

# Биомедицинский потенциал холодно-плазменной технологии

УДК 539.2:577.3.05:612.017.1

Электронная библиотека Белорусско-Российского университета  
<http://e.biblio.bru.by/>

В общем комплексе различных методов лечения, применяемых в медицине, находят место и физические факторы. В их ряду вакуумно-плазменные технологии, в частности, связанные с генерацией плазмы тлеющего разряда (ПТР), которая является разновидностью низкотемпературной и низкоэнергетической («холодной») плазмы. Уже сообщалось о биотропном эффекте, обнаруженном у излучений ПТР [1, 2]. Возможно, он связан с воздействием на живые системы генерированного ПТР электромагнитного излучения низкой интенсивности. Имеется целый ряд гипотез относительно механизмов взаимодействия такого вида излучений с биологическими системами. Вырисовываются и конкретные направления использования ПТР в медицинской практике.

Современная медицина характеризуется активным внедрением в клиническую практику высоких технологий диагностики и лечения. Назовем хотя бы интервенционные технологии, которые послужили стимулом для начала интенсивных работ в области микромеханики, материаловедения, биотехнологии и др. Более того, уже сейчас просматривается будущая киборгизация человека, которая потребует максимального совмещения имплантируемых электро-механических и электронных устройств с его естественными тканями. Для создания имплантатов и подобных медицинских изделий применяются титан и его сплавы, а также другие материалы, обладающие определенной биосовместимостью. Свойства материалов играют особую роль, так как недостаточная биосовместимость может привести к негативным реакциям на имплантат со стороны окружающих тканей,

вызывая воспалительные процессы, дисфункции эндотелия, нарушения гемостаза, деструкции и некроз костной ткани и т.д. [3, 4]. Снизить частоту развития негативных процессов позволяют гидрофильные покрытия, модификация химического состава и топографии поверхности имплантатов. Попытки сконструировать их следующие поколения сфокусированы на создание уникальной нанотопографии поверхности и основаны на подражании природе, поскольку натуральные ткани – костная, фиброзная, эндотелий – определенным образом наноструктурированы. Например, титан и его сплавы, будучи обработанными раствором NaOH, могут формировать на своей поверхности способствующие соединению с костной тканью ядра кристаллизации фосфатов кальция, имитирующие гидроксипатит ( $\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3\text{OH}_2$ ), входящий в состав костной ткани, после иммерсии в соответствующие перенасыщенные растворы. Многие исследования показали эффективность использования вакуумно-плазменной технологии в таких процедурах для повышения биосовместимости и стойкости (механической, химической) имплантационных материалов после модификации их поверхностных свойств [5–7]. В частности, это продемонстрировано на экспериментальных моделях методом *pull-out* в работе [6].

Для исследования биосовместимости имплантационных материалов часто проводятся опыты *in vitro* с культурами различных клеток – фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и эпителиальных клеток. Разработаны тесты *in vitro* с бактериальными клетками [8]. Влияние материала оценивают по таким показателям, как адгезия, изменение морфологических

свойств, ингибирование роста клеточной популяции, угнетение метаболической активности и др.

Нами изучены поверхностные свойства, включая биосовместимость, ряда материалов, используемых в медицине, после воздействия ПТР. Полированные диски или пластинки из титана и его сплавов, нержавеющей стали подвергались обработке в специально сконструированном плазмогенераторе при напряжении  $1\text{--}10$  кэВ. Интенсивность облучения была  $10^{17}$  ионов  $\times$  см<sup>-2</sup>. Температура образцов контролировалась в процессе облучения и не превышала 343 К, время облучения варьировалось от 5 до 60 мин.

Для исследования физических изменений поверхности образцов после облучения была использована резерфордовская спектроскопия обратного рассеяния.

Клеточная адгезия к образцам была тестирована с помощью культуры клеток L929 (мышинные фибробласто-подобные клетки) и клеток белой крови (моно- и полинуклеаров) здоровых и больных людей. Время инкубации образцов, помещенных в клеточные суспензии, составляло 60 мин при 37°C. Характер адгезии изучался с применением сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и люминесцентной микроскопии.

В качестве примера на рис. 1 приведены полученные резерфордовские спектры необлученного (а) и облученного (б) в ПТР образцов титана, из которых следует, что на поверхности облученных образцов появляется железо, связанное своим происхождением высокоуглеродистой стали катода и процессу вторичной эмиссии. Это можно рассматривать как иллюстрацию возможности модификации поверхности

образцов излучениями ПТР. Процентное содержание железа и толщина слоя были рассчитаны по программе RUMP Simulation. Эти данные, а также показатели адгезии мышинных фибробластов на контрольных и облученных образцах титана, полученные с помощью СЭМ, представлены в табл. 1.

В аналогичном исследовании по повышению биосовместимости титана обработкой радиочастотной плазмой показано с помощью атомно-силовой микроскопии, рассеяния и дифракции рентгеновского излучения, рентгеновской фотоэлектронной микроскопии внедрение или покрытие поверхности обработанных образцов ионами O, C, N остаточного воздуха [7].

Адгезия клеток, как известно, играет исключительно важную роль в биологических процессах, а именно: в формировании тканей и органов в ходе эмбриогенеза, в репарационных процессах, в иммунных и воспалительных реакциях, а также других физиологических и патологических событиях.

Характерной особенностью фибробластов, клеток иммунной системы и клеток, участвующих в воспалении, является способность к передвижению. Причем у иммуноцитов и лейкоцитов она заключается не только в свободной рециркуляции с током крови или лимфы, но и в пенетрации сосудистой стенки и активной миграции в окружающие ткани. Локомоции клеток предшествует их прикрепление и распластывание на подложке. Степень распластывания – важный подготовительный шаг амебоидной подвижности клеток на поверхности. Хотя имеются сведения, что они не всегда совпадают [9]. Обычно такая рассогласованность наблюдается при некоторых патологиях, и факт этот необходимо учитывать.

Анализ клеточного прикрепления в нашем случае выявляет более высокую степень адгезии клеток к облученной поверхности. Имеется в виду не только сам акт прилипания и его процент, но и распластывание клеток, на что указывает показатель увеличения (инкремент) площади прикрепившихся клеток у облученных образцов в сравнении с контролем. Кроме того, из данных, представленных в табл. 1, следует, что более выраженная адгезия соответствует тем образцам, которые подвергались облучению максимальное время, даже при

минимальном напряжении. Хотя у этих образцов зарегистрировано меньшее количество железа (и толщины слоя) по сравнению с теми, что подвергались облучению в плазмотроне с более высоким напряжением, но более короткое время. Этому факту ниже мы уделили особое внимание.

Здесь для последующей интерпретации полученных результатов необходим краткий экскурс в теорию физики твердого тела, касающийся характера воздействия генерируемых ПТР ускоренных ионных потоков на поверхность облучаемого материала. При зажигании тлеющего разряда в вакууме (в среде остаточных газов) при достижении критических значений напряженности электрического поля  $E_c$  и давления  $P_c$  возникает стационарный режим существования плазмы с постоянной концентрацией ионов. При напряженности  $E_c = 5-8 \times 10^3$  В/м (разность потенциалов между электродами  $U = 2,5$  кВ, расстояние между электродами  $d = 0,3-0,5$  м) и  $P_c = 1-6$  Па энергия ионов не превышает  $2,5 \times 10^3$  эВ (средняя энергия ионов находится в пределах 300...700 эВ). В этих условиях в кристаллах (металлах, сплавах), диэлектриках и полупроводниках, помещенных в прикатодную область, под воздействием тлеющего разряда происходят существенные изменения физических, химических и механических свойств, являющиеся следствием коллективной перестройки исходного конденсированного состояния. Не анализируя в деталях процессы воздействия быстрых частиц на поверхность материалов (тепловые процессы, физико-химические реакции адсорбции и десорбции, поверхностную миграцию атомов, распыление материала, ионную имплантацию и т.д.), укажем только, что в облучаемых материалах под влиянием интенсивного внешнего воздействия возникают принципиально новые пространственные структуры, устойчивые к малым возмущениям [10, 11].

Дальнейшее поведение материалов после прекращения воздействия низкоэнергетической плазмы определяется величиной и характером поступившей в них энергии различных видов – электрической, механической, тепловой и т.д. Учитывая, что после воздействия весь объем материала пронизан участками с сильно возбужденным конденсированным состоянием, мы вправе ожидать эффект объемного деформационного упрочнения в кристаллических материалах при приложении к ним механической нагрузки и, вследствие этого, повышение износостойкости изделий, работающих в условиях трения (в том числе и эндопротезов). Можно предполагать также резкое изменение химической и электрической активности участков неравновесных структур с сильно возбужденным состоянием.

Таким образом, наше исследование позволяет утверждать, что более эффективным приемом в повышении биосовместимости титана путем воздействия ПТР является физико-химическая модификация его поверхности не столько интенсивностью воздействия, сколько его длительностью – пусть даже с меньшими энергиями.

Ранее проведенные металлографические исследования на различных материалах (технически чистое железо, титан, сплавы на основе железа, титана и т.д.) показали, что при достаточно большом разнообразии исходных структур у них под воздействием тлеющего разряда формируется принципиально новое состояние, характеризующееся возникновением диссипативных неравновесных структур [12, 13]. Энергетическое состояние материалов после облучения можно уподобить состоянию инверсной заселенности в лазере. Система может самопроизвольно релаксировать в состояние равновесия, имея в запасе большой набор различных периодов релаксации. При этом поведение

Таблица 1. Показатели клеточной адгезии и содержания железа на поверхности образцов титана при различных параметрах воздействия ПТР

Напряжение (кВ)	Время облучения (мин)	Соотношение атомов Fe:Ti	Плотность адгезии (кп/мм <sup>2</sup> )	Процент прилипших клеток	Инкремент клеточной площади
0,4	60	0,0277:1	534 + 20	50,2 + 2,0	1,78
1,2	30	0,0560:1	413 + 9	43,7 + 0,9	1,63
10	5	0,0549:1	381 + 15	42,5 + 1,7	1,53
Контроль	0	0:1	26 + 8	4,4 + 1,5	1

системы в целом определяется процессом с наиболее долгоживущей составляющей, имеющей самое большое из возможных времен релаксации. Иными словами, переход облученных материалов в равновесное состояние, то есть распад неравновесных структур, сопровождается рассеянием поглощенной энергии. Возможно, что эта энергия и определяет особенности поведения живых клеток вблизи энергорассеивающей поверхности. По крайней мере, в исследовании биосовместимости титана и его сплавов после обработки радиочастотной плазмой (близкой по энергетическим характеристикам ПТР) было обнаружено снижение у облученных образцов значений контактного (краевого) угла смачивания  $\theta$  их поверхности с  $67^\circ$  до  $4-6^\circ$ , приводящее к резкому возрастанию ее гидрофильности [7]. Это, безусловно, не может не отразиться на адгезии взаимодействующих с такими поверхностями живых клеток и, соответственно, их структурно-функциональном состоянии [14].

Для проверки этого предположения описанный эксперимент воспроизвели, имея в качестве образца пластинки из сплава на основе железа (нержавеющая сталь марки 12X18H10T), а в качестве тестового объекта – клетки белой крови (лимфоциты и лейкоциты) относительно здоровых и больных людей с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией, атеросклерозом. Но предварительно мы убедились в том, что обработанные ПТР образцы действительно становятся энергизированными и энергорассеивающими. В соответствии поставленным эксперименте они засвечивали в темноте (при 24-часовой экспозиции) при прямом контакте панхроматическую фотопленку (рис. 2), а в дальнейшем было установлено, что они таким же образом засвечивают и фотобумагу. Из этого факта следует, что излучение обработанных образцов низкоинтенсивное, не является инфракрасным, а скорее относится к оптическому диапазону или даже имеет более высокую энергию.

На рис. 3 представлены микрофотографии адгезировавших к облученной и необлученной пластинам лимфоцитов и гранулоцитов крови здорового человека.

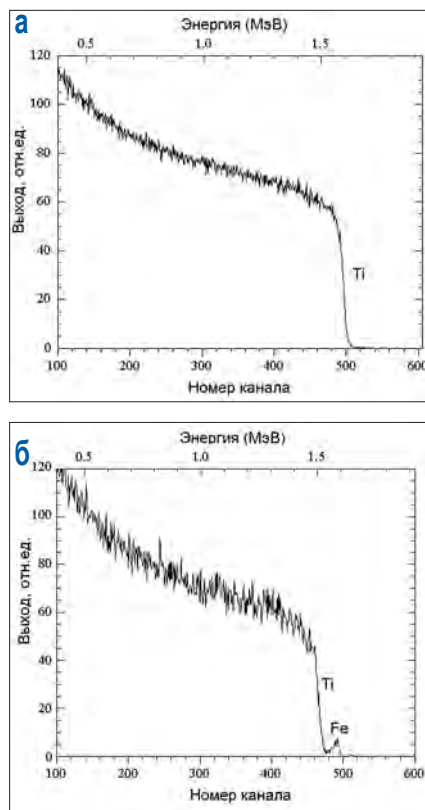


Рис. 1. Резерфордовские спектры обратного рассеивания ионов необлученного (а) и облученного (б) в ПТР в течение 5 мин при 10 кВ образцов титана

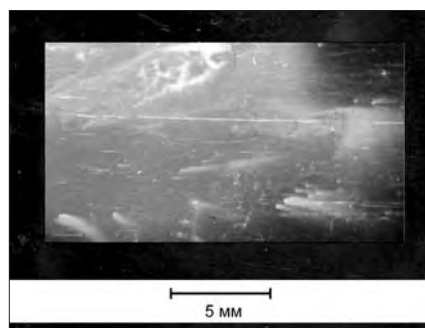


Рис. 2. Визуализация фотоэмиссионного отпечатка обработанного ПТР образца нержавеющей стали 12X18H10T на панхроматической фотопленке

Как видно из снимков, клетки, находящиеся на разных образцах, существенно различаются морфологически. У лейкоцитов и лимфоцитов, прикрепившихся к облученному материалу, индуцируется не только способность к расплыванию, но и выраженная амебодная подвижность, что следует из их морфологии.

В большинстве случаев эндопротезирование проводится далеко не у самых здоровых людей, когда их защитно-адаптационные системы обычно разбалансированы и истощены. Этот факт очень важен, и его необходимо учитывать. На рис. 4 отражены результаты аналогичного исследования ядерных клеток крови человека, страдающего артериальной гипертензией II ст., ИБС и атеросклерозом.

Из представленных материалов следует, что на характер адгезии клеток к подложке влияет как физико-химическое состояние этой подложки, так и состояние организма – хозяина клеток и, естественно, самих клеток. Это обстоятельство определяет еще более жесткие требования к материалу имплантатов и, как уже говорилось, должно учитываться. Важен еще один обнаруженный факт. Локомоция, как уже отмечалось, характерна для полиморфноядерных лейкоцитов, поскольку является неотъемлемым атрибутом их специфической функциональной активности и проявляется в ответ на поступающую из окружающей среды информацию химической или физической природы. У лимфоцитов же подобная способность проявляется *in vivo*, по-видимому, лишь в процессе пенетрации в сосудистую стенку. Возникновение такой способности связано, как известно, с модификацией физико-химического состояния плазматической мембраны клеток, их цитоскелета, ионного баланса, уровня метаболизма (то есть мобилизацией энергетического и пластического ресурса клетки), что *in vivo* характерно для антигенной либо гормональной стимуляции. Обнаруженный нами феномен, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения, а пока ограничимся лишь констатацией факта функциональной активации клеток на поверхности материала, подвергнутого воздействию ПТР.

Имеется множество разнообразных химических соединений и физических факторов, которые, действуя на клеточные поверхности, вызывают различные физические эффекты. Здесь нас интересуют прежде всего физические явления, присутствующие в иммунологических феноменах. Агглютинация, фагоцитоз, лизис, преципитация, адгезия и узнавание – все

это не только биологические, но и в первую очередь физические процессы, так как они обусловлены действием физических сил на определенные объекты, а не перестройкой химических связей. Все эти процессы на молекулярном уровне происходят при участии сил Ван-дер-Ваальса, без образования ковалентных связей.

Как известно, на твердой поверхности ускоряются многие химические реакции, которые в жидкой или газовой фазе протекают с малыми скоростями. Также процессы в поверхностных слоях определяют силы трения и адгезии. Явления физики поверхностей еще редко рассматриваются в биомедицинском аспекте, хотя они в значительной степени определяют, как мы видим, биосовместимость, снижение или повышение адгезии в процедурах вживления протезов, использовании контактных линз, изготовлении и применении вакцин и т.д.

Настоящее и предыдущие наши исследования позволяют предполагать, что обработка излучениями ПТР изменяет поверхностную энергию различных материалов, включая воду, что не может не сказываться на состоянии биологических объектов. Поэтому вырисовывается задача дальнейшего изучения поверхностных явлений в биологических реакциях – это определение границы между доминированием неспецифических физических взаимодействий, с одной стороны, и специфическим узнаванием – с другой.

Известно, что при поглощении бактериальной (или любой другой) клетки фагоцитом происходит изменение свободной энергии поверхности  $\Delta G_s$  на единицу площади контакта в момент прилипания бактерии к фагоциту в соответствии с уравнением

$$\Delta G_s = \gamma_{ФБ} - \gamma_{ФС} - \gamma_{БС}, \quad (1)$$

где  $\gamma$  – свободная межфазная энергия на границе фаз «фагоцит–бактерия» (ФБ), «фагоцит–среда» (ФС) и «бактерия–среда» (БС). Знание этих величин позволяет вычислить  $\Delta G_s$  – изменение энергии поверхности. Если величина  $\Delta G_s$  положительная, то прилипание бактерии к фагоциту не происходит без участия других дополнительных взаимодействий; при отрицательной величине  $\Delta G_s$  оно происходит спонтанно,

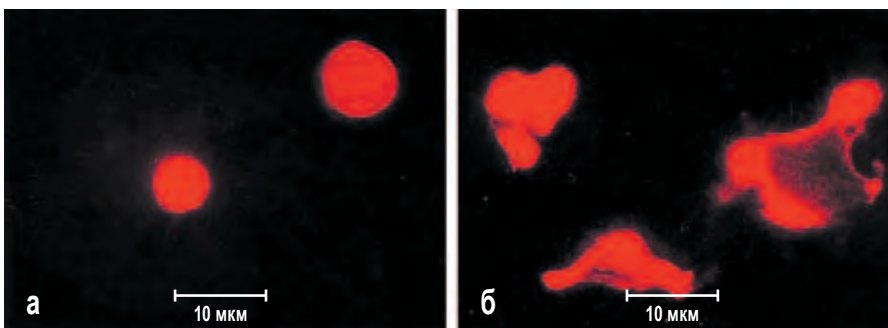


Рис. 3. Лимфоциты и гранулоциты крови здорового донора, адгезировавшие к поверхности необлученного (а) и облученного в ПТР (б) образцов нержавеющей стали. Люминесцентная микроскопия. Флуорохромирование пропидиум йодидом ( $\lambda_{\text{фл.}} = 615 \text{ нм}$ ). Окрашены только ядра клеток. Фиксированные препараты. Ув.  $\times 1000$ .

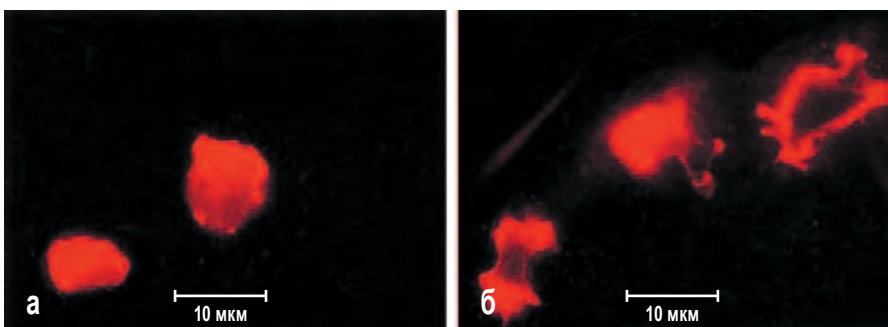


Рис. 4. Лимфоциты и гранулоциты человека, больного артериальной гипертензией, ИБС и атеросклерозом, адгезировавшие к поверхности необлученной (а) и облученной в ПТР (б) металлических пластин. Условия исследования обозначены в подписи под рис. 3

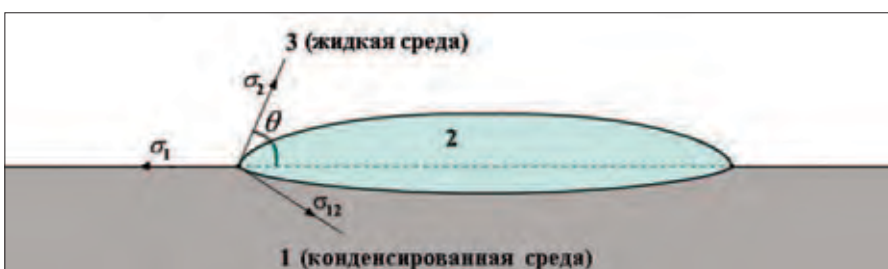


Рис. 5. Феноменологическая модель физических явлений на границе раздела трех фаз, одной из которых является адгезировавшая клетка (2)

если этому не мешают другие взаимодействия. Адгезия иммунокомпетентных клеток к твердой поверхности является не чем иным, как частным случаем фагоцитоза, когда предпринимается попытка захвата клеткой объекта, в данном случае поверхности (с участием биологических механизмов), и происходит поэтому с изменениями межфазной свободной энергии соответствующих систем (рис. 5), подчиняясь, следовательно, тем же закономерностям, как и в случае фагоцитоза.

Одна из важнейших характеристик системы веществ, имеющих общую поверхность раздела, – коэффициент поверхностного натяжения

$$\sigma_{12} = \Delta G_{12} / \Delta S, \quad (2)$$

так как он отражает энергетическое состояние этой поверхности, а следовательно, и ее физико-химические свойства. Еще одной важной характеристикой подобных систем является работа, необходимая для

разделения поверхности раздела веществ единичной площади на две поверхности раздела (в нашем случае типа «твердое вещество /подложка/ – жидкость /клетка, которая на 90% жидкость/ или жидкость /клетка/ жидкость /культуральная среда/»), то есть работа адгезии

$$W_{12} = \sigma_1 + \sigma_2 - \sigma_{12} \quad (3)$$

Энергетической характеристикой любой поверхности, в том числе и клеточной, может служить также краевой (контактный) угол смачивания  $\Theta$  (рис. 5). С его помощью можно оценивать константы равновесия таких физических процессов, как фагоцитоз и клеточная адгезия. При наличии жесткого условия  $\sigma_2 \ll \sigma_1$

$$\sigma_{12} \approx \sigma_1 - \sigma_2 \cos \Theta, \quad (4)$$

$$W_{12} \approx \sigma_2 \cdot (1 + \cos \Theta). \quad (5)$$

Этот случай как раз и соответствует границе раздела фаз «твердое вещество – жидкость». Учитывая тот факт, что эти величины соотносятся с энергиями молекулярного взаимодействия, следует признать, что значения краевого угла смачивания  $\Theta$  действительно позволяют судить об энергетическом состоянии границы раздела веществ 1 и 2 и могут быть, в свою очередь, соотнесены с биологическими эффектами [15].

Таким образом, адгезировавшие на энергорассеивающую поверхность образотанных в ПТР металлов иммуниты и клетки, участвующие в воспалении, способны улавливать рассеиваемую энергию и вовлекать ее в биологические процессы. Следовательно, применение подобных материалов в медицинской практике обеспечивает контактирующим с ними тканям и клеткам термодинамическое и/или кинетическое преимущество в адгезии, то есть биосовместимости, по сравнению с обычными материалами, что, надо полагать, повысит клиническую эффективность соответствующих процедур. Обнаруженный феномен, безусловно, требует более глубокого теоретического осмысления, тем более что возникающие вопросы выходят далеко за рамки настоящей работы и представляют самостоятельную проблему. ■

Статья поступила в редакцию 14.05.2012 г.

## Литература

- Gorchakov A.M., Tereshko I.V., Gorchakova F., Abidzina V.V., Elkin I.E. The influence of low-energy ion irradiation in glow-discharge plasma on biological objects // Proceedings of the 14th International Conference on Surface Modification of Materials by Ion Beams. 4-9 Sept., 2005. Kusadasi, Turkey. P. 287.
- Редько В., Горчаков А., Горчакова Ф., Терешко В., Толстая Е., Терешко И. Демографические проблемы и инженерно-медицинские инновации // Наука и инновации. 2009, №1(81). С. 27–32.
- Park J.B., Lakes R.S. Biomaterials: an introduction. – New York, 1992.
- Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. – New York, 1996.
- V. Abidzina, I. Deliloglu-Gurhan, F. Ozdal-Kurt, B.H. Sen, I. Tereshko, I. Elkin, S. Budak, C. Muntele, D. Ila. Cell adhesion study of the titanium alloys exposed to glow discharge // Nucl. Instr. and Meth. B. 2007, 261. P. 624–626.
- Mandl S., Rauschenbach B. Improving the biocompatibility of medical implants with plasma immersion ion implantation // Surf. Coat. Technol. 2002, 156 (1-3). P. 276–283.
- M.A. Lopez-Heredia, G. Legeay, C. Gaillard, P. Layrolle. Radio frequency plasma treatments on titanium for enhancement of bioactivity // Acta biomater. 2008, 4. P. 1953–1962.
- Новик Г., Сидоренко А., Рахуба Д., Гордиенко А., Вегера И. Биосовместимость титановых сплавов медицинского назначения // Наука и инновации. 2009, №2 (72). С. 23–27.
- S.D. Rogers, L.P. Bignold. Which method for the assessment of spreading of polymorphonuclear leukocytes? // J. Immunol. Meth. 1990, 135. P. 281–284.
- Tereshko I.V., Abidzina V.V., Elkin I.E., Tereshko A.M., Glushchenko V.V., Stoye S. Formation of nanostructures in metals by low-energy ion irradiation // Surf. Coat. Technol. 2007, 201 (19–20). P. 8552–8556.
- Tereshko I., Abidzina V., Tereshko A., Elkin I. Nanostructural evolution of steel and titanium alloys exposed to glow-discharge plasma // Nucl. Instr. and Meth. B. 2007, 261 (1-2). P. 678–681.
- Кузнецов Г.Д. Влияние ионной бомбардировки на структурные и фазовые превращения при химико-термической обработке в тлеющем разряде // Металловедение и термическая обработка металлов. 1981, №11. С. 21–27.
- Олемский А.И., Петрунин В.А. Перестройка конденсированного состояния атомов в условиях интенсивного воздействия // Изв. вузов. Физика. 1987, №1. С. 82–121.
- Земсков В.И., Субботин С.М. Молекулярные механизмы влияния адгезии на активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток // Иммунология. 1990, №2. С. 9–12.
- Матюхин С.И., Фроленков К.Ю. Измерение краевого угла смачивания как метод исследования адгезионных свойств поверхности и энергетического состояния молекул на границе раздела двух фаз // Конденсированные среды и межфазные границы. 2003. Т. 5. №2. С. 216–220.

### Ирина Терешко,

доцент кафедры физики  
Белорусско-Российского университета,  
кандидат физико-математических наук

### Анатолий Горчаков,

научный консультант  
ЧУПП «МИСТЭМ»,  
кандидат биологических наук

### Ольга Обидина,

ассистент кафедры  
«Электропривод и АПУ»  
Белорусско-Российского университета

### Елена Толстая,

доцент кафедры экологической медицины  
и радиобиологии Международного государственного  
экологического университета им. А.Д. Сахарова,  
кандидат медицинских наук

### Валерий Терешко,

лектор кафедры вычислительной техники  
Университета Западной Шотландии,  
кандидат физико-математических наук

### Всеволод Редько,

профессор кафедры  
«Физические методы контроля»  
Белорусско-Российского университета,  
член-корреспондент

## Summary

The complex analysis of physical and biological surface properties of the metals and alloys used in medicine has been conducted after their irradiation by glow-discharge plasma (GDP) in various conditions. Rutherford backscattering spectrometry, scanning electron microscopy and fluorescent microscopy were applied to study changes that had taken place after abovementioned samples irradiation. The samples of titanium and stainless steel which had been irradiated by GDP have changed their physical properties, that increase their biocompatibility in particular with immunocompetent cells. Thus we can assert that that the period of GDP irradiation causes more significant physical and chemical modification of the surfaces of samples than the intensity of GTP energy. The applications of such materials in medicine may be more effective than using the traditional materials.

Key words: glow-discharge plasma, metals and alloys, energy dissipation, surfaces phenomenon, biocompatibility, immunocompetent cells.