

На правах рукописи



Баикин Александр Сергеевич

**РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИОННОГО БИМЕДИЦИНСКОГО
МАТЕРИАЛА «НАНОСТРУКТУРНЫЙ НИКЕЛИД ТИТАНА –
БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ ПОЛИМЕР»**

05.16.06 - Порошковая металлургия и композиционные материалы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

Научный руководитель: **Колмаков Алексей Георгиевич**
Чл.-корр. РАН, доктор технических наук, Заведующий лабораторией, заместитель директора ИМЕТ РАН

Официальные оппоненты: **Левашов Евгений Александрович**
доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой Порошковой металлургии и функциональных покрытий, НИТУ «МИСиС»

Гвоздев Александр Евгеньевич
доктор технических наук, профессор, профессор кафедры технологии и сервиса ФГБОУ ВО «ТГПУ им. Л.Н. Толстого»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт структурной макрокинетики и проблем материаловедения им. А.Г. Мержанова Российской академии наук

Защита состоится 18 сентября 2019 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 002.060.02, созданного на базе ФГБУН Института металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН) по адресу: 119334, г. Москва, Ленинский пр., 49.

Автореферат диссертации и объявление о защите размещены на официальном сайте ИМЕТ РАН по адресу: <http://www.imet.ac.ru> . С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИМЕТ РАН.

Отзывы на автореферат диссертации (в двух экземплярах, заверенных печатью) просьба отправлять по адресу: 119334, г. Москва, Ленинский пр., 49, Диссертационный совет Д 002.060.02. Копии отзывов в электронном виде направлять по e-mail: kalash.ds@mail.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор технических наук



Калашников И.Е.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Титановые сплавы получили широкую область применения в различных отраслях промышленности. В частности, никелид титана, благодаря высоким механическим свойствам, эффекту памяти формы, сверхэластичности, соблюдению закона запаздывания, занял существенную нишу как материал для производства медицинских изделий для эндоваскулярных операций (стентов, КАВА-фильтров и пр.). Дальнейшее улучшение эксплуатационных характеристик данных медицинских изделий возможно за счет создания наноструктуры никелида титана, определения оптимального режима термической обработки и изменения топографии поверхности с целью повышения статических и усталостных свойств в сравнении с применяемым на данный момент никелидом титана.

Другим перспективным направлением является создание на основе полимерных биodeградируемых материалов систем контролируемой доставки лекарственных форм. Системы контролируемой доставки лекарственных форм могут использоваться для покрытия имплантатов (стентов и КАВА-фильтров и пр.), и за счет локального высвобождения лекарственных препаратов позволяют решить проблемы, возникающие при иных способах доставки, а также улучшить эффективность терапии в целом. Применение биodeградируемых полимерных покрытий с возможностью контролируемого высвобождения лекарственного препарата способно снизить или полностью устранить ряд послеоперационных осложнений в зоне имплантации: образование повторного сужения-рестеноза, возникновение воспалительной реакции, тромбоза и др. Эти осложнения приводят к повторному хирургическому вмешательству и замене имплантата, что опасно для пациента.

Перспективным решением является создание композиционного материала «металл – биodeградируемый полимер». Актуальность такого подхода подтверждается ведущими зарубежными компаниями (Johnson & Johnson, Boston Scientific, Medtronic Inc., Resolute, Biomatrix и др.), разрабатывающими стенты из композиционных материалов на основе кобальт-хромовых сплавов и стали 316L с биodeградируемыми покрытиями, содержащими лекарственные средства.

Создание композиционного материала на основе наноструктурного никелида титана с полимерным биodeградируемым покрытием с введённым лекарственным средством обеспечит существенное улучшение уровня эксплуатационных свойств конечных изделий и является актуальным.

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках плановой тематики ИМЕТ РАН по теме 5.2., программ Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», П5 и П8, программы ОХНМ-02, программы ФЦП (Соглашение № 14.604.21.0196), программы ФЦП (Госконтракт № 14.512.11.0101), грантов РФФИ 13-03-12218 офи_м и 14-08-31772 мол_а.

Выражаю благодарность за помощь в проведении работы моему научному консультанту к.т.н. Севостьянову М.А.

Целью работы является разработка композиционного биомедицинского материала «наноструктурный никелид титана – биodeградируемый полимер»

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Провести изучение влияния термической обработки на механические свойства наноструктурного никелида титана;
2. Исследовать влияние обработки поверхности на механические свойства наноструктурного никелида титана;
3. Выбрать материал для полимерного биodeградируемого покрытия и разработать технологию его нанесения на наноструктурный никелид титана с определением оптимальных технологических параметров
4. Разработать технологию введения в полимерное биodeградируемое покрытие лекарственных средств и исследовать их влияние на свойства покрытия.
5. Провести исследования физико-химических и биологических свойств композиционного материала для медицинских изделий типа «стент» на основе наноструктурного никелида титана с полимерным покрытием, обладающим возможностью локальной доставки лекарственного средства.

Научная новизна.

1. Создан ряд новых композиционных материалов биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана с биodeградируемыми покрытиями толщиной 3-150 мкм из хитозана и из полилактида, содержащими лекарственные препараты линкомицин, цефотаксим или гентамицин. Композиционные материалы обладают высокой адгезионной связью между компонентами, обеспечивают возможность контролируемой локальной доставки лекарственного препарата от 1 до 100 дней и сохраняют требуемые механические свойства материала основы.

2. Разработана технология получения основы для композиционного материала – проволоки 280 мкм из наноструктурного никелида титана, включающая комбинации многократного обжата волочением, контролируемую многоступенчатую термическую обработку и изменение топографической структуры поверхности. Полученная проволока обладает повышенными механическими характеристиками (предел пропорциональности $\sigma_{\text{пц}} = 674$ МПа, условный предел текучести $\sigma_{0,2} = 742$ МПа, предел прочности $\sigma_{\text{в}} = 1885$ МПа) по сравнению с проволокой из микроструктурного никелида титана.

3. Разработаны биodeградируемые полимерные покрытия из хитозана и полилактида, содержащие лекарственные препараты линкомицин, цефотаксим или гентамицин, а также новые варианты технологий их формирования на наноструктурном никелиде титана и введения в покрытия лекарственных препаратов (получен патент Российской Федерации).

4. Проведены исследования по влиянию растворяющего агента на свойства получаемых хитозановых пленок. Показано отсутствие влияния исходных кислот на образование структуры пленок. При этом они существенно меняют механические характери-

стики получаемых полимерных пленок. Наиболее благоприятное соотношение характеристик прочности и пластичности ($\sigma_b = 2,7$ МПа, $\delta = 92$ %) достигается при применении соляной кислоты, что обеспечивает более широкий спектр использования материалов медицинского назначения с покрытием на основе хитозана.

5. Исследовано влияние введения лекарственных препаратов на свойства полимерного хитозанового слоя. Микроструктура пленок меняется в зависимости от концентрации введенного в них лекарственного препарата. Рациональной концентрацией лекарства является 3,6 %, при которой достигается самая плотная и равномерная структура. Испытания механических свойств материалов показали, что введение лекарственного средства понижает прочностные характеристики (предел прочности пленок без антибиотиков выше в 1,5-2 раза), однако их уровень подходит для получения композиционного материала. Лучшими механическими свойствами обладают пленки с введенным лекарственным средством на основе уксусной кислоты (предел прочности 2,1 МПа при относительном удлинении при разрыве 88 %). При этом пленки на основе других кислот по параметрам так же подходят для дальнейшего создания композиционного материала.

Практическая ценность.

Разработана комплексная технология получения композиционного материала и медицинских изделий из него в виде стентов. Технология включает механическую обработку поверхности, стабилизирующую термическую обработку и технологию формирования поверхностного полимерного биodeградируемого покрытия с введенным лекарственным препаратом. Диаметр проволок для стентов, используемых при восстановлении пищеводного тракта, составляет 300-280 мкм, а при использовании в хирургии сердечных сосудов (коронарных), а также в лечении заболеваний периферических артерий, вен, мочеточников и др. - 150 мкм.

Определены оптимальные параметры финишной термической обработки проволоки из наноструктурного никелида титана (отжиг при 450 оС, 15 мин), при которых наблюдается одновременное увеличение: $\sigma_{\text{тц}}$ - на 50,4 %, $\sigma_{0,2}$ - на 46,4 %, σ_b - на 26,9%, площадки фазовой текучести (переход аустенита в мартенсит деформации) - на 53%, относительного удлинения при разрыве δ на 27%. При этом предел выносливости после отжига увеличивается до 400 МПа.

Показано, что направленное изменение топографической структуры поверхности наноструктурного никелида титана за счет механической обработки позволяет одновременно улучшить прочностные и пластические характеристики. При снижении размера дефектов $\sigma_{0,2}$, предел фазовой текучести (на площадке превращения) $\sigma_{\text{фт}}$ и σ_b увеличиваются на соответственно 19; 25 и 14 %, а относительное сужение ψ увеличивается на 11 %. Критическая величина относительной глубины максимальных поверхностных микродефек-

тов R/d (R - глубина дефекта, d – диаметр проволоки), после которой дальнейшее уменьшение величины дефектов за счет дополнительной обработки поверхности уже не вызывает заметного улучшения механических свойств составляет около 0,007.

Разработанные покрытия способны выполнять функции системы адресной доставки лекарственных препаратов. Выявленные особенности кинетики выхода лекарственных препаратов (линкомицин, цефотоксим, гентамицин) из полимерных покрытий на основе полилактида и хитозана показали, что варьирование технологическими параметрами получения покрытий и условиями экстракции позволяет эффективно управлять динамикой высвобождения лекарственных средств, что обеспечивает возможность создания композиционного материала для персонализированной медицины с различным заданным контролируемым выходом лекарственного препарата.

Разработанные новые композиционные материалы использованы для изготовления усовершенствованных медицинских устройств типа стент, которые в настоящее время проходят стандартные методы опробования при эндоваскулярных операциях в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Ряд технологических разработок внедрен на предприятии ООО «ПущИнноТех». Получен патент Российской Федерации 2585576 от 11.12.2014 г. «Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия с контролируемым выходом лекарственного средства для малоинвазивной хирургии».

Достоверность научных положений, результатов и выводов подтверждается хорошей повторяемостью экспериментальных результатов, применением современных методов исследования структуры и свойств материалов, систематическим характером проведенных исследований в рамках академических научных школ, а также согласованностью полученных результатов с литературными данными.

Личный вклад автора Автор принимал участие в постановке задач, проведении экспериментов и анализе результатов. Экспериментальные данные получены лично автором либо с его непосредственным участием. Автор принимал участие в написании статей и в докладах на конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных семинарах и конференциях:

1. VI-ой Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» (Москва, Россия, 17-19 апреля 2012 г.);
2. Международной научно-технической конференции «Нанотехнологии функциональных материалов (НФМ'12)» (Санкт-Петербург, Россия; 27-29 июня 2012 г.);
3. IX Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия; 23-26 октября 2012г.);
4. Всероссийском совещании «Биоматериалы в медицине» (Москва, Россия; 6 декабря 2013 г.);

5. X Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия; 22-25 октября 2013 г.);
6. VII-ой Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» ПРОСТ 2014 (Москва, Россия; 22-24 апреля 2014 г.);
7. Международных научных чтениях им. чл.-корр. АН СССР И.А. Одингга «Механические свойства современных конструкционных материалов» (Москва, Россия; 4-5 сентября 2014 г.);
8. V Международной конференции с элементами научной школы для молодежи «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества» (Суздаль, Россия; 06-10 октября 2014 г.);
9. XI Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Москва, Россия; 16-19 декабря 2014 г.);
10. XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Київ, Україна, 21 квітня 2015 р);
11. Международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология» (Поликомтриб-2015) (Гомель, Беларусь, 23 - 26 июня 2015 г.);
12. VI международной конференции "Деформация и разрушение материалов и наноматериалов" (Москва, Россия, 2015);
13. XII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Москва, Россия; 13-16 октября 2015 г.);
14. Международном научном форуме «Дни науки. Санкт-Петербург 2015. Новые материалы» (г. Санкт-Петербург, Россия, 20-22 октября 2015г.);
15. Региональной конференции –научной школе молодых ученых для научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений «Инновационно-технологическое сотрудничество в области химии для развития Северо-Западного Региона России»– «INNO-TECH 2015» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2014);
16. Второй Всероссийской молодежной научно-технической конференции с международным участием "ИННОВАЦИИ В МАТЕРИАЛОВЕДЕНИИ" (Москва, Россия, 2015);
17. XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, Россия, 26–30 сентября 2016 г.);
18. Втором междисциплинарном молодежном научном форуме с международным участием «Новые материалы» (г. Сочи, Россия, 1-4 июня 2016 г.);
19. VIII-й Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» ПРОСТ 2016 (Москва, Россия; 19-21 апреля 2016 г.);
20. XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (РФ, г. Екатеринбург, 26–30 сентября 2016 г.);

21. VI Международной конференции с элементами научной школы для молодежи "Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества" (Россия, Суздаль, 3-7 октября 2016 г.);
22. XII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, 18-21 октября 2016 г.);
23. V Международной научной конференции «Наноструктурные материалы-2016: Беларусь-Россия-Украина (НАНО-2016)» (Беларусь, Минск, 25-28 октября 2016 г.);
24. IX Международной научной конференции: «Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах» (Беларусь, Минск, 6-9 сентября 2016 г.);
25. V Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и производства» (Россия, г. Кемерово, 28 февраля 2017 г.);
26. VI Международной научной конференции для молодых ученых «Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы" (Россия, Саратов, 15-16 мая 2017 г.);
27. 15th World Medical Nanotechnology Congress & Expo (October 18-19 of 2017 Osaka, Japan);
28. VII-ой Международной конференции "Деформация и разрушение материалов и наноматериалов" (Москва, Россия; ноября 2017 г.);
29. XIV Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, октября 2017 г.);
30. Третьем междисциплинарном молодежном научном форуме с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.);
31. Всероссийском совещании «БИОМАТЕРИАЛЫ В МЕДИЦИНЕ» (Россия, Москва, 18 декабря 2017 года).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, в том числе 1 монография, 6 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 статьи в иностранных журналах, индексируемых в SCOPUS и WOS, и 3 переводные статьи в журналах, индексируемых в SCOPUS и WOS. Общий объем работ по теме диссертации составляет 16,63 печатных листов (авторский вклад 75 %). Содержание диссертации достаточно полно отражено в опубликованных работах.

Объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка литературы и наиболее важных публикаций по теме диссертации. Работа изложена на 142 страницах, содержит 71 рисунок, 9 таблиц. Список литературы включает 168 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и решаемые в работе задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, описана структура диссертации.

В первой главе дан обзор литературных данных по развитию и модернизации материалов медицинского назначения. Показаны используемые на данный момент сплавы и металлы для изготовления имплантатов различного рода. Из анализа литературных данных сделан вывод, что практически по всем показателям никелид титана превосходит своих конкурентов и подходит для применения, как материал основы при изготовлении медицинских изделий. Поэтому именно он был выбран в качестве основы композиционного материала. Приведены данные, показывающие перспективность создания композиционных материалов с использованием полимерных покрытий. В частности, описаны системы контролируемой доставки лекарственного препарата с возможностью локального воздействия на зону имплантации медицинского изделия. Показано, что хитозан и полилактид являются одними из лучших по показателям нетоксичности, антибактериальности, биосовместимости, обладают хорошими механическими свойствами и при этом их структура позволяет создать систему локальной контролируемой доставки лекарственного агента. На них можно закреплять лекарственные средства, и это обеспечивает выход лекарственного препарата в организм по мере биодеградации полимера. Антибиотики уменьшают риск развития рестеноза. Из-за этого применение гентамицина, цефотаксима и линкомицина для локального применения этих антибиотиков будет целесообразным.

Таким образом, исследование влияния различных видов обработок на свойства никелида титана, изучение особенностей формирования различных поверхностных полимерных слоев на никелиде титана и физико-химических и механических свойств полученных композиционных материалов является перспективным и обоснованным направлением исследований.

Во второй главе описаны материалы и методы исследований.

В качестве основы для создания композиционных биомедицинских материалов был выбран наноструктурный никелид титана. В начале главы подробно описаны технологические стадии получения проволоки диаметром 280 мкм наноструктурного никелида титана. Процесс получения проволоки NiTi основан на комбинации многократного обжата волочением и контролируемой многоступенчатой термической обработкой.

С целью улучшения физико-химических и механических свойств наноструктурного никелида титана проводилась термическая обработка. Исследуемые образцы отжигались в течение 15 минут при следующих температурах: $T_{\text{отжига}}=400^{\circ}\text{C}$, 450°C , 500°C . Для этого использовалась муфельная печь серии LOIP LF, модель 7/13-G2, оснащенная программируемым модулем управления LOIP TR-2 с установленным встроенным программным обеспечением.

С целью исследования влияния топографии поверхности NiTi на его механические свойства осуществлялась механическая обработка путем последовательной шлифовки проволоки вдоль ее оси наждачной бумагой зернистостью от 180 до 1000 grit и конечной обработке пастой Гои до зеркальной поверхности.

Разработаны технологии получения композиционных биомедицинских материалов никелид титана/хитозан с введенным лекарственным препаратом (цефотаксим, линкомицин или гентамицин) и никелид титана/полилактид с введенным лекарственным препаратом (цефотаксим или линкомицин). Создаваемые композиционные материалы получали методом литья раствора. Для нанесения готовили 3 масс. % раствор хитозана в 3 масс. % растворах кислот: соляной, уксусной, фосфорной и глутаминовой. Для введения лекарственных средств, в однородный раствор добавляли порошки антибиотиков широкого спектра действия (гентамицин сульфат, линкомицин гидрохлорид и цефотаксим) в массовом соотношении 0,9%, 1,8%, 3,6 % и 7%. После нанесения покрытие фиксировали раствором 30 масс. % этилового спирта с 70 масс. % аммиачной воды, промывали дистиллированной водой и сушили при 37 °С в течение 24 часов.

Раствор для покрытия на основе полилактида готовили растворением 3 масс. % полимера в хлороформе. В однородный раствор добавляли порошок линкомицин гидрохлорида, цефотаксим и гентамицин сульфат в массовом соотношении 2%, 3% и 4%. Полученный раствор наносился на никелид титана. Далее происходило высушивание при атмосферном давлении и температуре 40°С.

Для изучения биодegradации и кинетики выхода лекарственного средства готовили полимерные пленки по разработанным технологиям. Для исследования использовали дифференциальную спектроскопию (Varyan Cary 100, Австралия).

Биологическую совместимость оценивали на диплоидных дермальных фибробластах человека в смеси питательных сред DMEM/F12 (Биолот, Россия) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Gibco, USA), при 37°С, в условиях 5% содержания CO² в воздухе.

Металлографические исследования структуры образцов проводились на оптическом металлографическом микроскопе Carl Zeiss Axiovert 40 MAT. Документирование изображения проводилось с помощью цифровых камер с дельнейшей их обработкой с помощью специализированного пакета программ AxioVision фирмы Carl Zeiss.

Фрактографические исследования полученных композиционных материалов и волоочных образцов проводили на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) TESCAN VEGA II SBU, снабженном приставкой для энергодисперсионного анализа INCA Energy. По характеру разрушения объемных и поверхностных слоев судили о толщине поверхностного слоя и об адгезии полимерного слоя к материалу основы композиционных материалов.

Статические свойства исследованных образцов длиной 28 мм (100-кратные) определялись на универсальной испытательной машине INSTRON 3382, со скоростью растяжения 2 мм/мин. Усталостные испытания проводились схеме нагружения «изгиб с вращением» на установке для усталостных испытаний тонких проволок, созданной в ИМЕТ РАН, в области многоциклового усталости при числе циклов до разрушения $N=2 \times 10^4 \dots 6 \times 10^6$. Частота вращения образцов составляла: 3000 об/мин.

Рентгеноструктурный анализ проводился на рентгеновском дифрактометре "Ultima IV" фирмы "Ригаку" (Япония).

Третья глава посвящена разработке технологии получения проволоки из наноструктурированного никелида титана, изучению его свойств определению оптимальных параметров термической и механической обработок для улучшения физико-химических и механических характеристик сплава и в дальнейшем композиционного материала.

Данные микроструктурного и рентгеноструктурного анализа показали, что основа исследуемого сплава представлена B2 фазой, а также в материале присутствуют интерметаллиды Ti_2Ni , которые образуются еще при кристаллизации сплава и обладают значительно большей твердостью чем сама матрица. При этом было отмечено, что размеры интерметаллидов Ti_2Ni с увеличением температуры отжига не изменяются и B2 фаза составляет основу материала при всех температурах отжига.

Исследование образцов на ПЭМ показали, что зерна никелида титана напоминают нановолокна, имея размер поперечного сечения в пределах 30-70 нм, а продольного – микрометры. При этом зерна вытянуты вдоль оси проволоки. Присутствуют скопления дислокаций. Можно предположить, что размеры и взаимное расположение зерен, как и дислокационные скопления, явились результатом деформации в процессе получения образцов (ротационной ковкой и волочением).

Данные механических испытаний образцов в исходном состоянии и после отжига при температурах от 400 до 500 °С в течение 15 мин показаны на рис.1.

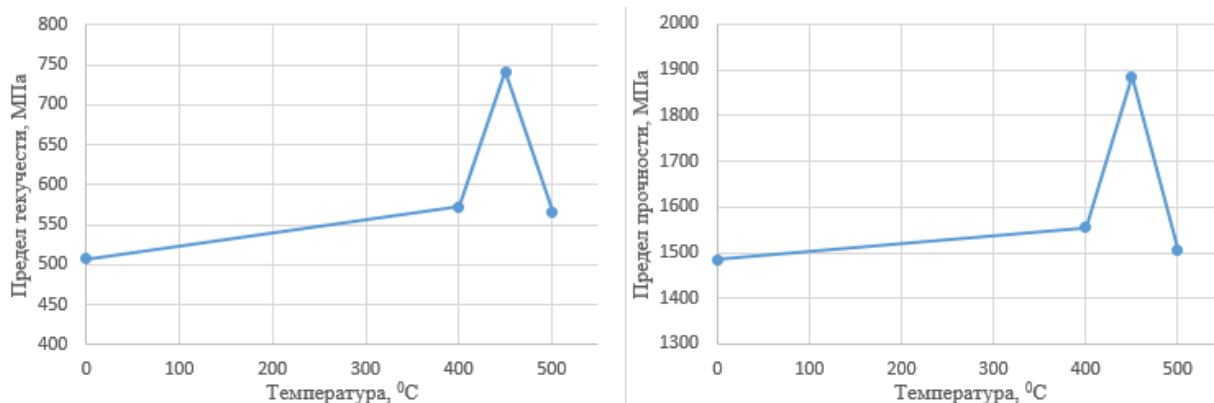


Рисунок 1. Результаты механических испытаний образцов после различных видов термической обработки

Можно сделать вывод о том, что оптимальным комплексом механических свойств обладает образец никелида титана, отожженный при $T=450$ °С после выдержки 15 мин. Из этого следует, что образцы после термической обработки при $T=450$ °С после выдержки 15 мин по отношению к образцам в исходном состоянии улучшили свои прочностные характеристики ($\sigma_{\text{пл}}$ на 51 %, $\sigma_{0,2}$ на 46 %, σ_B на 27 %), площадка текучести (переход аустенита в мартенсит) увеличилась на 53%, а относительное удлинение (δ) на 27%.

На рисунке 2 показаны результаты усталостных испытаний образцов в исходном состоянии и после различных видов термической обработки наноструктурного никелида титана.

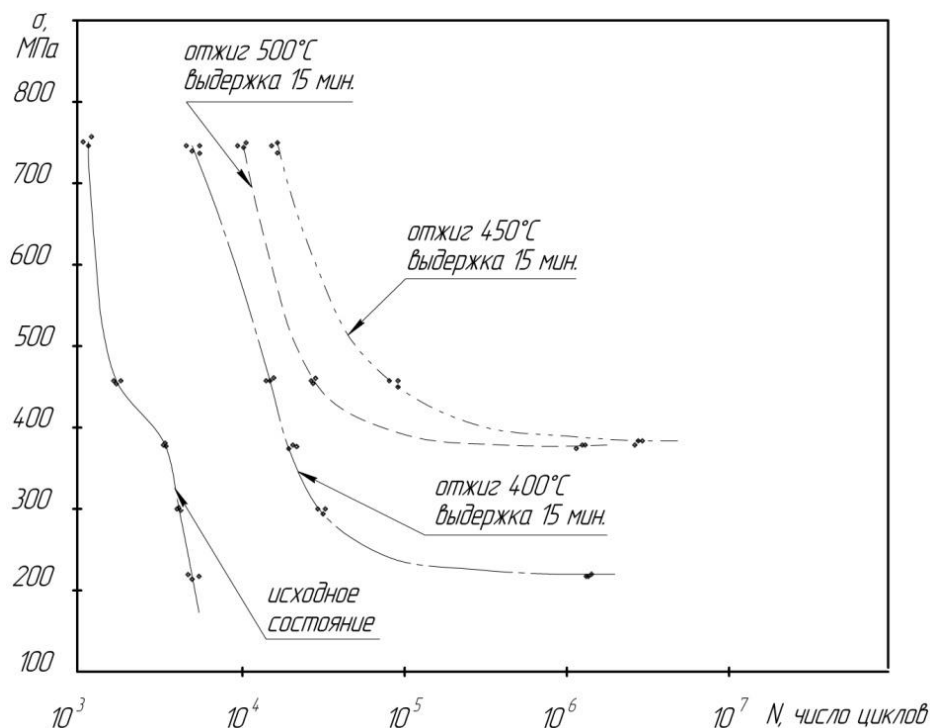


Рисунок 2. Усталостная кривая напряжение – число циклов вращения

Из кривых усталости (рис. 2) видно, что образцы в исходном состоянии разрушаются прежде, чем достигнут предела выносливости, а при проведении различных видов термической обработки их свойства значительно увеличиваются. После проведения отжига при $T_{отж}=400\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдержки 15 мин появляется предел усталости $\sigma_{-1} = 220\text{ МПа}$, при увеличении температуры отжига до $T_{отж}= 450\text{ }^{\circ}\text{C}$ σ_{-1} увеличивается почти в 2 раза до 400 МПа, но при дальнейшем увеличении температуры отжига до $T_{отж}=500\text{ }^{\circ}\text{C}$ происходит незначительное снижение σ_{-1} до 380 МПа. Таким образом, лучшими усталостными свойствами обладают образцы после термической обработки ($T_{отж}= 450\text{ }^{\circ}\text{C}$, выдержка=15 мин), у которых $\sigma_{-1} = 400\text{ МПа}$.

С улучшением качества поверхности прочностные характеристики увеличиваются ($\sigma_{0,2}$, $\sigma_{фг}$, $\sigma_{в}$) на 19; 25 и 14 % соответственно, а относительное сужение ψ - на 11 %. Критическая величина относительной глубины максимальных поверхностных микродефектов R/d , после которой дальнейшее уменьшение величины дефектов уже не вызывает заметного улучшения механических свойств составляет около 0,007 (Рис. 3).

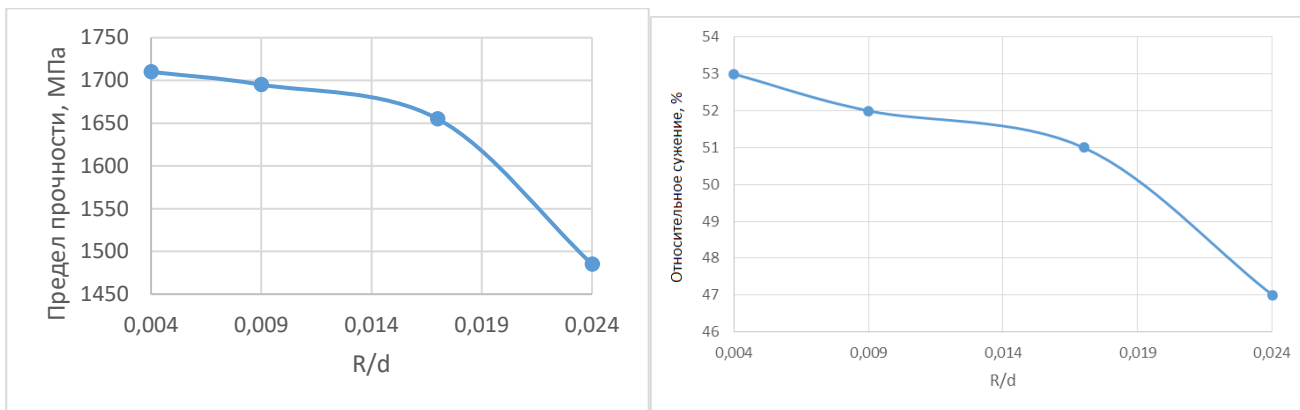


Рисунок 3. Зависимости статических свойства проволоки из наноструктурного TiNi от качества поверхности.

На рис. 4 представлены данные, полученные после фрактографических исследований образцов из никелида титана после их испытаний на растяжение.

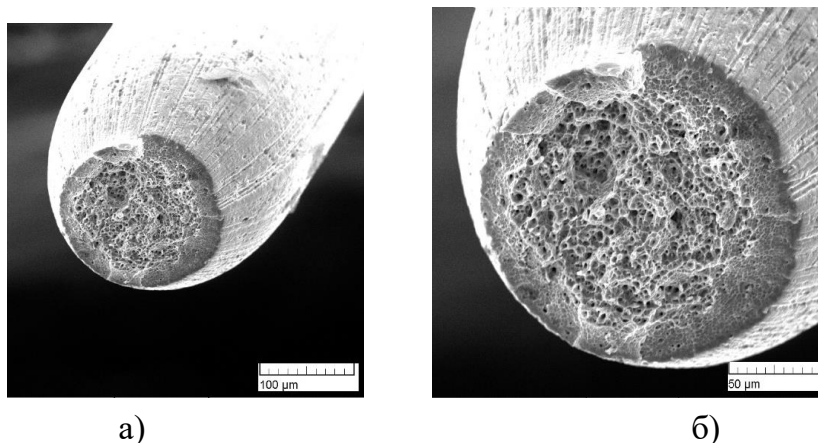


Рисунок 4. Общий вид проволоки

Исследуемые образцы разрушались с образованием шейки. Поверхность разрушения была ориентирована практически перпендикулярно оси растяжения, и она представляет собой совокупность разновеликих самоподобных пор («чашек») вязкого излома. Зарождение магистральной трещины в проволочных образцах при растяжении происходит на поверхности, а затем распространяется к внутренним слоям образцов. Термическая обработка практически не оказывает влияние на характер разрушения.

Общий вид типичных *усталостных* изломов для исследуемых образцов (на примере образцов после термической обработки при 450 °С) представлен на рисунке 5. Характер разрушения для образцов с разной термической обработки в целом одинаковый.

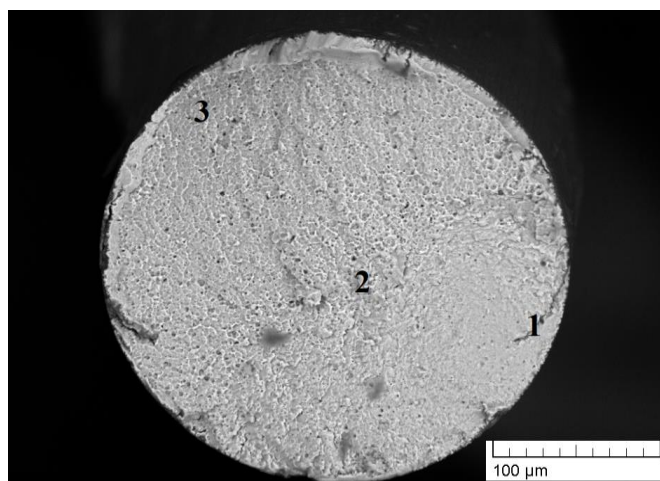


Рисунок 5. Общий вид усталостного излома: 1 – зона зарождения микротрещины; 2 – переход от зоны усталостного разрушения в зону статического долома; 3 – зона статического долома

Четвертая глава посвящена разработке технологии получения композиционного материала биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана и покрытия из хитозана с введенным лекарственным агентом и исследованию его свойств.

В качестве исходных кислот для получения хитозанового покрытия были выбраны фосфорная, соляная, глутаминовая, уксусная кислоты. Для выбора оптимального растворяющего агента проводили исследование микроструктуры и механических свойств полимерных пленок. По микрофотографиям (рис. б) видно, что пленки на основе 3 масс.% глутаминовой кислоты имеют плотную, равномерную, однородную структуру, без видимых включений и кристаллов. Хитозан полностью растворяется в растворе кислоты, равномерно распределяясь по всему объему. Пленки, полученные на основе других кислот (фосфорной, соляной и уксусной) не отличаются по своей структуре. Можно сделать вывод, что исходные кислоты (фосфорная, соляная, глутаминовая, уксусная) не оказывают существенного влияния на образование структуры пленок.

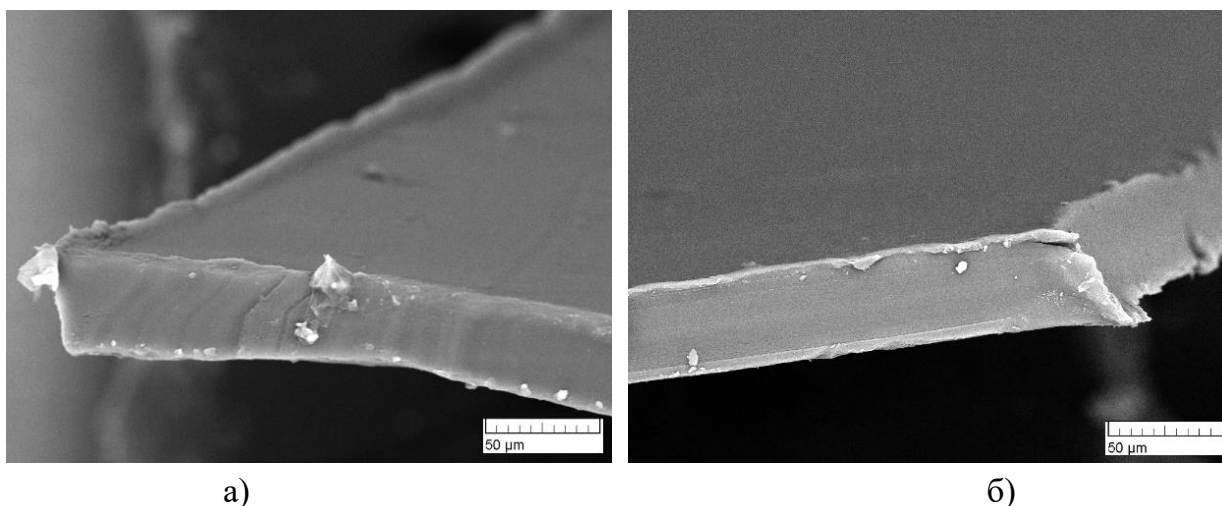


Рисунок б - Микроструктура пленок: а, б – хитозан с глутаминовой кислотой

Предел прочности полимерных пленок меняется в зависимости от кислоты, на основе которой они были приготовлены. Существенное влияние на предел прочности оказывает только уксусная кислота, увеличивая значение предела прочности в 2,5-3 раза по сравнению с остальными кислотами. Максимальный предел прочности для хитозановых пленок с уксусной кислотой составляет 6,1 МПа. Предел прочности пленок на основе соляной, глутаминовой и фосфорной кислоты не сильно различаются и находятся в диапазоне 1,6-2,7 МПа.

Деформация материалов крайне важное свойство для материалов медицинского назначения типа стент, так как при помещении в организм стент подвергается существенному деформированию. Максимальное значение $\delta = 92\%$ имеют пленки на основе соляной кислоты. Для хитозановых пленок с уксусной кислотой получаются максимальные значения $\sigma_b = 6,1$ МПа, а $\delta = 67\%$. Наиболее оптимальное соотношение предела прочности/ относительного удлинения при разрыве у пленок на основе глутаминовой и соляной кислоты. Для пленок с глутаминовой кислотой $\sigma_b = 1,6$ МПа и $\delta = 81\%$, а с соляной кислотой - при $\sigma_b = 2,7$ МПа, $\delta = 92\%$. Такое сочетание значения предела прочности и относительного удлинения при разрыве, дает возможность более широкого спектра использования материалов медицинского назначения с покрытием на основе хитозана.

Была исследована микроструктура хитозановых пленок на основе глутаминовой и фосфорной кислот с введенными в них лекарственным средством линкомицином.

На рис. 7 видно, что микроструктура пленок меняется в зависимости от концентрации введенного в них лекарственного препарата (линкомицина). Так, при концентрациях линкомицина 0,9 масс.% и 1,8 масс.% в пленках на основе глутаминовой и фосфорной кислот структура не равномерна, поверхностный слой рыхлый, с видимыми дефектами. При концентрации линкомицина 7 масс.%, в случае пленок на основе глутаминовой кислоты, структура пленок становится слоистой. Самую плотную, равномерную структуру, как показано, имеют хитозановые пленки на основе глутаминовой и фосфорной кислот с введением линкомицина с концентрацией 3,6 масс.%. Пленки на основе фосфорной кислоты с введением линкомицина 7 % так же имеют плотную, однородную, не слоистую структуру.

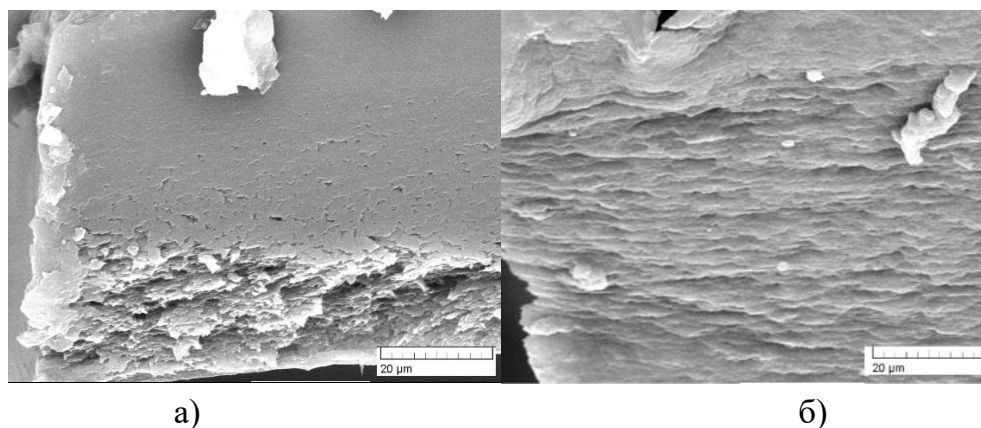


Рисунок 7 - Микроструктура пленок: а – хитозан на основе глутаминовой кислоты с 0,9 % линкомицина, б – хитозан на основе глутаминовой кислоты с 7 % линкомицина

Предел прочности пленок при введении лекарственного препарата снижается до 66 %, вне зависимости от того, на какой кислоте были приготовлены пленок. Максимальным $\sigma_b = 2,1$ МПа обладают так же пленки на основе уксусной кислоты с 3,6 масс.% линкомицина. Предел прочности пленок на основе глутаминовой, фосфорной и соляной кислот составляет 1,1; 1,2 и 1,9 МПа соответственно.

Значение σ_b пленок при изменении концентрации линкомицина (0,9 %; 1,8 %; 3,6 % и 7 %) практически не меняется. Так σ_b пленок на основе фосфорной кислоты находится в пределах от 1 до 1,5 МПа (максимальное значение достигается при 1,8 % линкомицина).

Влияние введения антибиотиков на деформацию пленок различно. Для пленок на основе глутаминовой и соляной кислот происходит снижение деформации: при концентрации линкомицина 3,6 % относительное удлинение при разрыве уменьшается и составляет 71 % и 69 % соответственно. Пленки, приготовленные на основе уксусной кислоты, при концентрации линкомицина 3,6 % достигают максимального значения относительного удлинения при разрыве 88 %, а на основе фосфорной – 69 %.

Повышение концентрации лекарства до 3,6 % ведет к росту деформации пленок. Дальнейшее повышение приводит к резкому падению деформации. Так для пленок на основе фосфорной кислоты при 0,9 масс.% линкомицина δ составляет 61 %, при 1,8 % - 68 %, при 3,6 – 69%, а уже при 7 % - 40 %.

Из полученных данных, можно сделать вывод, что оптимальной концентрацией лекарства является 3,6 масс.%. Лучшими механическими свойствами обладают пленки с введенным лекарственным средством на основе уксусной кислоты ($\sigma_b = 2,1$ МПа, $\delta = 88$ %). При этом пленки на основе других кислот по параметрам так же подходят для дальнейшего создания композиционного материала.

На рисунке 8 показана структура поверхности композиционных материалов. Для композиционных материалов с хитозаном на основе различных кислот она одинакова и представляет собой гладкую поверхность.

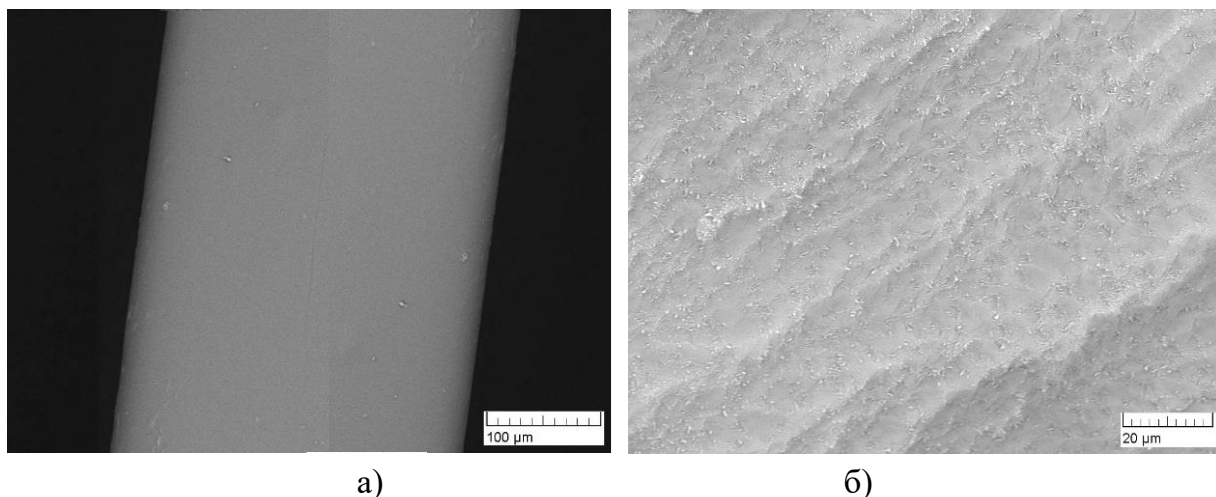


Рисунок 8 -Микроструктура поверхности: а - композиционного материала «TiNi -хитозан», б - композиционного материала «TiNi -хитозан – линкомицин»

Хитозан, приготовленный из водных растворов различных кислот имеет доменную структуру (рис. 9). Размеры доменной структуры от 1 до 5 нм.

Таким образом, мы можем утверждать, что матрица хитозана достаточно однородна по структуре.

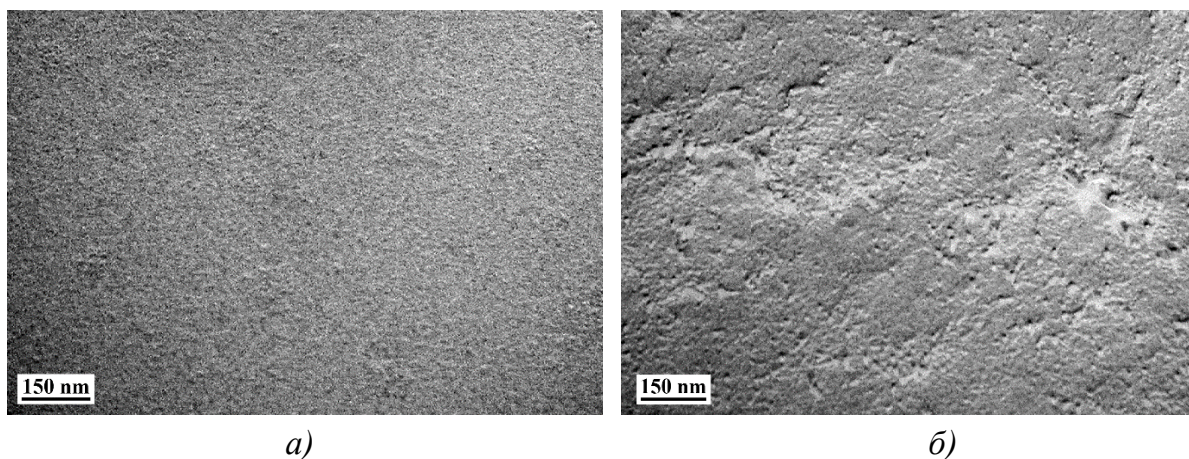


Рисунок 9 - Микроструктура поверхности: а - композиционного материала «TiNi – хитозан», б - композиционного материала «TiNi -хитозан – цефотаксим»

Исследования механических свойств показали, что покрытие не оказывает влияние на механические свойства композиционных материалов.

Условный предел текучести на образцах достигает 700 МПа, $\sigma_B = 1800$ МПа и $\delta = 17$ %. При этом можно сказать, что материал разрушался вместе с покрытием и это свидетельствует о хорошей адгезии покрытия к проволоке из никелида титана.

Толщина поверхностного полимерного слоя составляет от 4 до 70 мкм в зависимости от состава композиционного материала. В данном случае толщина поверхностного слоя 25-30 мкм (рис.10). На изломах заметно отсутствие переходного слоя между основной и поверхностным слоем.

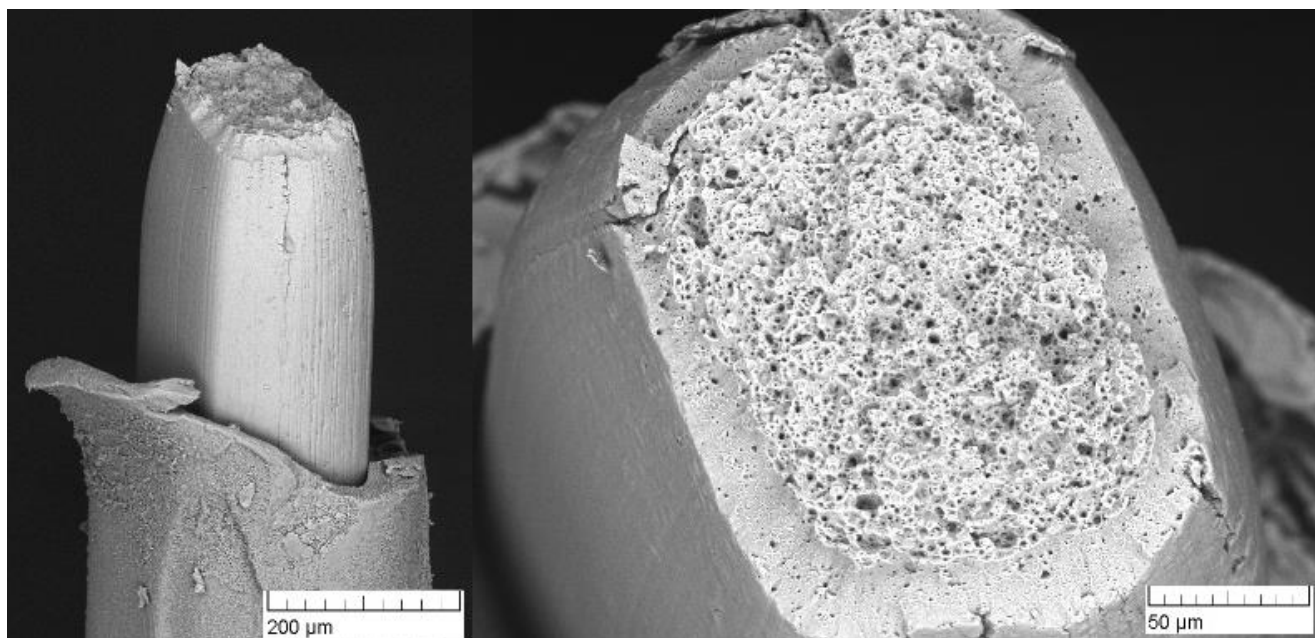


Рисунок 10 - Композиционный материал «TiNi – Хитозан-Линкомицин»

Исследование кинетики выхода лекарственного показало, что с увеличением pH экстракция происходит более трудно. Причем если выход линкомицина из пленок, созданных на основе хитозана и соляной кислоты почти не зависит от pH, то динамика выхода линкомицина из пленок, созданных на основе хитозана и глутаминовой кислоты различается при pH 5,8 и 9,0 почти в 5 раз. В других случаях динамика выхода антибиотиков из пленок зависит от pH не более чем в 50-90 масс.%. Эффективность высвобождения антибиотиков из хитозановых пленок убывает в ряду: цифотаксим ← гентамицин ← линкомицин.

Исследовано влияние растворителя (соляная, уксусная, ортофосфорная и глутаминовая кислоты) хитозана, используемого при изготовлении пленок, на динамику высвобождения антибиотиков из этих пленок. Во всех случаях более быстрая динамика выхода антибиотиков наблюдалась из пленок, при изготовлении которых использовались неорганические кислоты. При изготовлении пленок с использованием органических кислот, они значительно лучше удерживали антибиотики. Так 90% линкомицина высвобождается из хитозановых пленок, созданной при помощи соляной кислоты, за трое суток. Из пленок, созданных с использованием ортофосфорной кислоты, к 3 суткам высвобождается примерно 65 масс.% антибиотика, из пленок с глутаминовой кислотой только 40 масс.%, а из пленок, созданных с уксусной кислоты, только 10 масс.%.

Таким образом, в работе показано, что кинетика высвобождения лекарственных веществ из пленок, созданных на основе хитозана, зависит от свойств иммобилизованного в пленках вещества, технологии изготовления пленок и условий, при которых проводится экстракция.

Оценка биосовместимости полученных композиционных материалов с покрытием на основе хитозана показала, что используемые образцы не оказывали достоверного токсического действия на культуру диплоидных дермальных фибробластов человека.

Пятая глава посвящена разработке технологии получения композиционного материала биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана и покрытия из полилактида с введенным лекарственным агентом и исследованию его свойств.

В ходе работы предварительно были получены пленки на основе полилактида с введенными лекарственными средствами (гентамицин, цефотаксим и линкомицин) в массовом соотношении 2%, 3% и 4%. Пленки на основе гентамицина получились хрупкими, неоднородными, с явно выраженными агрегированными частицами лекарственного средства, что исключает возможность дальнейшего создания композиционного материала с их использованием. Поэтому дальнейшие результаты приводятся для композиционного материала с введенными лекарственными средствами цефотаксим (2, 3 и 4%) и линкомицин (2, 3 и 4%)

На рисунке 11 показан структура поверхности композиционного материала. Вне зависимости от вводимого лекарства поверхность композиционного материала гладкая, без дефектов. Можно сделать вывод, что лекарственное средство достаточно равномерно распределено по объему поверхностного полимерного слоя.

Толщина полимерного покрытия от 3 до 150 мкм в зависимости от количества наносимого полимерного раствора.

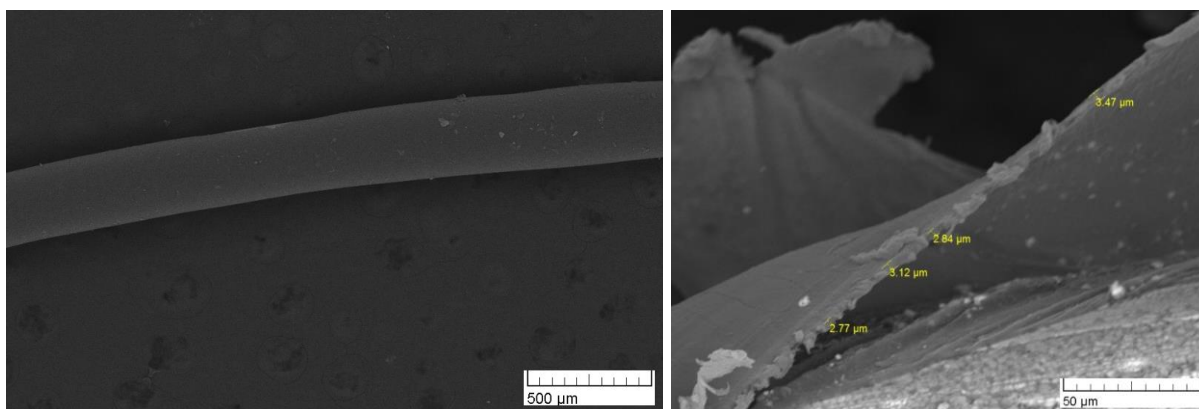


Рисунок 11. Композиционный материал NiTi - полилактид/линкомицин(2 %)

На рисунке 12 представлен общий вид кривой растяжения для композиционных материалов никелид титана – полилактид на примере композиционного материала никелид титана - полилактид/линкомицин (2 %). Полимерное покрытие с введенным лекар-

ственным средством не оказывает существенного влияния на материал основы. Разрушение композиционного материала, как и в случае с полимерным покрытием на основе хитозана, соответствует поведению материала основы-никелида титана.

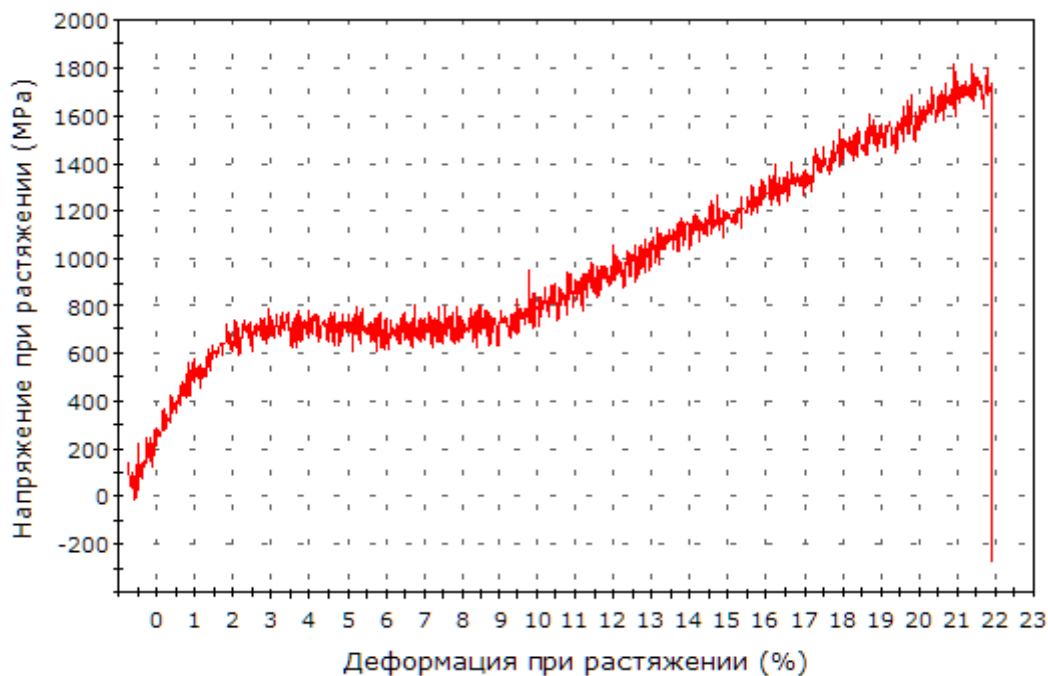


Рисунок 12 - Кривая растяжения композиционного материала NiTi - полилактид/линкомицин (2 %).

Проведено исследование кинетики выхода лекарственных препаратов линкомицин и цефотаксим из полученных полимерных пленок на основе полилактида. Показано, что увеличение концентрации лекарства в полимерном слое на основе полилактида уменьшает влияние pH среды экстракции на динамику выхода. Динамика высвобождения фармацевтического препарата линкомицин и цефотаксим из биodeградируемых биополимерных пленок на основе полилактида зависит от технологии изготовления пленки и условий при которых проводится экстракция, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым выходом лекарственного препарата.

Проведены исследования по оценке биосовместимости полученных композиционных материалов с покрытием на основе полилактида. Показано, что используемые образцы не оказывали достоверного токсического действия на культуру диплоидных дермальных фибробластов человека.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Создан ряд новых композиционных материалов биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана с поверхностным биodeградируемыми по-

лимерными покрытиями: из хитозана толщиной 4-70 мкм и из полилактида толщиной 3-150 мкм. Покрытия содержат лекарственные препараты линкомицин, цефотаксим или гентамицин (антибиотики). Созданные композиционные материалы обладают высокой адгезионной связью между составляющими компонентами, обеспечивают возможность контролируемой локальной доставки лекарственного препарата и имеют требуемые механические свойства. Исследования по оценке биосовместимости полученных композиционных материалов показали, что они не оказывают токсического действия на культуру диплоидных дермальных фибробластов человека.

2. Разработана технология получения основы для композиционного материала – проволоки диаметром 280 мкм из наноструктурного никелида титана, включающая комбинации многократного обжата волочением, контролируруемую многоступенчатую термическую обработку и изменение топографической структуры поверхности. Полученная проволока обладает повышенными механическими свойствами (предел пропорциональности $\sigma_{\text{пц}}=674$ МПа, условный предел текучести $\sigma_{0,2}=742$ МПа, предел прочности $\sigma_{\text{в}}=1885$ МПа) по сравнению с проволокой из микроструктурного никелида титана. Определены оптимальные параметры ее финишной термической обработки (отжиг при 450 °С, 15 мин), при которых наблюдается одновременное увеличение: $\sigma_{\text{пц}}$ - на 50,4 %, $\sigma_{0,2}$ - на 46,4 %, $\sigma_{\text{в}}$ - на 26,9%, площадки фазовой текучести (переход аустенита в мартенсит деформации) - на 53%, относительного удлинения при разрыве δ на 27%. При этом предел выносливости после отжига увеличивается до 400 МПа.
3. Показано, что направленное изменение топографической структуры поверхности наноструктурного никелида титана за счет механической обработки позволяет одновременно улучшить прочностные и пластические характеристики. При снижении размера дефектов $\sigma_{0,2}$, предел фазовой текучести (на площадке превращения) $\sigma_{\text{фт}}$ и $\sigma_{\text{в}}$ увеличиваются на соответственно 19; 25 и 14 %, а относительное сужение ψ увеличивается на 11 %. Критическая величина относительной глубины максимальных поверхностных микродефектов R/d (R - глубина дефекта, d – диаметр проволоки), после которой дальнейшее уменьшение величины дефектов за счет дополнительной обработки поверхности уже не вызывает заметного улучшения механических свойств составляет около 0,007.
4. Выявлено, что вид растворяющего агента (глутаминовая, фосфорная или соляная кислота), используемого при нанесении хитозанового покрытия, не влияет на его структуру, но оказывает существенное влияние на механические характеристики. Наиболее благоприятное соотношение характеристик прочности и пластичности ($\sigma_{\text{в}} = 2,7$ МПа, $\delta = 92$ %) достигается при применении соляной кислоты, что обеспечивает более широкий спектр использования материалов медицинского назначения.
5. Разработаны биodeградируемые полимерные покрытия из хитозана и полилактида, способные выполнять функции системы адресной доставки лекарственных препаратов (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), а также новые варианты технологий

их формирования на наноструктурном никелиде титана и введения в покрытия лекарственных препаратов (получен патент Российской Федерации). Исследовано влияние введения лекарственных препаратов на свойства полимерного хитозанового слоя. Микроструктура пленок меняется в зависимости от концентрации введенного в них лекарственного препарата. Оптимальной концентрацией лекарства является 3,6 %, при которой достигается самая плотная и равномерная структура. Испытания механических свойств материалов показали, что введение лекарственного средства понижает прочностные характеристики – предел прочности пленок без антибиотиков выше в 1,5-2 раза. Лучшими механическими свойствами обладают пленки с введенным лекарственным средством на основе уксусной кислоты (предел прочности 2,1 МПа при относительном удлинении при разрыве 88 %). При этом пленки на основе других кислот по параметрам так же подходят для дальнейшего создания композиционного материала.

6. Проведено исследование кинетики выхода лекарственных препаратов линкомицин и цефотаксим из полученных полимерных пленок на основе полилактида. Показано, что увеличение концентрации лекарства в полимерном слое на основе полилактида уменьшает влияние рН среды экстракции на динамику выхода. Динамика высвобождения фармацевтического препарата линкомицин и цефотаксим из биodeградируемых биополимерных пленок на основе полилактида зависит от технологии изготовления пленок и условий при которых проводится экстракция, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым выходом лекарственного препарата.
7. Разработанные новые композиционные материалы использованы для изготовления усовершенствованных медицинских устройств типа стент, которые в настоящее время проходят стандартные методы опробования в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Ряд технологических разработок внедрен на предприятии ООО «Минимально инвазивные технологии». Получен патент Российской Федерации 2585576 от 11.12.2014 г. «Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия с контролируемым выходом лекарственного средства для малоинвазивной хирургии».

Основное содержание диссертации отражено в 42 публикациях, наиболее важными из которых являются следующие:

монография

1. Nasakina E.O., Applications of Nanostructural NiTi Alloys for Medical Devices [Текст] / Nasakina E.O., Sevostyanov M.A., Baikin A.S., Seryogin A.V., Konushkin S.V., Sergienko K.V., Leonov A.V., Kolmakov A.G. // Book «Shape Memory Alloys - Fundamentals and Applications» / Edited by Farzad Ebrahim – Croatia, Rijeka: IN TECH d.o.o , 2017. – 134 p., Chapter 4. – P. 81-104 DOI :10.5772/intechopen.69238.

статьи в журналах, рекомендованных ВАК

2. Насакина, Е.О. Свойства наноструктурного никелида титана и композита на его основе [Текст] / Е.О.Насакина, А.С.Баикин, М.А.Севостьянов, А.Г.Колмаков, В.Т.Заболотный, К.А.Солнцев // Химическая технология. 2013. № 1. С. 14-23.

3. Севостьянов М.А., Механические свойства композиционного материала «наноструктурный нитинол — хитозан» [Текст] / Севостьянов М.А., Федотов А.Ю., Колмаков А.Г., Заболотный В.Т., Баринов С.М., Гончаренко Б.А., Комлев В.С., Баикин А.С., Сергиенко К.В., Тетерина А.Ю., Насакина Е.О., Леонова Ю.О., Леонов А.В. // Материаловедение, 2014. - № 3. - С. 34 – 37.

4. Баикин А.С., Механические свойства наноструктурного сплава NiTi медицинского назначения [Текст] / Баикин А.С., Насакина Е.О., Севостьянов М.А., Сергиенко К.В., Каплан М.А., Конушкин С.В., Колмаков А.Г., Парфенов А.А., Симаков С.В. // Деформация и разрушение материалов. 2016. № 2. С. 26–30.

5. М. А. Севостьянов, Кинетика высвобождения антибиотиков из биodeградируемых биополимерных мембран на основе хитозана [Текст] / М. А. Севостьянов, А. Ю. Федотов, Е. О. Насакина, А. Ю. Тетерина, А. С. Баикин, К. В. Сергиенко, А. Г. Колмаков, В. С. Комлев, В. Е. Иванов, О. Э. Карп, С. В. Гудков, С. М. Баринов // Доклады академии наук, 2015, том 465, № 2, с. 194–197.

6. Севостьянов М.А., Кинетика высвобождения антибиотика линкомицин из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида в водных растворах [Текст] / Севостьянов М.А., Баикин А.С., Насакина Е.О., Сергиенко К.В., Леонов А.В., Каплан М.А., Конушкин С.В., Хватов А.В., Тертышная Ю.В., Колмаков А.Г. // Успехи современного естествознания, 2016. № 5 (часть 1). С. 43-46.

7. Каплан М.А., Влияние модификации поверхности на механические свойства проволоки из сплава NiTi состава 55,8% (мас.) Ni медицинского назначения [Текст] / Каплан М.А., Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Баикин А.С., Сергиенко К.В., Конушкин С.В., Колмаков А.Г. // Материаловедение, 2018. №2. С.23-27.

статьи в иностранных журналах, индексируемых в SCOPUS и WOS

8. A.S. Baikin, Investigation of the influence of the composition on mechanical properties of polylactide [Текст] / A. S. Baikin, M. A. Sevostyanov, E. O. Nasakina, K. V. Sergienko, M. A. Kaplan, S. V. Konushkin, A. A. Kolmakova, A. D. Yakubov and A. G. Kolmakov. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018) 012026 doi:10.1088/1757-899X/347/1/012026

9. М.А. Kaplan, Influence of annealing on mechanical properties of TiNi (55.8 mass % of Ni) wire made for medical purposes [Текст] / М. А. Kaplan, Е. О. Nasakina, М. А. Sevostyanov, К. V. Sergienko, А. S. Baikin, S. V. Konushkin, А. G. Kolmakov, М. А. Smirnov, А. V. Izvin and Yu. N. Ustinova. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018) 012022 doi:10.1088/1757-899X/347/1/012022

10. Е.О. Nasakina, Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment [Текст] / Е.

O. Nasakina, A. S. Baikin, K. V. Sergiyenko, M. A. Kaplan, S. V. Konushkin, A. D. Yakubov, A. V Izvin, M. A. Sudarchikova, M. A. Sevost'yanov and A. G. Kolmakov. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 34 7 (2018) 012016 doi:10.1088/1757-899X/347/1/012016

переводные статьи в журналах, индексируемых в SCOPUS и WOS

11. Sevostyanov M.A., Mechanical Properties of Nanostructured Nitinol/Chitosan Composite Material [Текст] / Sevostyanov M.A., Fedotov A.Yu., Kolmakov A.G., Zabolotnyi V.T., Barinov S.M., Goncharenko B.A., Komlev V.S., Baikin A.S., Sergienko K.V., Teterina A.Yu., Nasakina E.O., Leonova Yu.O., Leonov A.V. // Inorganic Materials: Applied Research, 2014, Vol. 5, No. 4, pp. 344–346.

12. M.A. Kaplan, Influence of the Surface Modification on the Mechanical Properties of NiTi (55.8 wt % Ni) Alloy Wire for Medical Purposes [Текст] / M.A. Kaplan, M.A. Sevost'yanov, E.O. Nasakina, A.S. Baikin, K.V. Sergienko, S.V. Konushkin, A.G. Kolmakov, // Inorganic Materials: Applied Research, 2018, Vol. 9, No. 4, pp. 751–756.

13. Sevost'yanov M.A., Kinetics of the release of antibiotics from chitosan-based biodegradable biopolymer membranes [Текст] / Sevost'yanov M.A., Fedotov A.Yu., Nasakina E.O., Teterina A.Yu., Baikin A.S., Sergienko K.V., Kolmakov A.G., Komlev V.S., Ivanov V.E., Karp O.E., Gudkov S.V., Barinov S.M. // Doklady Chemistry, 2015. V.465. Part.1. P.278-280. (DOI 10.1134/S001250081511004X, IF 0,41)