadzonej z zastosowaniem bezdotykowej metody laserowej, przedstawiono w postaci dwuwymiarowych profilogramów. Krzywe uzyskane zgodnie z normą DIN 4776 charakteryzują się niewielkim stopniem rozwinięcia, w stosunku do wyników uzyskanych dla czystych, nie pokrytych powłoką stalowych próbek (rys. 91–97). W obserwowanych profilogramach szczególnie widoczne są makropory, obserwowane wcześniej w badaniach mikroskopowych oraz drobne rysy pozostałe po procesach szlifowania oraz polerowania stalowych podłoży [111, 112].



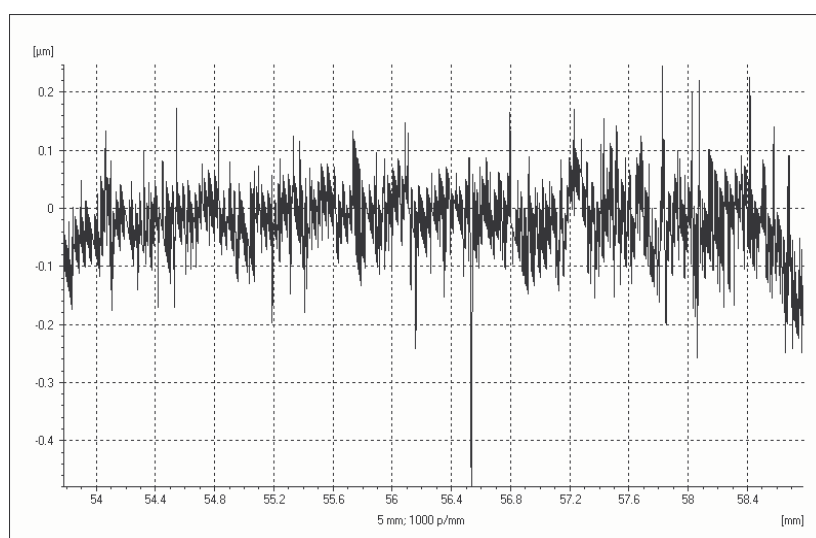
Rys.91. Profilogram powierzchni stalowej próbki bez warstwy zol-żelowej



Rys.92. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionką warstwą wierzchnią nr 4.

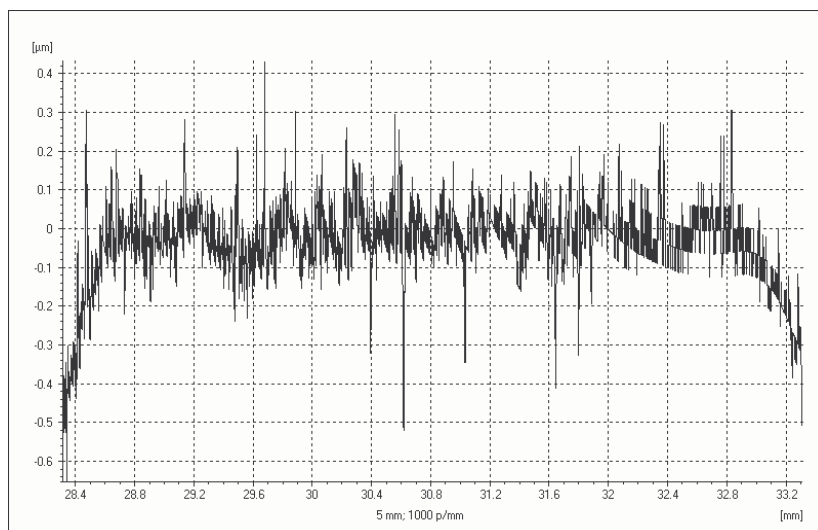


Rys.93. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionką warstwą wierzchnią nr 5

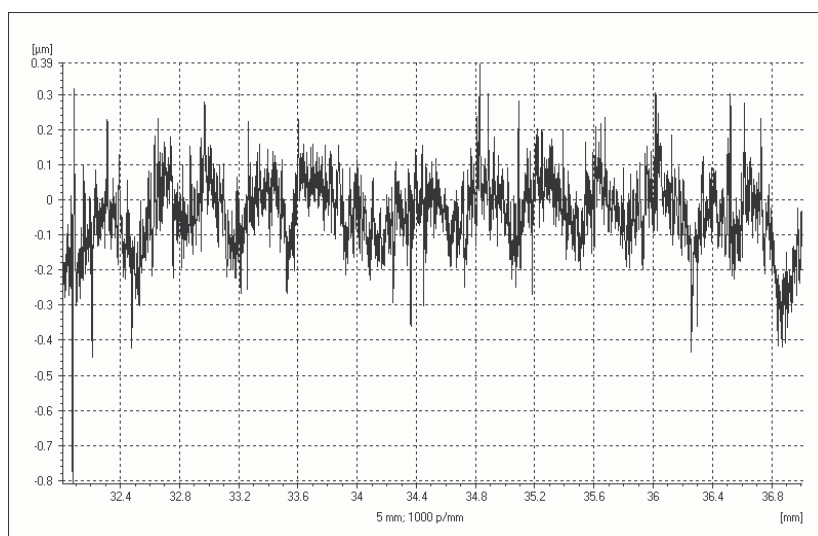


Rys.94. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionką warstwą wierzchnią nr 6

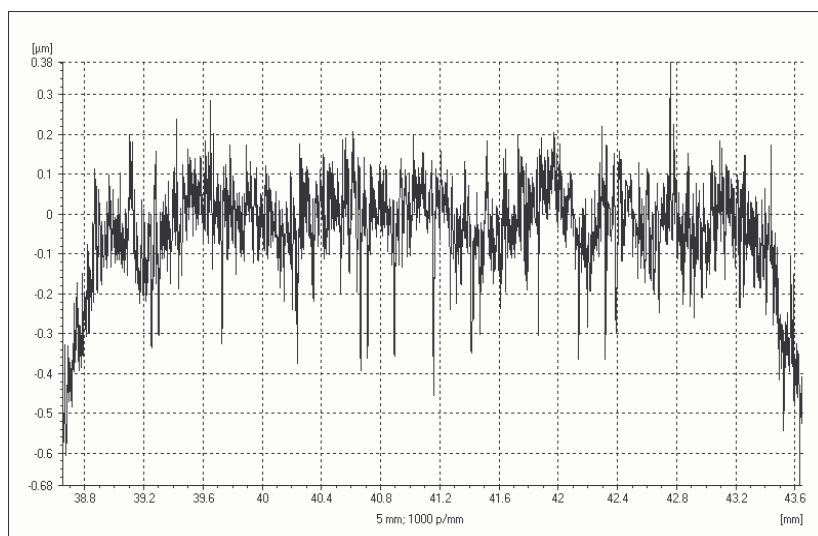




Rys.95. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionkową warstwą wierzchnią nr 7



Rys.96. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionkową warstwą wierzchnią nr 8



Rys.97. Profilogram powierzchni stalowej próbki pokrytej krzemionkową warstwą wierzchnią nr 9

Dodatkowo do opisu ilościowego przeprowadzonych badań chropowatości wyznaczono, zgodnie z normą DIN 4776, wybrane parametry geometryczne. Uśrednione wartości tych wielkości zestawiono w tabeli 8. Do oceny chropowatości powierzchni z pomiarów dwuwymiarowych wybrano następujące parametry: średnie arytmetyczne odchylenie profilu chropowatości  $R_a$ , średnie kwadratowe odchylenie profilu chropowatości  $R_q$ , wysokość profilu chropowatości według 10 punktów  $R_z$ .

Uzyskane wartości wskazują, iż pokrycie stalowych próbek zol-żelowymi warstwami wierzchnimi spowodowało niewielkie zwiększenie ich chropowatości, wynikające głównie z obecności licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów.

Tabela 8. Wybrane parametry geometryczne otrzymanych warstw wierzchnich nr 4-9 (wg. tabeli 1).

<b>Nr próbki</b>	<b>R<sub>a</sub> [μm]</b>	<b>R<sub>q</sub> [μm]</b>	<b>R<sub>z</sub> [μm]</b>
bez warstwy	0,040	0,057	0,530
4	0,093	0,120	0,736
5	0,087	0,097	0,663
6	0,043	0,057	0,423
7	0,050	0,077	0,607
8	0,067	0,083	0,577
9	0,060	0,087	0,593

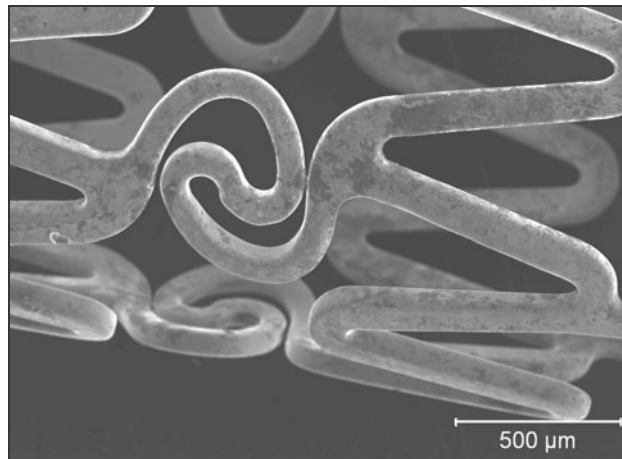
## 9. LABORATORYJNY TEST APLIKACYJNY

Laboratoryjny test aplikacyjny polegał na naniesieniu krzemionkowych powłok nr 4-9 (wg. tabeli 1) wysynteżowanych metodą zol-żel na metalowe konstrukcje stentów wieńcowych. Składy objętościowe hydrolyzatorów, metodyka przygotowania podłoża oraz preparatyka powłok były zgodne z pierwotnymi wytycznymi zastosowanymi do uzyskania próbek eksperymentalnych, opisywanych we wcześniejszych rozdziałach pracy.

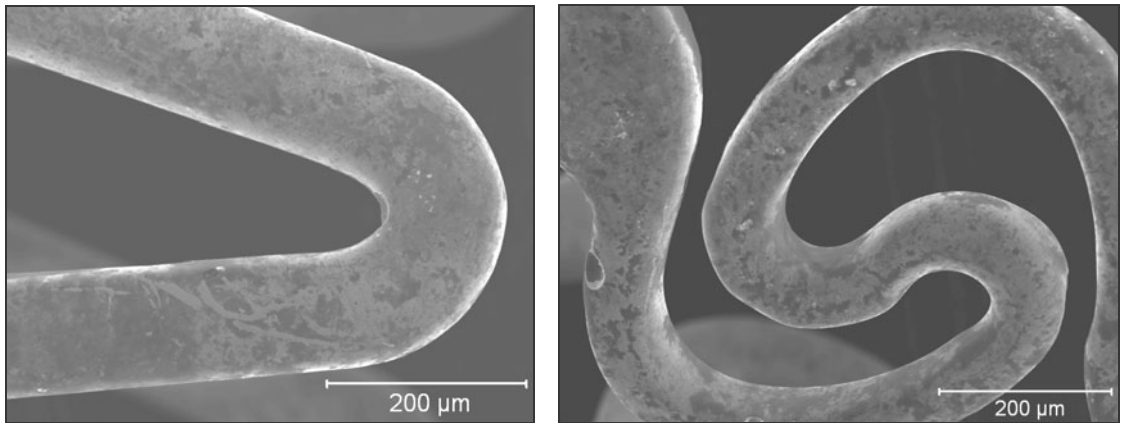
W toku testu aplikacyjnego pojawiły się problemy związane z wybraną metodą nanoszenia powłok SiO<sub>2</sub>, metodą zanurzeniową. Zaobserwowano nierównomierne ściekanie hydrolyzatu z powierzchni implantów, spowodowane jego dużą lepkością. Nadmiar zolu pozostawał w obszarach pomiędzy poszczególnymi elementami konstrukcji stentów. Próba usunięcia płynu znacznie utrudniła proces technologiczny oraz wprowadziła widoczne niejednorodności w wysynteżowanych powłokach.

Obserwacje mikroskopowe stentów z naniesionymi powłokami krzemionkowymi wykazały nierównomierne pokrycie warstwami metalowych konstrukcji implantów, rys. 98-118. Powierzchnie stentów pokryte były niejednorodnymi, grubymi warstwami z licznymi pęknięciami i odpryskami. W obszarach, w których obserwowano w toku preparatyki nagromadzenie się nadmiaru ciekłego hydrolyzatu, widoczne były spękanе zgrubienia krzemionkowego materiału powłokowego.

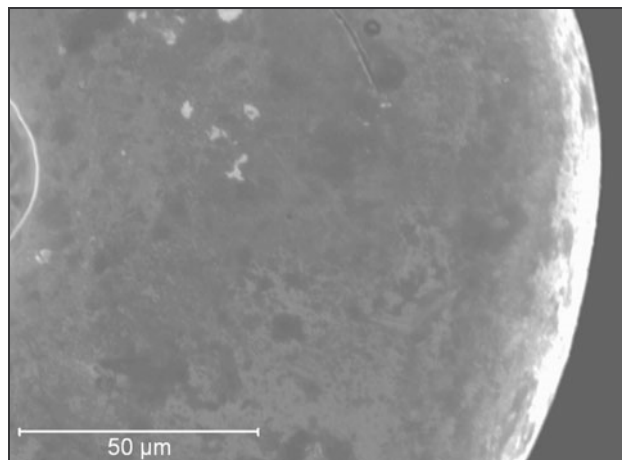
Jedną z szeroko opisywanych w literaturze zalet metody zanurzeniowej stosowanej w technologii zol-żel jest możliwość nanoszenia powłok na implanty o różnych, nawet bardzo skomplikowanych kształtach. Niestety w przypadku tak rozbudowanych konstrukcji, jakimi są stenty wieńcowe zastosowanie tej technologii nie pozwoliło na uzyskanie zadowalających rezultatów. Prawdopodobne polepszenie jakości uzyskanych powłok na implantach wewnątrznaczyniowych można byłoby uzyskać zmniejszając lepkość hydrolyzatu lub stosując inną metodę nanoszenia, na przykład metodę nanoszenia ciągłego poprzez wirowanie. Jednak ze względu na brak dostępu do takiej aparatury eksperyment ten nie został przeprowadzony.



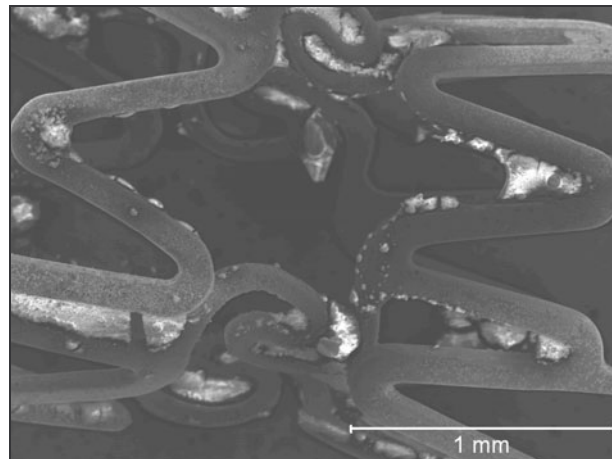
Rys.98. Widok ogólny stentu wieńcowego nie pokrytego warstwą krzemionką. SEM.



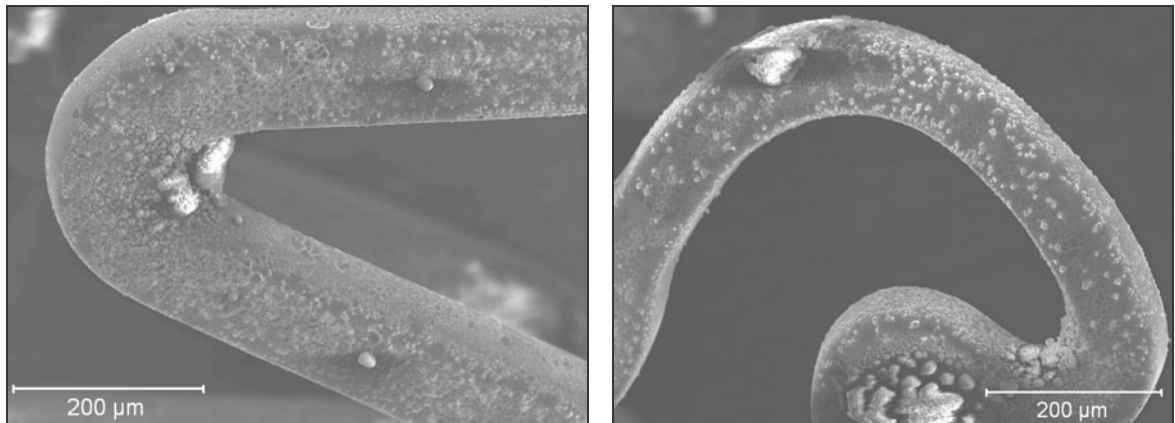
Rys. 99. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego nie pokrytego warstwą krzemionką. SEM.



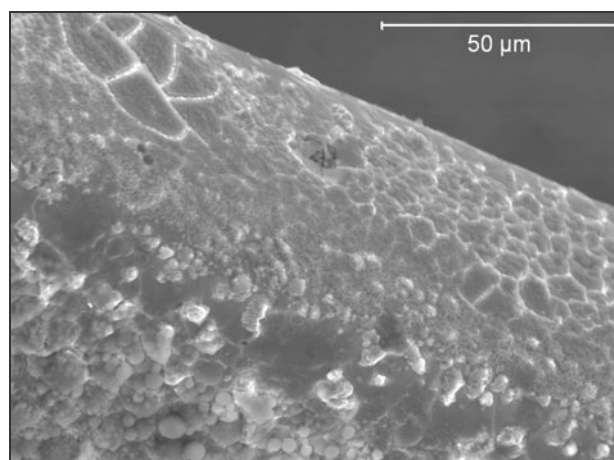
Rys.100. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego nie pokrytego warstwą krzemionką. SEM.



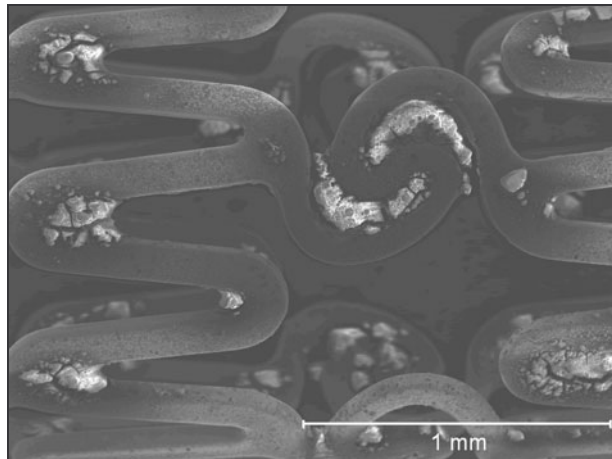
Rys.101. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 4 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą SiO<sub>2</sub> metalowej konstrukcji implantu. SEM.



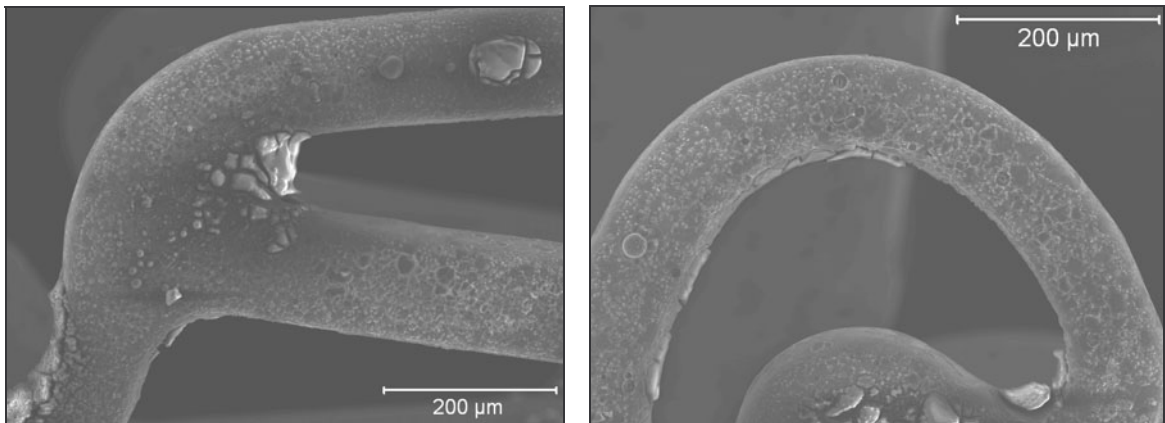
Rys. 102. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 4 (wg. tabeli 1). SEM.



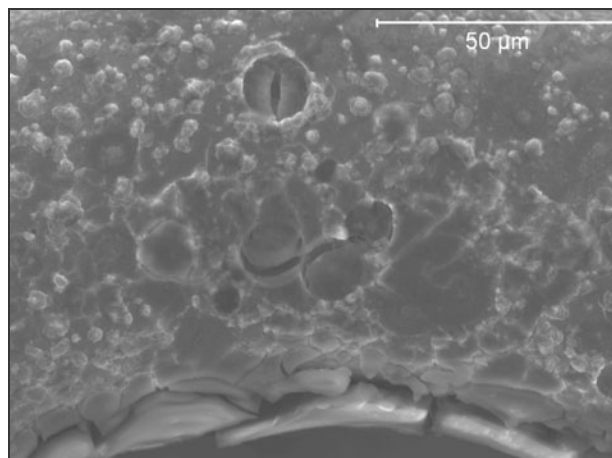
Rys.103. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 4 (wg. tabeli 1). Widoczne liczne pęknięcia i odpryski na powłoce. SEM.



Rys.104. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 5 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą  $\text{SiO}_2$  metalowej konstrukcji implantu. SEM.

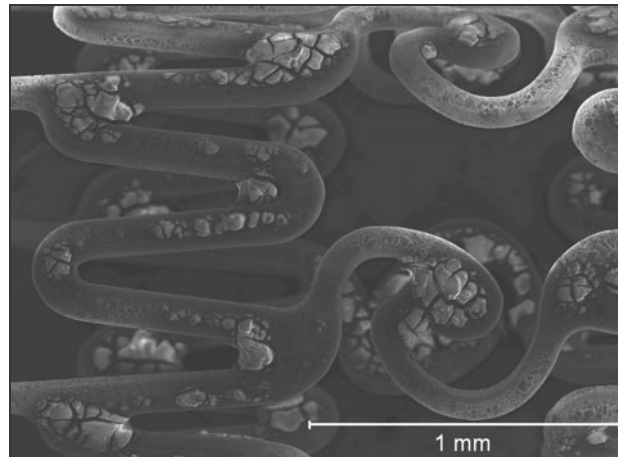


Rys. 105. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 5 (wg. tabeli 1). SEM.

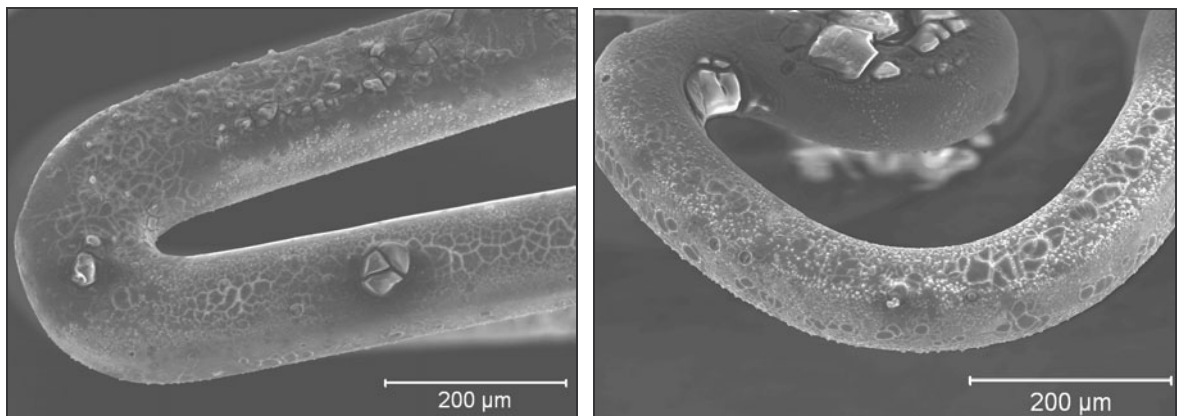


Rys.106. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 5 (wg. tabeli 1). Widoczne liczne pęknięcia i odpryski na powłoce. SEM.

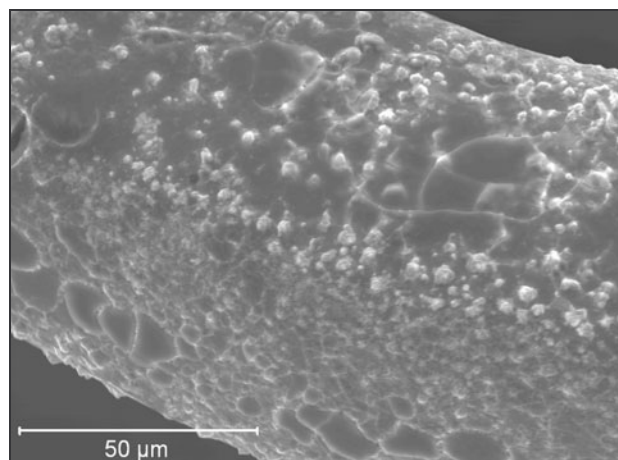




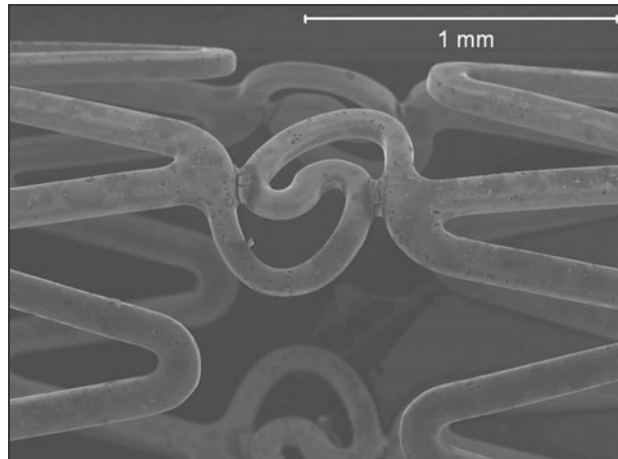
Rys.107. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 6 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą  $\text{SiO}_2$  metalowej konstrukcji implantu. SEM.



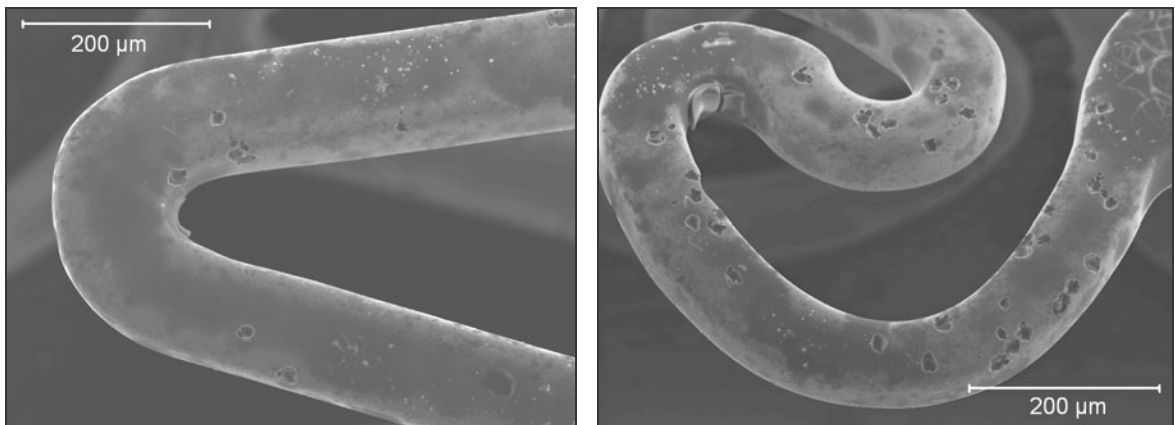
Rys. 108. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 6 (wg. tabeli 1). SEM.



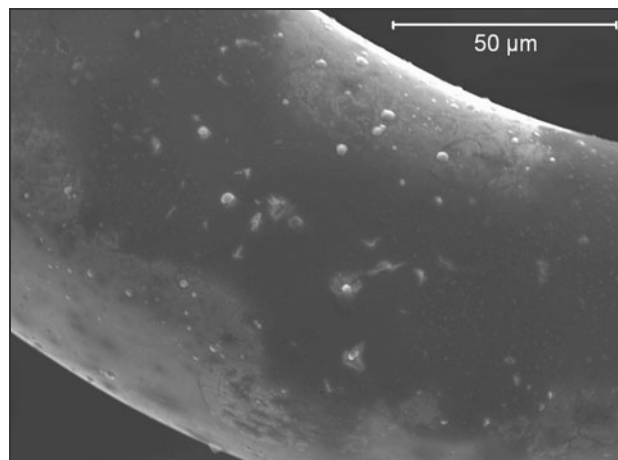
Rys.109. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 6 (wg. tabeli 1). Widoczne liczne pęknięcia i odpryski na powłoce. SEM.



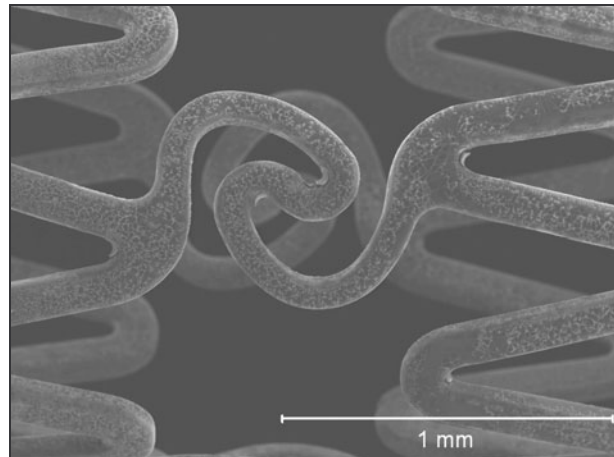
Rys.110. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 7 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą  $\text{SiO}_2$  metalowej konstrukcji implantu. SEM.



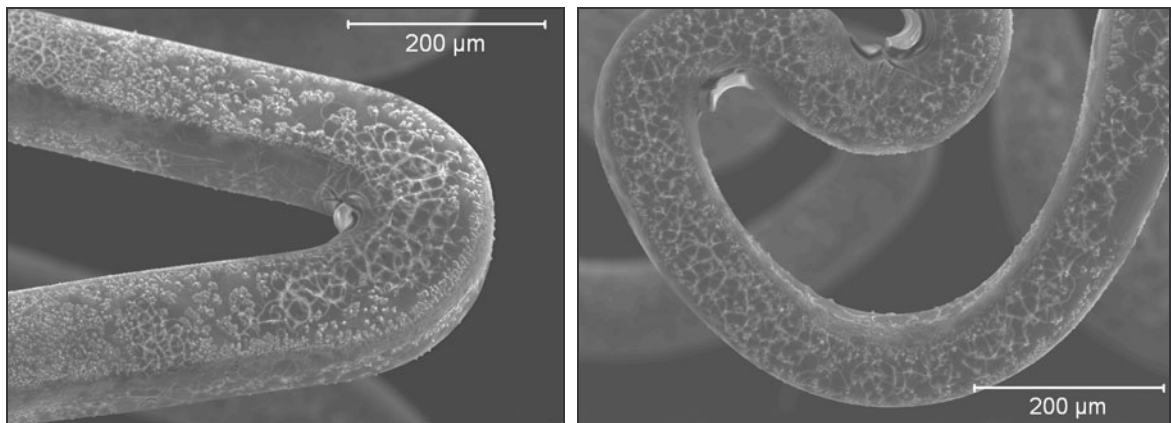
Rys. 111. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 7 (wg. tabeli 1). SEM.



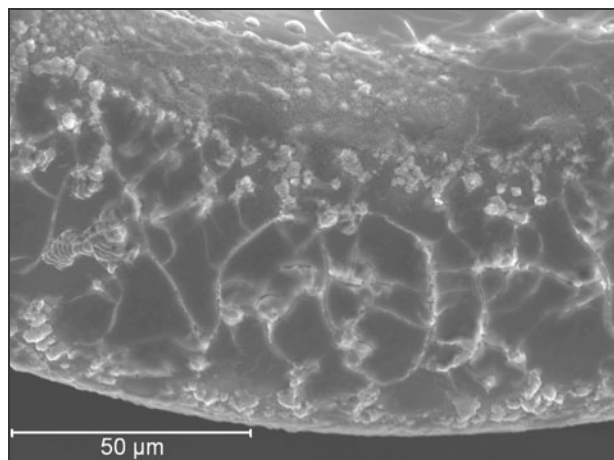
Rys.112. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 7 (wg. tabeli 1). Widoczne złuszczenia powłoki. SEM.



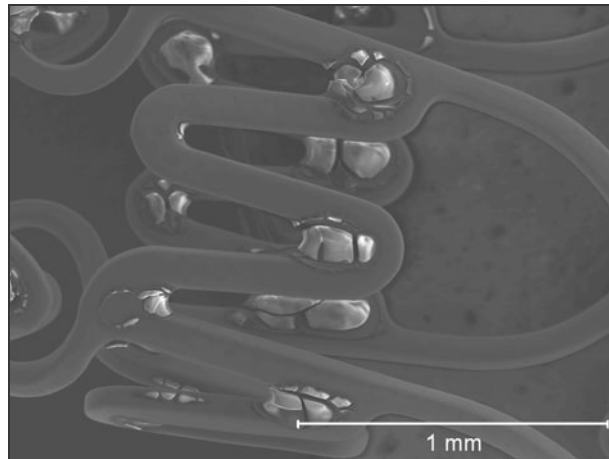
Rys.113. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 8 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą  $\text{SiO}_2$  metalowej konstrukcji implantu. SEM.



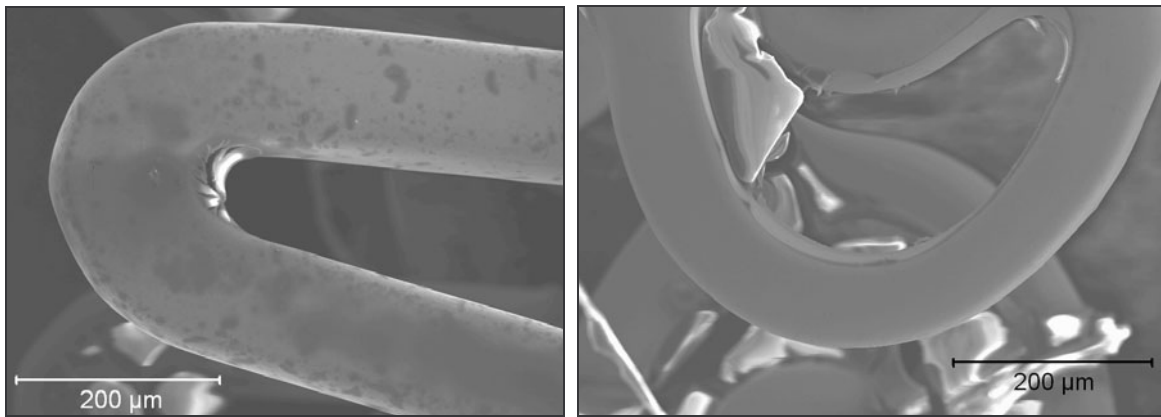
Rys. 114. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 8 (wg. tabeli 1). SEM.



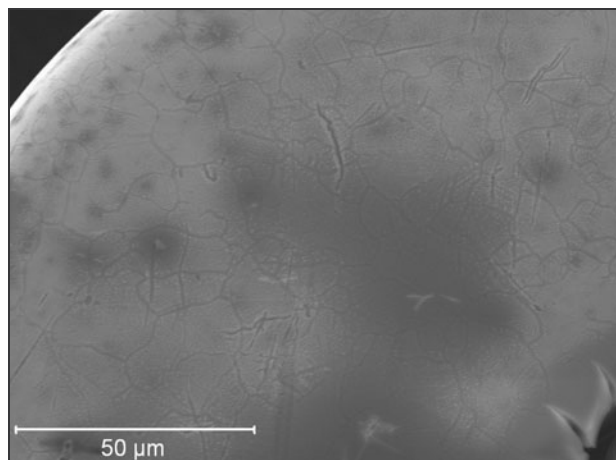
Rys.115. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 8 (wg. tabeli 1). Widoczne liczne pęknięcia i odpryski na powłoce. SEM.



Rys.116. Widok ogólny stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 9 (wg. tabeli 1). Widoczne nierównomierne pokrycie warstwą  $\text{SiO}_2$  metalowej konstrukcji implantu. SEM.



Rys. 117. Charakterystyczne fragmenty konstrukcji stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 9 (wg. tabeli 1). SEM.

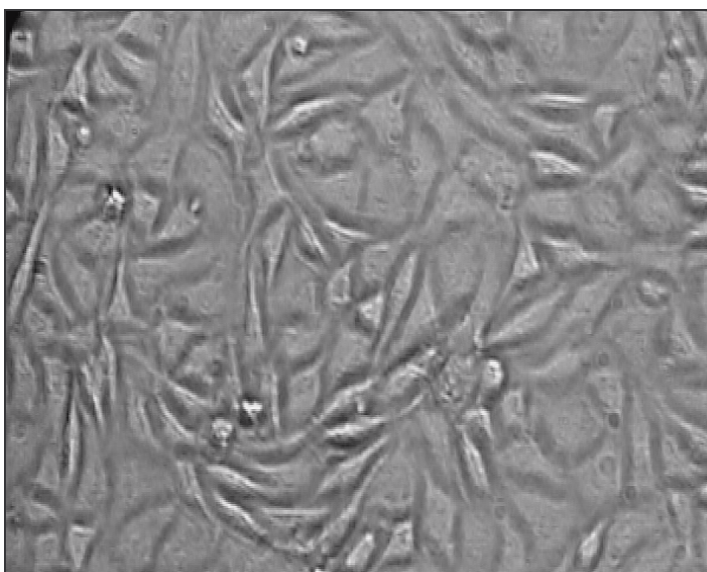


Rys.118. Obraz mikroskopowy powierzchni stentu wieńcowego pokrytego warstwą krzemionkową nr 9 (wg. tabeli 1). Widoczne pęknięcia powłoki. SEM.

## 10. BADANIA CYTOTOKSYCZNOŚCI

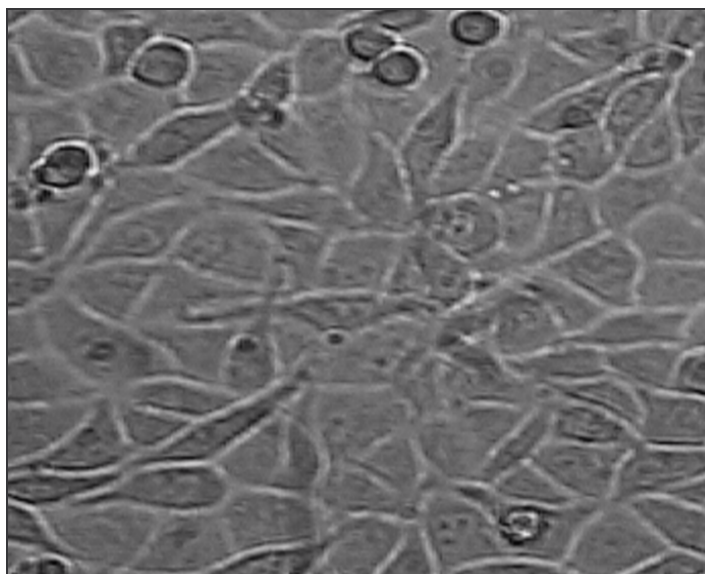
Wpływ działania cytotoksycznego krzemionkowego materiału powłokowego na hodowle komórek L929 przedstawiono na rys. 119-124. Po 24 godzinach kontaktu hodowli z badanymi próbkami materiału powłokowego stwierdzono obecność licznych okrągłych, obkurczonych i odklejonych od podłoża komórek w postaci pływających gron. Liczba martwych komórek wynosiła ok. 75% dla obu typów materiałów, a po okresie 72 godzin wzrosła do ok. 99%. We wszystkich hodowlach obserwowano identyczne zmiany degeneracyjne.

Prezentowane wyniki badań stanowią potwierdzenie badań spektralnych wskazujących na toksyczny charakter badanych materiałów powłokowych. Obecność tak dużej ilości martwych oraz zniekształconych komórek wyklucza możliwość zastosowania krzemionkowych warstw wierzchnich na pokrycia stentów wieńcowych.

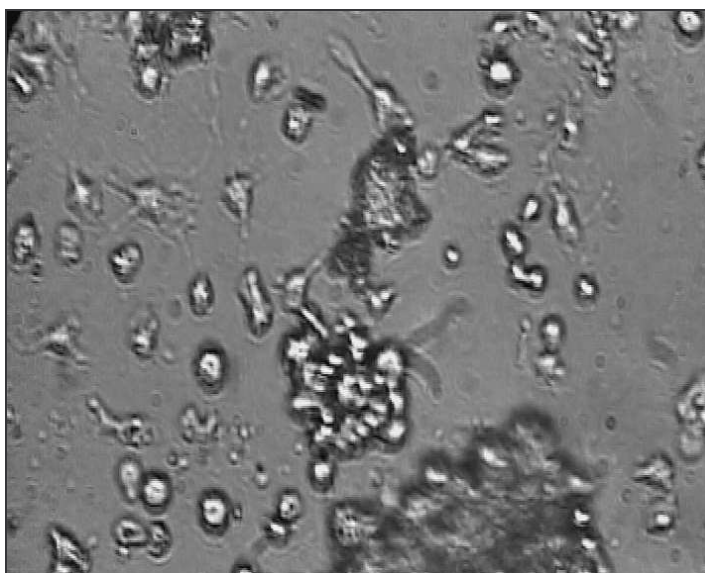


Rys. 119. Obraz mikroskopowy kontrolnej grupy komórek L929 po 24 godzinnej inkubacji. Widoczne prawidłowe komórki o wrzecionowatych, wydłużonych kształtach, przylegające do podłoża w postaci równomiernej warstwy. Mikroskopia świetlna. Pow. 500×



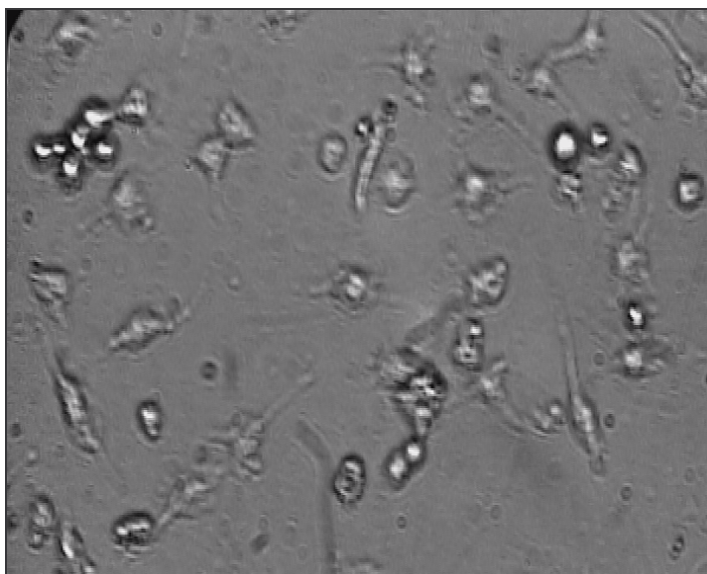


Rys. 120. Obraz mikroskopowy kontrolnej grupy komórek L929 po 72 godzinnej inkubacji. Widoczne prawidłowe komórki o wrzecionowatych, wydłużonych kształtach, przylegające do podłoża w postaci równomiernej warstwy. Mikroskopia świetlna. Pow. 500×



Rys. 121. Przykładowe wyniki badań działania cytotoksycznego próbek stałych pokrytych powłokami krzemionkowymi zawierającymi prekursorzy TEOS i VTES na linie komórek L929 po 24 godzinnej inkubacji. Widoczne liczne martwe, obkurczone i odklejone od podłoża komórki. Mikroskopia świetlna. Pow. 500×

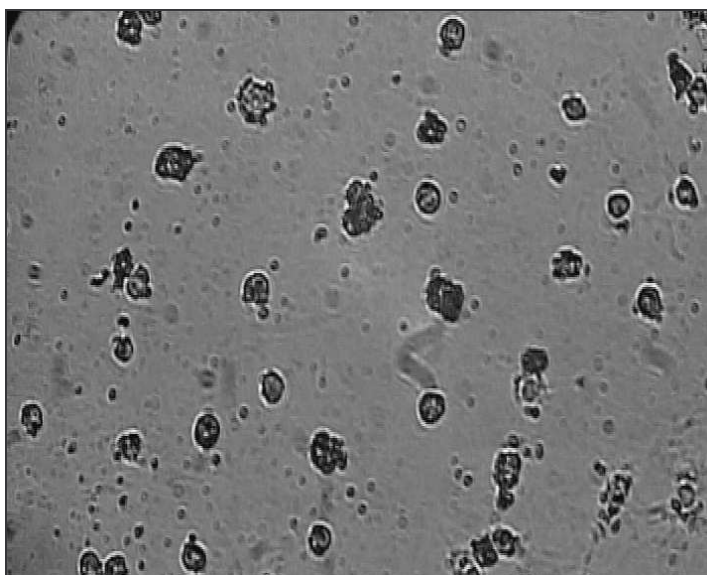




Rys. 122. Przykładowe wyniki badań działania cytotoksycznego próbek stałych pokrytych powłokami krzemionkowymi zawierającymi prekursor TEOS i VTES na linii komórek L929 po 72 godzinnej inkubacji. Widoczne liczne martwe, obkurczone i odklejone od podłoża komórki.  
Mikroskopia świetlna. Pow. 500×.



Rys. 123. Przykładowe wyniki badań działania cytotoksycznego próbek stałych pokrytych powłokami krzemionkowymi zawierającymi prekursor DEMS i VTES na linii komórek L929 po 24 godzinnej inkubacji. Widoczne liczne martwe, obkurczone i odklejone od podłoża komórki.  
Mikroskopia świetlna. Pow. 500×.



Rys. 124. Przykładowe wyniki badań działania cytotoksycznego próbek stalowych pokrytych powłokami krzemionkowymi zawierającymi prekursorzy DEMS i VTES na linie komórek L929 po 72 godzinnej inkubacji. Widoczne liczne martwe, obkurczone i odklejone od podłoża komórki.  
Mikroskopia świetlna. Pow. 500×

## 11. PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ

Poniżej przedstawiono posumowanie wyników badań, mających na celu identyfikację i interpretację czynników, związanych z materiałami stosowanymi na pokrycia stentów wieńcowych, ograniczających nawrót zwężenia w świetle tętnicy po zabiegu angioplastyki. W toku podsumowania została dodatkowo przeprowadzona analiza porównawcza uzyskanych rezultatów badawczych wybranych własności mechanicznych oraz fizykochemicznych krzemionkowych warstw wierzchnich, wytwarzanych metodą zol-żel, z własnościami tych powłok opisywanymi przez innych badaczy.

1. Przeprowadzenie próby wyjaśnienia zjawiska restenozы występującego po zabiegach angioplastyki wykazało:
  - Implantacja stentu wewnątrz naczynia wieńcowego powoduje silne uszkodzenie ścian wewnętrznych poszerzanych tętnic. Przerwanie ciągłości śródbłónka następuje na skutek silnego wgniecenia metalowej konstrukcji implantu w ściany naczynia oraz w wyniku sił tarcia występujących pomiędzy chropowatą powierzchnią implantu, a ścianą naczynia krwionośnego.
  - Uszkodzenie błony wewnętrznej naczynia wieńcowego prowadzi do powstania skrzepu w obszarze poszerzanej tętnicy i zwiększa ryzyko występowania zawałów serca. Dodatkowo odsłonięcie głębszych warstw ścian tętnicy sprzyja migracji granulocytów obojętnochłonnych przyczyniających się do występowania stanów zapalnych.
  - Przyczyną powstania neointimy jest migracja do błony wewnętrznej komórek mięśni gładkich i przydanki, aktywowanych podczas uszkodzenia naczynia. Dodatkowo na proces powstania zmian restenotycznych ma wpływ zewnętrzny ucisk mięśnia sercowego na tętnice wieńcowe powodujący wciskanie się w ścianę naczynia fragmentów metalowej konstrukcji implantu.

2. Ocena jakości wysynteżowanych powłok krzemionkowych, różniących się stosunkami objętościowymi wybranych prekursorów wykazała:

- Badania mikroskopowe warstw krzemionkowych, wysynteżowanych z roztworów o różnych stosunkach objętościowych użytych prekursorów, wykazały negatywny wpływ związku powierzchniowo czynnego triton X-100 na ciągłość powłok. Warstwy uzyskane z zoli zawierających ten substrat po procesie wypalania uległy spękaniu.
- Charakter oraz umiejscowienie pęknięć wskazuje, iż główną przyczyną uszkodzeń warstw był skurcz materiału krzemionki powstały na skutek usztywnienia powłok podczas procesów wypalania. Zaobserwowano również, iż wprowadzenie do zolu lepkiego surfaktantu tritonu X-100 spowodowało zwiększenie lepkości zoli, a tym samym wzrosła grubość warstw oraz nastąpiła adhezja zanieczyszczeń fizycznych do mokrego żelu. Zgodnie z danymi literaturowymi, warstwy o grubości powyżej  $0,5\mu\text{m}$  znacznie częściej ulegają pękaniu, a nierównomierny rozkład naprężeń wynikający z niejednorodności w powłokach może być dodatkowym inicjatorem tych pęknięć.
- Warstwy zol-żelowe wysynteżowane z roztworów wyjściowych niezawierających związku powierzchniowo czynnego triton X-100, po procesie wypalania pozostały ciągłe.
- We wszystkich powłokach krzemionkowych wytworzonych technologią zol-żel obserwowano obecność wad w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych makroporów o średnicach w granicach od  $0,3$  do  $0,9\mu\text{m}$ . Prawdopodobną przyczyną powstania tak rozległych zmian był zbyt krótki czas żelowania oraz suszenia powłok. Spowodowało to skrócenie procesu wyparowywania cieczy, a tym samym zwiększenie ilości cieczy cofającej się do wnętrza powłok, pozostawiającej jednocześnie przy powierzchni pory wypełnione powietrzem. Opiswane wady mogą jednak stanowić swoistą zaletę badanych warstw. Jeżeli powłoki zostaną zastosowane jako matryce dla leków lub innych substancji, możliwe będzie zwiększenie rozmiarów cząsteczek dyfundujących do ich wnętrza poprzez pory.

3. Przeprowadzona analiza własności fizykochemicznych otrzymanych warstw krzemionkowych wykazała:
- Mikroanaliza składów chemicznych warstw zol-żelowych wykazała, iż uzyskany materiał powłokowy to ditlenek krzemu  $\text{SiO}_2$ .
  - Ocena budowy fazowej wytworzonych warstw  $\text{SiO}_2$  przeprowadzona metodami spektroskopii Ramana (RS) oraz spektrometrii w podczerwieni (IRS) wykazała obecność drgań pochodzących od grup Si-O. Uzyskane wyniki badań wskazały ponadto na obecność grup organicznych  $\text{CH}_2$  oraz hydroksylowych OH, a także pasm od grup HOH, przypuszczalnie pochodzących od wody związanej w materiale powłokowym.
  - Prawdopodobna obecność związanych cząsteczek wody potwierdza teorię, iż w procesie wypalania powłok ciecz cofa się do wnętrza materiału, pozostawiając przy powierzchni pory wypełnione powietrzem.
  - Obserwowane w pomiarach spektralnych pasma pochodzące od grup organicznych  $\text{CH}_2$  oraz hydroksylowych OH mogą wskazywać na toksyczny charakter badanych materiałów. W przypadku przeznaczenia ich do produkcji powłok na implanty medyczne można spodziewać się reakcji mutagennych lub immunologicznych organizmu, a w rezultacie odrzutu implantu.
  - Jedną z szeroko opisywanych w literaturze zalet warstw krzemionkowych wytwarzanych technologią zol-żel jest bardzo wysoka biotolerancja w środowisku tkankowym. Dane te dotyczą materiałów syntezowanych z zoli zawierających standardowe prekursorsy krzemionki, takie jak: tetraetoksylan (TEOS) oraz tetrametoksylan (TMOS). Do roztworów wyjściowych, badanych w rozprawie doktorskiej powłok, wprowadzono prekursor winylowy, vinylotriethoxysilan (VTES), mający zapewnić warstwę dużą elastyczność i odporność na działanie obciążeń. Wyniki badań wskazują jednak, iż dodanie tego substratu do zoli jest główną przyczynę toksycznego charakteru wysynteżowanych powłok.
  - Rentgenograficzna analiza strukturalna oraz badania z zastosowaniem transmisyjnej mikroskopii elektronowej wykazały amorficzny charakter badanych krzemionkowych materiałów powłokowych.

4. Wykonane badania potencjodynamiczne otrzymanych powłok SiO<sub>2</sub> w roztworze fizjologicznym Ringera, symulującym warunki elektrochemiczne ludzkiego organizmu wykazały:
- Wyniki badań elektrochemicznych wskazują na mniejszą odporność korozyjną stalowych próbek pokrywanych warstwami krzemionkowymi, w porównaniu do czystego podłoża, stali AISI 316L. Przebiegi krzywych polaryzacyjnych wyznaczonych dla wszystkich materiałów powłokowych wskazują na obecność korozji o charakterze wżerowym.
  - Obserwacje makro- i mikroskopowe próbek poddanych badaniom elektrochemicznym wykazały obecność typowych dla korozji wżerowej zmian powierzchni. Charakter zmian wskazuje na możliwość inicjacji procesów korozyjnych poprzez pory powodujące lokalne zmniejszenie szczelności powłok krzemionkowych.
  - Obserwowane zmiany powierzchni próbek pokrytych warstwami krzemionkowymi, poddanych badaniom elektrochemicznym wskazują na biodegradowalny charakter materiału powłokowego. Daje to możliwość zastosowania analizowanych zol-żelowych warstw wierzchnich jako nośników uwalniających w długotrwały i stopniowy sposób leki lub inne substancje aktywne do tkanek i płynów ustrojowych ludzkiego organizmu.
5. Przeprowadzone badania własności mechanicznych wysynteżowanych warstw zol-żelowych, ze szczególnym uwzględnieniem warunków panujących podczas implantacji stentów wieńcowych oraz czynników sprzyjających rozwojowi zmian restenotycznych, wykazały:
- Wyniki badań wytrzymałościowych wykazują, iż pokrycie stalowych próbek krzemionkowymi warstwami wierzchnimi nie wpływa na charakterystyki wytrzymałościowe materiału podłoża. Wyznaczone wartości własności mechanicznych mieszczą się w przedziale wartości uzyskanych dla czystej, nie pokrytej powłoką stali AISI 316L.
  - Obserwacje mikroskopowe powierzchni próbek poddanych statycznej próbie rozciągania wykazały brak negatywnego wpływu obciążenia na jakość wysynteżowanych powłok krzemionkowych. Wszystkie analizowane warstwy zol-żelowe po statycznej próbie rozciągania, będącej symulacją warunków pracy



rzeczywistych stentów wieńcowych, pozostały ciągłe. Powstanie w trakcie odkształcenia charakterystycznych, dla tego typu materiału, linii oraz pasm poślizgu nie spowodowało wystąpienia w obserwowanych warstwach pęknięć lub wyluszczeń. Ponadto obserwowane liczne makropory, mogące wprowadzać nierównomierny rozkład naprężeń w powłokach, również nie przyczyniły się do inicjacji uszkodzeń.

- Badania wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem, przeprowadzone metodą nacięć krzyżowych zgodnie z normą EN ISO 2409:1999, wykazały dobrą przyczepność warstw zol-żelowych do stalowego podłoża. Obserwacje makro- i mikroskopowe krawędzi nacięć wykazały brak pęknięć oraz odprysków. Stwierdzono jedynie równomierne wytarcia powłoki w analizowanych obszarach.
  - Wyniki przeprowadzonych pomiarów grubości, metodami interferencji wielopromieniowej oraz dwupromieniowej, wykazały obecność na stalowych podłożach warstw nanometrowych. Grubości wszystkich z badanych powłok krzemionkowych były zbliżone i wynosiły ok. 60nm.
  - Wyniki badań topografii powierzchni stalowych próbek, pokrytych powłokami krzemionkowymi wykazały, iż charakteryzują się one niewielkim stopniem rozwinięcia powierzchni, w stosunku do wyników uzyskanych dla czystych, nie pokrytych powłoką stalowych podłoży. W wyznaczonych profilogramach szczególnie widoczne są mikropory, obserwowane wcześniej w badaniach mikroskopowych oraz drobne rysy pozostałe po procesach szlifowania oraz polerowania stalowych podłoży.
6. Realizacja laboratoryjnych testów aplikacyjnych otrzymanych powłok krzemionkowych wykazała:
- Jedną z szeroko opisywanych w literaturze zalet metody zanurzeniowej stosowanej w technologii zol-żel jest możliwość nanoszenia powłok na implanty o różnych, nawet bardzo skomplikowanych kształtach. Niestety w przypadku tak rozbudowanych konstrukcji, jakimi są stenty wieńcowe ta technologia nie znalazła zastosowania. Wsyntezowane tą metodą warstwy krzemionkowe na powierzchniach implantów były niejednorodne, grube, z licznymi pęknięciami i odpryskami.

7. Przeprowadzenie oceny cytotoksyczności krzemionkowych warstw wierzchnich wykazało:
- Wyniki badań cytotoksyczności krzemionkowych powłok stanowią jasne potwierdzenie badań spektralnych wskazujących na toksyczny charakter badanych materiałów. Obecność dużej ilości martwych oraz zniekształconych komórek wyklucza możliwość zastosowania krzemionkowych warstw wierzchnich na pokrycia stentów wieńcowych.

## 12. WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonych badań wybranych własności mechanicznych i fizykochemicznych krzemionkowych warstw wierzchnich otrzymanych metodą zol-żel sformułowano 15 wniosków o charakterze poznawczym (naukowym).

1. Badania mikroskopowe oraz histologiczne materiałów biologicznych wykazały, iż przyczyną wystąpienia zmian restenotycznych są liczne mechanizmy komórkowe i molekularne zachodzących w świetle oraz ścianie naczynia wieńcowego na skutek mechanicznego uszkodzenia tętnicy implantowanym stentem.
2. Ocena jakości wysynteżowanych powłok krzemionkowych wykazała, iż dodanie związku powierzchniowo czynnego triton X-100 do roztworów wyjściowych negatywnie wpływa na jakość uzyskanych warstw. Powłoki wysynteżowane z zoli zawierających ten substrat po procesie wypalania ulegały pękaniu. Warstwy zol-żelowe wysynteżowane z roztworów wyjściowych niezawierających związku powierzchniowo czynnego triton X-100, po procesie wypalania pozostały ciągle.
3. Obserwacje mikroskopowe powierzchni warstw SiO<sub>2</sub> wykazały obecność wad w postaci licznych, nierównomiernie rozmieszczonych mikroporów o średnicach w granicach od 0,3 do 0,9µm.
4. Analizy składów chemicznych, warstw zol-żelowych, przeprowadzonych metodami mikroanalizy rentgenowskiej oraz spektralnymi wykazały, iż badany materiał powłokowy to ditlenek krzemu SiO<sub>2</sub>.
5. Wyniki badań spektralnych dowiodły, iż w zastosowanej temperaturze (500°C) wypalania powłok nie nastąpił spodziewany rozpad toksycznych grup organicznych

typu CH<sub>2</sub>, hydroksylowych OH, pochodzących od wprowadzonego do roztworów wyjściowych prekursora winylowego VTES, oraz grup HOH, przypuszczalnie pochodzących od wody związanej w materiale powłokowym.

6. Rentgenograficzna analiza strukturalna oraz badania z zastosowaniem elektronowej mikroskopii transmisyjnej wykazały amorficzny charakter badanych krzemionkowych materiałów powłokowych.
7. Wyniki badań elektrochemicznych wykazały mniejszą odporność korozyjną stalowych próbek pokrywanych warstwami krzemionkowymi, w porównaniu do czystego podłoża, stali AISI 316L. Przebiegi krzywych polaryzacyjnych wyznaczonych dla wszystkich materiałów powłokowych oraz obserwacje makro i mikroskopowe próbek po badaniach potencjodynamicznych wskazały na obecność korozji o charakterze wżerowym.
8. Wyniki badań wytrzymałościowych wykazały, iż pokrycie stalowych próbek krzemionkowymi warstwami wierzchnimi nie wpłynęło na charakterystyki wytrzymałościowe materiału podłoża. Wyznaczone wartości własności mechanicznych mieściły się w przedziale wartości uzyskanych dla czystej, nie pokrytej powłoką austenitycznej stali kwasoodpornej AISI 316L.
9. Obserwacje mikroskopowe powierzchni próbek poddanych statycznej próbie rozciągania wykazały brak negatywnego wpływu obciążenia na jakość wysynteżowanych powłok krzemionkowych. Wszystkie analizowane warstwy zol-żelowe po statycznej próbie rozciągania, będącej symulacją warunków pracy rzeczywistych stentów wieńcowych, pozostały ciągłe.
10. Badania wytrzymałości połączenia adhezyjnego powłok z podłożem wykazały dobrą przyczepność warstw zol-żelowych do stalowego podłoża.
11. Wyniki pomiarów grubości wykonanych, metodami interferencji wielopromieniowej oraz dwupromieniowej, wykazały obecność na stalowych podłożach warstw o grubości ok. 60nm.

- 12.** Badania topografii powierzchni wykazały, iż pokrycie stalowych próbek zol-żelowymi warstwami wierzchnimi spowodowało niewielkie zwiększenie ich chropowatości, wynikające głównie z obecności licznych, nierównomiernie rozmieszczonych mikroporów.
- 13.** Wyniki laboratoryjnego testu aplikacyjnego wykazały, iż w przypadku tak rozbudowanych konstrukcji, jakimi są stenty wieńcowe zanurzeniowa technologia nanoszenia powłok nie znalazła zastosowania. Wyszynetozowane tą metoda warstwy krzemionkowe na powierzchniach implantów były niejednorodne, grube z licznymi pęknięciami i odpryskami.
- 14.** Wyniki badań cytotoksyczności krzemionkowych powłok stanowiły potwierdzenie badań spektralnych wskazujących na toksyczny charakter badanych materiałów. Obecność dużej ilości martwych oraz zniekształconych komórek wykluczyło możliwość zastosowania krzemionkowych warstw wierzchnich na pokrycia stentów wieńcowych.
- 15.** Na podstawie przeprowadzonych badań wybranych własności mechanicznych i fizykochemicznych nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi powłokami wyszynetozowanym z zoli o różnych stosunkach objętościowych użytych prekursorów.

## ANEKS

### ANATOMIA I FIZJOLOGIA KRAŻENIA WIEŃCOWEGO

Krażenie wieńcowe w warunkach fizjologicznych zapewnia adekwatne do aktualnych potrzeb ukrwienie mięśnia sercowego w spoczynku i w czasie wysiłku [5]. Zapewnia ono właściwy dostęp tlenu i substancji odżywczych dla komórek mięśnia sercowego, co warunkuje jego prawidłowe czynności elektryczne i mechaniczne. Stan, w którym dochodzi do zachwiania równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, a jego zbyt małą dystrybucją przez tętnice wieńcowe, jest nazywany zespołem niedotlenienia mięśnia sercowego, a także niewydolnością wieńcową. Dzięki mechanizmom autoregulującym, podaż tlenu zwiększa się na drodze wzmożonego przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, natomiast ekstrakcja tlenu z krążenia wieńcowego jest stała. Wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, występujący w czasie wysiłku fizycznego, stresu emocjonalnego lub tachykardii, przy zdrowych tętnicach wieńcowych zabezpieczony jest w sposób wystarczający właśnie dzięki rezerwie wieńcowej.

W spoczynku perfuzja mięśnia sercowego wynosi około 0,8-0,9 ml krwi, a konsumpcja tlenu 90 $\mu$ l na gram tkanki na minutę. Wobec tego przez serce, którego masa stanowi tylko 0,4% masy ciała, w ciągu minuty przepływa 4% objętości krwi i zużywa ono około 11% tlenu konsumowanego przez całe ciało człowieka. W czasie maksymalnego wysiłku przepływ wieńcowy i zużycie tlenu przez serce mogą wzrastać od 4 do 5 razy.

Przepływ wieńcowy jest w znaczny sposób modyfikowany przez fazy cyklu serca [93]. W fazie skurczu izowolumetrycznego dochodzi do maksymalnego skurczu mięśnia sercowego i ucisku z zewnątrz na naczynia wieńcowe. Jednocześnie ciśnienie w aorcie jest ciśnieniem rozkurczowym, co również zmniejsza perfuzję naczyń. W skurczu izotonicznym dochodzi do wzrostu ciśnienia w aorcie, co powoduje, że mimo ucisku na naczynia, wzrasta perfuzja naczyń wieńcowych. Przepływ w tętnicach wieńcowych

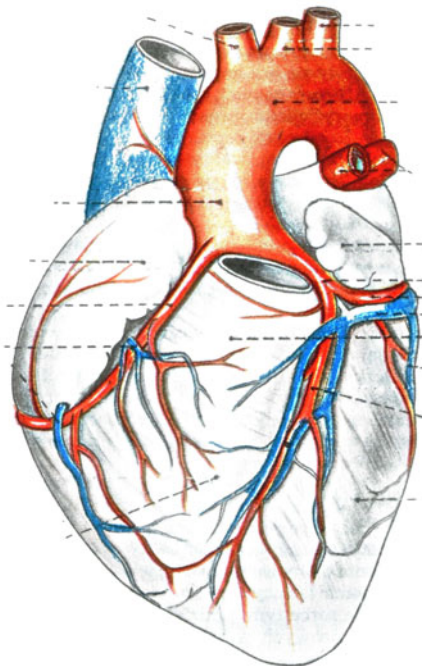


nieznacznie wzrasta. Największy przepływ wieńcowy, czyli około 60-80% całego przepływu, występuje w czasie trwania fazy rozkurczu. Mięsień sercowy wówczas znajduje się w fazie relaksacji, a ciśnienie krwi w aorcie utrzymuje się na względnie wysokim poziomie.

Wpływ częstości akcji serca na tętnice wieńcowe realizowany jest poprzez fazy cyklu serca. Przyspieszenie akcji serca powoduje skrócenie fazy rozkurczu komór i może prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi.

Tętnice wieńcowe i ich wielkie gałęzie układają się w naturalnych szczelinach pomiędzy poszczególnymi częściami serca [92]. Obie tętnice wieńcowe, prawa i lewa, biegą na początku w bruzdzie wieńcowej, drobniejszymi gałązkami zaopatrują one przedsionki, większymi komory swojej strony. Następnie przebiegają pomiędzy obiema komorami w kierunku wcięcia koniuszka serca, lewa w bruzdzie międzykomorowej przedniej, prawa w bruzdzie międzykomorowej tylnej i oddają gałęzie do obu komór.

Wielkie gałęzie tętnic wieńcowych przebiegają wężowato. W skurczu komór ich nieregularność wzrasta, szczególnie gałęzi położonych w bruzdach międzykomorowych. W rozkurczu komór zgięcia się wyrównują, wskutek czego napięcie naczyń nie hamuje powiększania się komór.

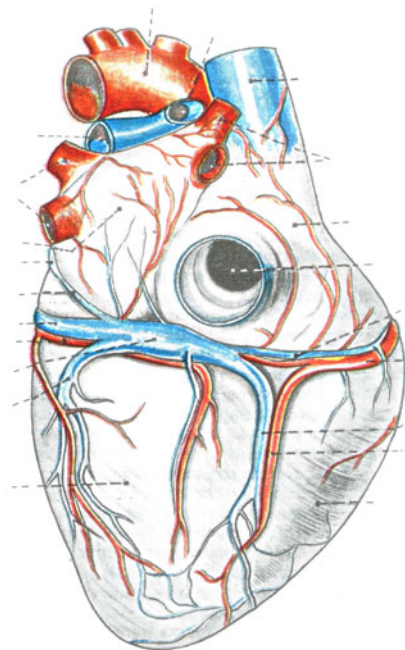


Rys.1. Tętnice i żyły serca widok od przodu. Pień płucny usunięty [92].

Tętnica wieńcowa lewa (*a. coronaria sinistra*) rozpoczyna się w lewej zatoce aorty. Pień tętnicy jest bardzo krótki i biegnie pomiędzy uszkiem lewym a pniem płucnym. Jest on całkowicie pokryty tkanką tłuszczową, która obejmuje początek aorty. W swoim krótkim przebiegu tętnica oddaje jedną drobną gałązkę do ściany aorty i drugą do uszka lewego, następnie dzieli się na dwie gałęzie końcowe o zbliżonej grubości: gałąź międzykomorową przednią i gałąź okalającą.

Gałąź międzykomorowa przednia zstępuje w bruzdzie międzykomorowej przedniej aż do wcięcia koniuszka serca. Czasem przechodzi na powierzchnię przeponową serca, gdzie leży w bruzdzie międzykomorowej tylnej. Tętnicy towarzyszy żyła wielka serca oraz naczynia chłonne i liczne gałęzie nerwowe splotu sercowego, a także komórki zwojowe. W przebiegu swym gałąź międzykomorowa przednia oddaje trzy rodzaje gałązek bocznych, prawe do komory prawej, lewe do komory lewej oraz gałęzie do przegrody międzykomorowej.

Gałąź okalająca, nazywana także gałęzią przedsionkowo-komorową, w początkowym przebiegu ukryta jest pod lewym uszkiem, biegnie w bruzdzie wieńcowej poprzez powierzchnię przeponową serca i najczęściej nie dochodzi do bruzdy międzykomorowej tylnej.



Rys.2. Tętnice i żyły serca widok od tyłu [92].

Przebieg tętnicy wieńcowej prawej (*a. coronaria dextra*) rozpoczyna się w prawej zatoce aorty. Tętnica biegnie pomiędzy uszkiem prawym, a stożkiem tętniczym prawym, następnie w bruzdzie wieńcowej poprzez powierzchnię przeponową zstępując ku dołowi w bruzdzie międzykomorowej tylnej jako gałąź międzykomorowa tylna, dochodząca do wcięcia koniuszka serca. Druga gałąź, zwykle o tej samej grubości, co poprzednia, biegnie w bruzdzie wieńcowej w przedłużeniu głównego pnia. Gałęzi międzykomorowej tylnej towarzyszy żyła sercowa średnia, naczynia chłonne oraz gałązki nerwowe splotu sercowego wraz z licznymi komórkami zwojowymi.

Z mniejszych odgałęzień tętnicy wieńcowej prawej, jedne dochodzą do przedsionka, jako gałązki wstępujące, drugie przeznaczone są dla komory, gałązki zstępujące. Ponadto gałąź międzykomorowa tylna oddaje gałązki boczne do obu komór, prawe i lewe, oraz gałęzie przegrodowe tylne.

W rzadkich przypadkach początek obu tętnic wieńcowych może być wspólny, występuje wówczas pojedyncza tętnica wieńcowa. Zdarzają się również 3–4 otwory w opuszce aorty, ale te nadliczbowe otwory są samodzielnymi początkami poszczególnych gałęzi.

## LITERATURA

- [1] Łanda K., Plisko R., Wcisło J., Wilk N., Porównanie efektywności klinicznej i kosztowej stentu uwalniającego repamecynę z metodami kardiologii inwazyjnej powszechnie stosowanymi w Polsce w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, HTA Consuling, Kraków, 2002.
- [2] Wydział Ochrony Zdrowia Instytut Zdrowia Publicznego Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych CMUJ
- [3] Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. Stanowisko Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej, niniejsze wytyczne są tłumaczeniem, dokonany za zgodą ESC, oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.)
- [4] Z. Bednarkiewicz, Epidemiologia chorób układu krążenia. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, wprowadzony do archiwum: 2004-10-20
- [5] Gieca L., Choroba niedokrwienność serca, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1996.
- [6] Marciniak J., et al., Stenty w chirurgii małoinwazyjnej, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2006
- [7] Di Sciascio G., Patti G., Nasso G. Et al., Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease, *American Journal Cardiology*, 86(11), 2000, pp. 1166–1170.
- [8] Violaris A., Ozaki Y., Serruys P., Endovascular stents – a break through technology, future challenges, *International Journal of Cardiac Imaging*, 13, 1997, pp. 3–13
- [9] Paszenda Z., Odporność korozyjna stentów wieńcowych w warunkach angioplastyki wieńcowej, *Ochrona przed Korozją*, 11s/A, 2004, s. 195-198.
- [10] Serruys P., Kutryk M., Handbook of coronary stents, Martin Dunitz Ltd, 1998.
- [11] Paszenda Z., Tyrlik-Held J., Marciniak J., Badania odporności korozyjnej stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo pokrytych warstwą pasywną, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, Vol.3, Suppl.1., 2001, 169–177.
- [12] Kolombo A., Stankovic G., Moses J., Selection of coronary stent, *Journal of American College of Cardiology*, 6, 2002, pp.1021–1033.

- [13] Paszenda Z., Kształtowanie własności fizykochemicznych stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo do zastosowań w kardiologii zabiegowej, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2005
- [14] Paszenda Z.: Optymalizacja geometrii i własności mechanicznych stentu wieńcowego ze stali Cr-Ni-Mo. *Inżynieria Biomateriałów*, 2005, 45, s. 5-11.
- [15] Marciniak J., *Biomateriały w chirurgii kostnej*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice, 1992.
- [16] Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovascular Pathology* 2003; 12: 40–48
- [17] Welt FGP, Rogers C, Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1769–1776
- [18] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974–2980
- [19] Kearney M, Piecek A, Haley L, et al., Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997; 95: 1998–2002
- [20] Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J. Am. Coll Kardiol.* 1991; 17: 758–769
- [21] Dudka D, Rzeszutko Ł, Czy zjawisko restenozy nadal limituje skuteczność angioplastyki wieńcowej? Wydawnictwo Medyczne, Kraków, 2003
- [22] Gasser T, Holzapfel G., Modeling Plaque Fissuring and Dissection during Balloon Angioplasty Intervention, *Annals of Biomedical Engineering*, 2007, Vol. 35, no. 5, pp. 711-723
- [23] Scott N., Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, Vol. 58, no. 3, pp. 358-376
- [24] Gulesserian T., Wenzel C., Endler G. et al., Clinical Restenosis after Coronary Stent Implantation Is Associated with the Heme Oxygenase-1 Gene Promoter Polymorphism and the Heme Oxygenase-1 +99G/C Variant, *Clinical Chemistry*, 2005, Vol. 51, no. 9, pp. 1661-1665
- [25] Grewe P.H., Deneke T., Hanefeldel C., Muller K., Human coronary morphology after  $\beta$  radiation brachytherapy of in-stent restenosis, *Heart*, 2004, 90

- [26] Gunn J, Cumberland D, Stent coating and local drug delivery. *European Heart Journal* 1999; 20: 1693–1700
- [27] Hara H., Nakamura M., Palmaz J. et al., Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, Vol. 58, no. 3, pp. 377-386
- [28] Peng T., Gibula P., De Yao K., Goosen F., Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. *Biomaterials*, 1996, 17, pp. 685-694.
- [29] Verweire I, Schacht E, Qiang B, et al. Evaluation of fluorinated polymers as coronary stent coating. *Journal of Material Science Materials in Medicine* 2000; 11: 207–212
- [30] Bartrand O., Sipehia R., Mongrain R., Rodes J., Tardif J. et al., Biocompatibility aspects of a new stent technology, *Journal of American College of Cardiology*, 1998, 32, pp. 562-571.
- [31] Zweers M., Engbers G., Grijpma D. et al., Release of anti-restenosis drugs from poly(ethylene oxide)-poly(dl-lactic- co-glycolic acid) nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, 2006, Vol. 114, no. 3, pp. 317-324
- [32] Prabhu S., Hossainy S., Modeling of degradation and drug release from a biodegradable stent coating, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2007, Vol. 80A, no. 3, pp. 732-741
- [33] Lincoff A., Furst J., Ellis S. et al., Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model, *Journal of American Collegoe of Cardiology*, 1997, 29, pp. 808–816.
- [34] Weber N, Wendel H, Ziemer G, Hemocompatybility of heparin-coated surfaces and the role of selective plasma protein adsorption. *Biomaterials* 2002; 23: 429–439
- [35] Lee Y., Park J., Moon H. et al. The short-term effects on restenosis and thrombosis of echinomycin-eluting stents topcoated with a hydrophobic heparin-containing polymer, *Biomaterials*, 2007, Vol. 28, no. 8, pp. 1523-1530
- [36] Christensen K., Larson R., Emanuelsson H., Elgue G., Larson A., Heparin coating of the stent grafts – effects of platelets, coagulation and complement activation, *Biomaterials*, 2001, 22, pp. 349-355.
- [37] Michenatizis G., Katsala N., Missirlis Y., Comparison of heamocompatibility improvement of four polymeric biomaterials by two heparinization techniques, *Biomaterials*, 2003, 24, pp. 677-688.
- [38] Ritter W., Nowe typy stentów obwodowych, *Ogólnopolski Przegląd Medyczny*, 2003, 4, s. 22-26



- [39] Koczy B., Marciniak J., Biotolerancja implantów ze stali AISI 316L z warstwą pasywną i pasywno-diamentową, *Inżynieria Biomateriałów*, 2000, 11, s. 23-31.
- [40] Paszenda Z., Badania własności warstwy węglowej na powierzchni implantów z odlewniczego stopu Co-Cr-Mo, *Inżynieria Materiałowa*, 1999, 3, s. 6-12.
- [41] Ong A., Van Der Giessen W., Drug-Eluting Stents for Interventional Revascularization of Coronary Multivessel Disease, *Journal of Interventional Cardiology*, 2005, Vol. 18, no. 6, pp. 447-453.
- [42] Barlis P., Tanigawa J., Kaplan S. et al., Complex Coronary Interventions: Unprotected Left Main and Bifurcation Lesions, *Journal of Interventional Cardiology*, 2006, Vol. 19, no. 6, pp. 510-524.
- [43] Jensen J., Lagerqvist B., Aasa M. et al. Clinical and angiographic follow-up after coronary drug-eluting and bare metal stent implantation. Do drug-eluting stents hold the promise?, *Journal of Internal Medicine*, 2006, Vol. 260, no. 2, pp. 118-124.
- [44] Pawłowski T., Badanie RAVEL oraz stenty wieńcowe pokrywane repamecyną, podsumowanie, *Kardiologia Inwazyjna*, 2001, 29110, s. 24-27.
- [45] Gil R., Kubica J., Badanie CADILLAC-podsumowanie, *Kardiologia Inwazyjna*, 2001, 2(11), s. 15-16.
- [46] Głuszek J., Perspektywy zastosowań metody zol-żel w zakresie wytwarzania powłok ochronnych. *Inżynieria Materiałowa* 2002; 5; 351–354.
- [47] Głuszek J., Tlenkowe powłoki ochronne otrzymywane metodą sol-gel. Oficyna Wydawnicza PWr, Wrocław 1998.
- [48] Łaskawiec J., Michalik R., Zagadnienia teoretyczne i aplikacyjne w implantach, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002
- [49] Maruszewski K., Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2000.
- [50] Kłonkowski A., Od roztworu przez zol i żel do szkła, *Wiadomości Chemiczne* 47, 1993
- [51] Kłonkowski A., Metoda zol-żel jako niskotemperaturowy sposób otrzymywania szkielek tlenkowych, *Ceramika* 40, Kraków 1992.
- [52] Scherer G. W., Drying gels. VIII. Revision and review, *J. Non-Cryst. Solids* 109, 1989, pp. 171–182.
- [53] Scherer G. W., Drying gels. II. Film and flat plate, *J. Non-Cryst. Solids* 89, 1987, pp. 217–238.

- [54] Satoh S., Susa K., Matsuyama I. Et al., Effect of atmosphere on porous gel sintering, *J. Non-Cryst. Solids* 55, 1983, pp. 455–457.
- [55] Strawbridge I., James P. F., Thin silica films prepared by dip coating, *J. Non-Cryst. Solids* 82, 1986, pp. 366–372.
- [56] Wachtman J., B., Haber R., A., *Ceramic films and coatings*, Noyes Publications, New Jersey 1992.
- [57] Klein L., C., *Sol-gel technology for thin films, fibers, preforms, electronics and specilaty shapes*, Noyes Publications, New Jersey 1988.
- [58] Scriven L., E., *Better ceramics through chemistry III*, Mat. Res. Soc., Pittsburgh 1988.
- [59] Brinker C.J., Scherer G.W., *Sol-Gel Science*, Academic Press, New York 1989.
- [60] Ed., Reisfeld R., Jorgensen C.K., *Chemistry, Spectroscopy and Applications of Sol-Gel Glasses*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1992.
- [61] Gross K., Chai C., Thin hydroxyapatite coatings via sol-gel synthesis. *Journal of Materials Science – Materials in Medicine* 1998; 9; 839–843.
- [62] Wierzchoń T., Czarnowska E., Krupa D., *Inżynieria powierzchni w wytwarzaniu biomateriałów tytanowych*, Ofic. Wyd. Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2004.
- [63] Koubo T., Kim H., Kawashita M., Novel bioactive materials with different mechanical properties, *Biomaterials*, 24, 2003, pp. 2161–2175.
- [64] Goto T., Surface coating technology for biomaterials—morphology and nano-structure control, *International Congress Series*, 1284, 2005, pp. 248–256.
- [65] Głuszek J., Masalski J., Kucharczyk B., Golubski Z., Rola wody, EBH i temperatury w preparatyce hybrydowych powłok otrzymywanych za pomocą metody zol-żel, *Inżynieria Materiałowa*, nr 5, 2002, s. 355–358.
- [66] Chęcmanowski J.G., Głuszek J., Masalski J., Krysztalkiewicz A., Rola nanokrzemionki w preparatyce powłok SiO<sub>2</sub> otrzymywanych metodą zol-żel, *Inżynieria Materiałowa*, nr 5, 2002, s. 359–363.
- [67] Chęcmanowski J. Szczygieł B., Odporność korozyjna układów kompozytowych z powłokami zol-żel, *Ochrona przed korozją*, Vol. 50, nr 4, 2007, s. 127-131.
- [68] Chęcmanowski J. Szczygieł B., Wpływ rodzaju obróbki cieplnej wielowarstwowych powłok SiO<sub>2</sub> otrzymanych metodą zol-żel na zachowanie korozyjne stali nierdzewnej typu 316L, *Ochrona przed korozją*, Vol. 50, nr 7, 2007, s.290-292.
- [68] Chęcmanowski J. Szczygieł B., Wielowarstwowe powłoki hybrydowe otrzymywane metodą zol-żel na stali 316L, *Ochrona przed korozją*, Vol. 48, nr 4, 2005, s. 120-123.

- [69] Michalik R., Łaskawiec J., Klich M., Powłoki ochronne wytwarzane metodą zol-żel na implantach, *Inżynieria Materiałowa*, nr 5, 2002, s. 372–375.
- [70] Michalik R., Łaskawiec J., Odporność korozyjna stopów tytanu dla medycyny z naniesioną warstwą Hydroksyapatytu metoda zol-żel, *Materiały VII Seminarium Naukowego*, Katowice 1999, s. 131–134.
- [71] Andersson J., Areva S., Spliethoff B., Linden M., Sol-gel synthesis of a multifunctional, hierarchically porous silica/apatite composite, *Biomaterials*, Vol. 26, no. 34, 2005, pp. 6827-6835.
- [72] Valerio P., Guimaraes M.H.R., Pereira M.M., Leite M.F., Goes A.M., Primary osteoblast cell response to sol-gel derived bioactive glass foams, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 16, no. 9, 2005, pp. 851-856.
- [73] Newport R.J., Skipper L.J., Carta D. et al., The use of advanced diffraction methods in the study of the structure of a bioactive calcia: silica sol-gel glass, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 17, no. 11, 2006, pp. 1003-1010.
- [74] Du R., Chang J., Preparation and characterization of bioactive sol-gel-derived  $\text{Na}_{2}\text{Ca}_{2}\text{Si}_{3}\text{O}_{9}$ , *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 15, no. 12, 2004, pp. 1285-1289.
- [75] Tsuru K., Hayakawa S., Osaka A., Synthesis of Bioactive and Porous Organic-Inorganic Hybrids for Biomedical Applications, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, Vol. 32, no. 1-3, 2004, pp. 201-205.
- [76] Nassif N., Roux R., Coradin T. et al., A sol-gel matrix to preserve the viability of encapsulated bacteria, *Journal of Materials Chemistry*, 13, 2003, pp. 203 – 208.
- [77] Orignac X., Barbier D, Du X.M. et al., Sol-gel silica/titania-on-silicon Er/Yb-doped waveguides for optical amplification at 1.5  $\mu\text{m}$ , *Optical Materials*, Vol. 12, no. 1, 1999, pp. 1–18.
- [78] Schulz-Ekloff G., Woehrl D., van Duffel B., Schoonheydt R.A., Chromophores in porous silicas and minerals: preparation and optical properties, *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 5, no. 2, 2002, pp. 91-138.
- [79] Nassif N., Roux C., Coradin T. et al., Bacteria quorum sensing in silica matrices, *Journal of Materials Chemistry*, 14, 2004, pp. 2264 – 2268.
- [80] Gaetano F., Ambrosio L., Raucci M.G. et al., Sol-gel processing of drug delivery materials and release kinetics, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 16, no. 3, 2005, pp. 261-265.

- [81] Roveri N., Morpurgo M., Palazzo B. et al., Silica xerogels as a delivery system for the controlled release of different molecular weight heparins, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Vol. 381, no. 3, 2005, pp. 601-606.
- [82] Iucci G., Infante G., Rossi L. et al., Albumin-containing sol-gel glasses: Chemical and biological study, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 15, no. 5, 2004, pp. 601-606.
- [83] Viitala R., Jokinen M., Tuusa S. et al., Adjustably Bioresorbable Sol-Gel Derived SiO<sub>2</sub> sub(2) Matrices for Release of Large Biologically Active Molecules, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, Vol. 36, no. 2, 2005, pp. 147-156.
- [84] Mansur H.S., Orefice R.L., Vasconcelos W.L. et al., Biomaterial with chemically engineered surface for protein immobilization, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 16, no. 4, 2005, pp. 333-340.
- [85] Wang F.C., Yuan R., Chai Y.Q., Direct electrochemical immunoassay based on a silica nanoparticles/sol-gel composite architecture for encapsulation of immunoconjugate, *Applied Microbiology and Biotechnology*, Vol. 72, no. 4, 2006, pp. 671-675.
- [89] Maruszewski K., Stręk W., Jasiorski M., Ucyk M., Technology and application of sol-gel materials. *Radiat. Eff. Defects Solids* 2003 vol. 158 nr 1-6 s. 439-450.
- [90] Tadashi K., Hyun-Min K., Masakazu K., Novel bioactive materials with different mechanical properties, *Biomaterials*, 2003, vol. 24, pp. 2161-2175.
- [91] Takashi G., Surface coating technology for biomaterials—morphology and nano-structure control, *International Congress Series*, 2005, 1284, pp. 248-256.
- [92] Bochenek A., Reicher M., *Anatomia człowieka*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998.
- [93] Borodulin-Nadzieja L., *Fizjologia człowieka*, Dexter Oficyna Wydawnicza, Wrocław, 1999.
- [94] Zhao Z.H., Sagakami Y., Osaka T., Toxicity of hydrogen peroxide produced by electroplated coatings to pathogenic bacteria, *Can J. Microbiol.*, 1998, 44, pp. 441-447.
- [95] Edelman E.R., Seifert P., Groothuis A. et al., Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries, *American Heart Association*, 2001, 23
- [96] Sigward U., *Endoluminal Stenting*, W.B. Saunders Company Ltd., 1996.
- [97] Nałęcz M., *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna. Biomateriały.*, Tom 4, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa, 2003.
- [98] Będziński R., *Biomechanika inżynierska*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław, 1997.

- [99] Marciniak J., Walke W., Paszenda Z.: Analiza numeryczna układu stent-naczynie wieńcowe w warunkach angioplastyki wieńcowej. *Inżynieria Biomateriałów*, 2004, 38-42, s. 86-88.
- [100] Paszenda Z., Marciniak J., Będziński R., Rusiński E., Smolnicki T.: Biomechanical characteristics of the stent – coronary vessel system. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2002, vol. 4, 1, s. 81-89.
- [101] Williams Q., *Infrared, Raman and optical spectroscopy of earth materials*, Handbook of Physical Constants, Santa Cruz, 1995.
- [102] Guodong C., et al., Effects of surface properties of colloidal silica particles on redispersibility and properties of acrylic-based polyurethane/silica composites, *Journal of Colloid and Interface Science*, 281, 2005, pp. 339-350.
- [103] Hernandez G., Rodriguez R., Adsorption properties of silica sols modified with thiol groups, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 246, 1999, pp. 209-215.
- [104] Jesiorski M., et al., Surface-enhanced Raman spectra of substances adsorbed on Ag<sup>0</sup> clusters deposited on SiO<sub>2</sub> submicron spheres prepared by sol-gel method, *Optical Materials*, 26, 2004, pp. 145-149.
- [105] Muroya M., Correlation between the formation of silica skeleton structure and Fourier transform reflection infrared absorption spectroscopy spectra, *Colloids and Surfaces*, 157, 1999, pp. 147-155.
- [106] Zaharescu M., et al., Ageing effect on the SiO<sub>2</sub>-based inorganic-organic hybrid materials, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 64, 2001, pp. 689-696.
- [107] Grygier D., Metoda wyznaczania charakterystyki biomechanicznej stentu wieńcowego, *Prace Studentów Politechniki Wrocławskiej, Seria: Konferencje, Nr 5*, Wrocław, 2004.
- [108] Grygier D., Mechanical dimensions of coronary coiled stents, 3<sup>th</sup> Youth Symposium on Experimental Solid Mechanics, extended summaries, Peretta Terme, Italy, 2004.
- [109] Grygier D., Stenty w chorobie niedokrwiennej serca – badania doświadczalne, *Zeszyty Naukowe Katedry Mechaniki Stosowanej, Zeszyt nr 24*, Gliwice, 2004.
- [110] Dominika Grygier, Piotr Kuropka, Włodzimierz Dudziński, Analiza zmian komórkowych zachodzących w naczyniach wieńcowych po implantacji stentu, *Inżynieria Biomateriałów*, 2007, R. 10, nr 65/66.
- [111] Dominika Grygier, Włodzimierz Dudziński, Wpływ typu prekursora krzemowego na własności mechaniczne powłok zol-żelowych, XV Krajowa Konferencja Naukowa Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna Wrocław, wrzesień 2007.

- [112] Grygier D., Dudziński W., Haimann K., Mechanical and microscopic studies of sol-gel thin films for biomedical applications in endovascular surgery, 6<sup>th</sup> Youth Symposium on Experimental Solid Mechanics, Serbia.
- [113] Grygier D., Zol-żelowe warstwy wierzchnie kształtujące własności fizykochemiczne powierzchni stentów wieńcowych, Raporty Instytutu Materiałoznawstwa PWroc., 2006, Ser. SPR nr 11.
- [114] Grygier D., Krzak-Roś J., Dudziński W., Application of sol-gel thin layers, Vacuum And Plasma Surface Engineering, 26th - 27th October 2006, Hejnice - Liberec - Czech Republic.
- [115] Grygier D., Krzak-Roś J., Masalski J., Dudziński W., Zol-żelowe warstwy wierzchnie kształtujące odporność korozyjną stali AISI 316L, XXXIV Szkoła Inżynierii Materiałowej, Kraków-Krynica 26-29 IX 2006.
- [116] Chuć T., Grygier D., Zastosowanie stali kwasoodpornej AISI 316L na implanty wewnątrznaczyniowe, IV Konferencja Naukowa Studentów. Referaty. Wrocław, 22-24 maja 2006, Prace Studentów Politechniki Wrocławskiej, Seria: Konferencje, Nr 10, Wrocław, 2006.
- [117] Grygier D., Haimann K., Dudziński W., Analysis of stents surfaces after theirs plastic deformation, 2nd Students' Scientific Conference of Biomedical Engineering. Bio-Eng-Young. Szklarska Poręba, April 20-23, Prace Studentów Politechniki Wrocławskiej, Seria: Konferencje, Nr 8, Wrocław, 2006.



# Podziękowania

Na koniec chciałabym wyrazić swoją ogromną wdzięczność osobom, które w dużej mierze przyczyniły się do realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Składam podziękowania:

- Mojemu promotorowi, Panu prof. dr hab. inż. Włodzimierzowi Dudzińskiemu, za okazaną mi wielką pomoc, ujmującą życzliwość oraz fachowe uwagi z zakresu metodyki pracy naukowej.
- Panu Prof. dr hab. inż. Romualdowi Będzińskiemu za zainteresowanie tematyką biomechaniki oraz wskazanie drogi życiowej związanej z nauką.
- Koleżance mgr. inż. Justynie Krzak-Roś za pomoc przy realizacji badań oraz inspirującą współpracę.
- Wszystkim pracownikom i doktorantom Zakładu Materiałoznawstwa za życzliwość, dużą otwartość na problemy naukowe oraz miłą atmosferę pracy.
- Całej mojej rodzinie i wszystkim bliskim za wsparcie w trudnych chwilach.
- Krzyškowi za wiarę i cierpliwość.