

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ МЕТАЛЛУРГИИ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ ИМ. А. А. БАЙКОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Баикин Александр Сергеевич

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

Специальность 05.16.06

“Порошковая металлургия и композиционные материалы”

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель:
чл.-корр. РАН
Колмаков А. Г.

Москва 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.....	15
1.1. Развитие и модернизация медицинских материалов	15
1.2. Материалы для изготовления основы медицинского изделия типа «стент»	16
1.2.1 Нержавеющая сталь 316L	16
1.2.2. Pt–Ir сплавы	17
1.2.3. Тантал.....	17
1.2.4 Титан	18
1.2.5. Co–Cr сплавы.....	18
1.2.6. TiNi	19
1.2.7. Заключение по параграфу	22
1.3. Полимерные материалы для создания покрытий медицинского изделия типа «стент».....	23
1.3.1. Фосфорилхолином	23
1.3.2. Гиалуроновую кислоту.....	24
1.3.3 Фибрин	24
1.3.4. Коллаген—фибрилярный белок.....	24
1.3.5. Хитозан	25
1.3.6. Полилактид.....	25
1.3.7. Заключение по параграфу	26
1.4. Обоснование медицинского изделия типа «стент» с лекарственным покрытием.....	26
1.4.1. Методы лекарственной загрузки и кинетики выхода	27
1.4.2. Лекарственные средства, вводимые в биodeградируемое покрытие	28
1.5. Выводы и постановка задачи исследований	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	37

2.1. Технология получения наноструктурного никелида титана	37
2.2. Финишная термическая обработка наноструктурной проволоки никелида титана.....	39
2.3 Механическая обработка поверхности наноструктурного никелида титана	40
2.4. Технология получения композиционного материала NiTi+хитозан+лекарственный агент	40
2.5. Технология получения композиционного материала NiTi + ПЛА + лекарственный агент.....	45
2.6. Исследование структуры и свойств	45
2.6.1. Изучения микроструктуры с помощью светового микроскопа	45
2.6.2. Исследование микроструктуры на сканирующем электронном микроскопе	46
2.6.3. Исследование статических свойств	48
2.6.4. Исследование усталостных свойств.....	49
2.6.5. Рентгеноструктурное исследование.....	51
2.6.5. Исследование биодegradации	51
2.6.6. Исследование кинетики выхода лекарственного агента	51
2.6.7. Биологическая совместимость.....	53
Глава 3. НАНОСТРУКТУРНЫЙ НИКЕЛИД ТИТАНА	54
3.1. Исследование фазового состава и структуры	54
3.2. Исследование влияния термической обработки	58
3.2.1. Исследование статических свойств	58
3.2.2. Исследование усталостных свойств.....	61
3.3. Исследование влияния механической обработки.....	62
3.4. Фрактографические исследования	64
3.5. Выводы по главе 3	68

Глава 4. КОМПОЗИЦИОННЫЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ МАТЕРИАЛ «НИКЕЛИД ТИТАНА-ХИТОЗАН С ВВЕДЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ АГЕНТОМ».....	70
4.1. Изучение влияния растворяющих агентов на физико-химические свойства полимерного слоя.....	70
4.2. Влияние введения лекарственных препаратов на микроструктуру и физико-химические свойства полимерного слоя.....	73
4.3. Исследование морфологии и структуры композиционных материалов	79
4.4. Исследование механических свойств композиционных материалов....	81
4.5. Исследование биодegradации	86
4.6. Изучение кинетики выхода лекарственного агента	96
4.7. Биосовместимость полученных композиционных материалов	106
4.8. Выводы по главе 4	107
Глава 5. КОМПОЗИЦИОННЫЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ МАТЕРИАЛ «НИКЕЛИД ТИТАНА-ПОЛИЛАКТИД С ВВЕДЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ АГЕНТОМ».....	109
5.1. Исследование морфологии и структуры композиционных материалов	109
5.2. Исследование механических свойств композиционных материалов..	110
5.3. Изучение кинетики выхода лекарственного агента	112
5.4. Биосовместимость композиционного материала	117
5.5. Выводы по главе 5	118
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	119
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	122
НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Во все времена создание новых композиционных материалов занимало важную часть научно-исследовательских работ мировых ученых. Разработка композиционных материалов, в т.ч. одномерных, обладающих требуемым комплексом свойств, сочетающим характеристики материала основы (подложки) с преимуществами тонких поверхностных слоев, является перспективным направлением и поддерживается ведущими странами мира. Кроме того, данные материалы уже нашли широкое применение в многочисленных областях промышленности и жизнедеятельности человека за счет уникальных комбинаций необходимых свойств. Оптические материалы, материалы для машиностроения, электроники, строительства, материалы с повышенными усталостными, прочностными, износостойкими свойствами, коррозионностойкие и биосовместимые – вот далеко неполный список функциональных и конструкционных композиционных материалов, составляющих на данный момент неотъемлемую часть нашей жизни.

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 (стендов, 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.

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 характеристики получаемых полимерных пленок. Наиболее оптимальное 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 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 °С, 15 мин), при которых наблюдается одновременное увеличение: $\sigma_{\text{шц}}$ - 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.

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.

Разработанные покрытия способны выполнять функции системы адресной доставки лекарственных препаратов. Выявленные особенности кинетики выхода лекарственных препаратов (линкомицин, цефотаксим, 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 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 описания структуры и свойств материалов, систематическим характером проведенных исследований в рамках академических научных школ, а также согласованностью полученных результатов с литературными данными.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на:

1. VI-ой Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» (Москва, Россия; НИТУ МИСиС, 17-19 апреля 2012 г.);
2. Международной научно-технической конференции «Нанотехнологии функциональных материалов (НФМ'12)» (Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВПО «СПбГПУ», 27-29 июня 2012 г.);
3. IX Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия; ИМЕТ РАН, 23-26 октября 2012г.);
4. Всероссийском совещании «Биоматериалы в медицине» (Москва, Россия; ИМЕТ им. Байкова РАН, 6 декабря 2013 г.);
5. X Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия; ИМЕТ им. Байкова РАН, 22-25 октября 2013 г.);
6. VII-ой Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» ПРОСТ 2014 (Москва, Россия; НИТУ МИСиС, 22-24 апреля 2014 г.);
7. Международных научных чтениях им. чл.-корр. РАН И.А. Одингга «Механические свойства современных конструкционных материалов» (Москва, Россия; ИМЕТ им. Байкова РАН, 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; ИМЕТ им. Байкова РАН, 16-19 декабря 2014 г.);
10. XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Київ, 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, ИМЕТ РАН, 2015);
 13. XII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Москва, Россия; ИМЕТ им. Байкова РАН, 13-16 октября 2015 г.);
 14. Международном научном форуме «Дни науки. Санкт-Петербург 2015. Новые материалы» (РФ, г. Санкт-Петербург, 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» (РФ, г. Санкт-Петербург, 2014);
 16. Второй Всероссийской молодежной научно-технической конференции с международным участием "ИННОВАЦИИ В МАТЕРИАЛОВЕДЕНИИ" (Москва, ИМЕТ РАН, 2015);
 17. XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (РФ, г. Екатеринбург, 26–30 сентября 2016 г.);
 18. Втором междисциплинарном молодежном научном форуме с международным участием «Новые материалы» (РФ, г. Сочи, 1-4 июня 2016 г.);

19. VIII-й Евразийской научно-практической конференции «Прочность неоднородных структур» ПРОСТ 2016 (Москва, Россия; НИТУ МИСиС, 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, ИМЕТ им. Байкова РАН, 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, ФМБИ СГТУ имени Гагарина Ю.А., 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; ИМЕТ им. Байкова

- РАН, ноября 2017 г.);
29. XIV Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 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, ИМЕТ РАН, 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. Основные результаты, полученные в диссертации, включены в научные отчеты по плановой тематике ИМЕТ РАН по теме 5.2, программ Президиума РАН П-5 и П8, программы ОХНМ РАН 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.

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.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

1.1. Развитие и модернизация медицинских материалов

С конца 60-ых годов различные исследователи практически одновременно начнут работу над имплантатами для эндоваскулярной хирургии, которые впоследствии будут названы стентами [1-4]. И именно эти несколько видов изделия, изначально наделенные своими создателями характеристиками, отличающими их друг от друга, будут развиваться благодаря достижениям материаловедения, физики, химии, биологии и т.д. Практически одновременно будут появляться их улучшенные разновидности, приводя к современному разнообразию [5-10].

Первый коронарный стент был зарегистрирован американской Комиссией по лекарственным средствам и пищевым продуктам 27 сентября 1991 г [8]. Это был "PalmaZ Ballon Expandable stent" из нержавеющей стали. Использование интракоронарных стентов значительно сократило число рестенозов (повторных сужений внутреннего диаметра сосудов).

Начиная с этого момента начался поиск новых видов материалов, которые обеспечивали бы максимальную совместимость с человеческим организмом, не вызывая возможных осложнений. Различные ученые применяют тантал, никелид титана, кобальтовые и др. сплавы для изготовления и улучшения стентов [9-20].

В 2002 году впервые применяется лекарственное покрытие (drug eluting stents – DES) Cypher (Johnson & Johnson, Cordis), что становится прорывом в лечении рестеноза, снижая их частоту до 1% - зарегистрирован в Европе в апреле; а в США признан 24 апреля 2003 г. С этого момента идея стентов с лекарственным покрытием приобретает популярность. В США, помимо "Cypher", зарегистрирован еще лишь один стент: 4 марта 2004 г. FDA разрешил к применению стент "Taxus" (Boston Scientific) [21]. В европейских странах используют более 20 видов стентов с лекарственным покрытием.

К нынешнему времени существует множество видов материалов,

подходящих для изготовления основы стента, а также вариантов лекарственных покрытий [22-28].

Для поиска оптимальной комбинации рассмотрим основные материалы, подходящие для создания композиционного материала «никелид титана-биodeградируемое полимерное покрытие с лекарственными средствами».

1.2. Материалы для изготовления основы медицинского изделия типа «стент»

Материал основы для стентов должен быть эластичным, прочным, биосовместимым, гемосовместимым, коррозионностойким и т.д.[29-33].

В настоящее время для создания стентов используют такие материалы как[34-44]: нержавеющая сталь 316L, сплав платины и иридия (Pt-Ir), тантал (Ta), нитинол (TiNi), сплав кобальта и хрома (Co-Cr), титан (Ti) и кратко рассмотрим некоторые из них:

1.2.1 Нержавеющая сталь 316L

Нержавеющая сталь 316L является широко распространенным материалом для стентов. Данный материал имеет хорошие механические свойства и неплохую стойкость к коррозии [45]. Однако применение нержавеющей стали 316L имеет клинические ограничения. Она обладает ферромагнитными свойствами (60-65 мас% чистого Fe) и сравнительно низкой плотностью. Такая комбинация свойств приводит к проблемам при проведении магнитно-резонансной томографии и рентгеноскопии. Так же отмечается, что из-за содержания большого количества токсических элементов наблюдается проблема биосовместимости нержавеющей стали 316L. Содержание никеля, хрома и молибдена в нержавеющей стали 316L в массовых процентах составляет соответственно 12, 17 и 2,5, [46]. Взаимодействие ионов данных элементов может вызывать различные ответные реакции организма. В частности, выход ионов никеля, хрома и молибдена может вызвать воспалительные реакции, что, в свою очередь, ведет к гиперплазии интимы и повторному сужению - рестенозу

стента [47]. Снижение содержания никеля в нержавеющей стали 316L способно привести к снижению риска. Существует несколько видов нержавеющей стали 316L с концентрацией никеля 4,5-9% [46]. Но улучшение биосовместимости за счет снижения содержания никеля негативно сказывается на ферромагнитных свойствах, т.к. стабилизация железа в немагнитном состоянии происходит только при содержании никеля от 10 до 14 % масс. В итоге, нержавеющая сталь может быть использована для изготовления медицинских имплантатов при оптимальном составе: 10,5 % никеля, 0,08 % углерода.

1.2.2. Pt-Ir сплавы

Изучение сплава 90% платины и 10% иридия показало возможность изготовления стентов из данного материала. Были проведены успешные имплантации животным стентов без покрытия [48]. Сплав обладает отличной рентгеноконтрастностью, позволяющей в дальнейшем создавать трехмерное изображение медицинского изделия в зоне имплантации при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [49]. В целом эти сплавы показывают отличную коррозионную стойкость, но при этом обладают плохими механическими свойствами [50-52]. Литература по биосовместимости и гемосовместимости сплава Pt-Ir (90/10) остается ограниченной.

1.2.3. Тантал

Тантал имеет превосходную коррозионную стойкость из-за своего высокостабильного поверхностного оксидного слоя, который предотвращает обмен электронов между металлом. Та хорошо виден при рентгеноскопии, из-за своей высокой плотности. Он также известен своей хорошей биосовместимостью [53-57]. Хотя биосовместимость и рентгеноскопия Та превосходят нержавеющую сталь 316L, применение тантала ниже, чем 316L [58-63]. Это в основном из-за плохих механических свойств тантала. Так как предел текучести практически равен прочности на разрыв, танталовые стенты могут разрушиться во время развертывания. Таким образом, давление, приложенное к развертыванию этих стентов низко. Стенты на основе тантала не были одобрены

управлением за контролем продуктов и лекарств США (FDA) для общего использования на сегодняшний день.

1.2.4 Титан

Титан и его сплавы широко используются в ортопедических и стоматологических биомедицинских изделиях из-за своей отличной биосовместимости [64]. Устойчивая поверхность оксидного слоя обеспечивает превосходную коррозионную стойкость [65]. Тем не менее, титан обычно не используется для изготовления стентов. Хотя титан и сплав кобальт-хром имеют высокие пределы текучести примерно в одном диапазоне, но титан имеет значительно более низкий предел прочности на разрыв. Таким образом, существует более высокая вероятность разрушения при растяжении стента из титана при расширении. Из-за своей, низкой пластичности титановые стенты более склонны к разрушению и технически чистый титан не смог оказать влияние в качестве единственного материала стента. Однако на основе сплава титан-тантал и ниобиевых сплавов, которые имеют потенциал для применения стентов, показали отличную гемосовместимость [66]. Одним из сплавов титана, который широко используется для изготовления стентов, является никелид титана [67-68].

1.2.5. Co–Cr сплавы

Кобальт-хромовые сплавы, которые соответствуют стандартам ASTM F562 и F90, применяются в стоматологии и ортопедии в течение десятилетий [69] и в последнее время активно используются для изготовления стентов. Эти сплавы обладают хорошими механическими свойствами и высоким модулем упругости. Толщина стоек является одним из важнейших вопросов в проектировании стента [70-72], следовательно, есть возможность сделать ультратонкие стойки с повышенной прочностью [73]. В дополнение к этому, они рентгеноконтрастны и МРТ-совместимы. В последнее время FDA одобрило L-605 кобальт-хромовый сплав [74].

1.2.6. TiNi

Никелид титана (состава 49.5-57.5% никель и остальное Ti) получил широкое распространение [75-76]. Он используется для изготовления саморасширяющихся стентов (Рис. 1) главным образом из-за своего поведения, подобного живым тканям.

Как в случае с естественными материалами, кривая нагрузки и разгрузки (зависимость напряжения от деформации) показывает 2 площадки (Рис. 2 а,б): после начального линейного увеличения напряжения с растяжением, большие растяжения могут быть получены только с маленьким дальнейшим увеличением напряжения (это называют плато нагрузки; конец этого плато достигается при приблизительно 8 % растяжении); разгрузка от конца области плато заставляет напряжение уменьшаться быстро, пока не будет достигнуто более низкое плато ("плато разгрузки").



Рисунок 1. Стент из TiNi

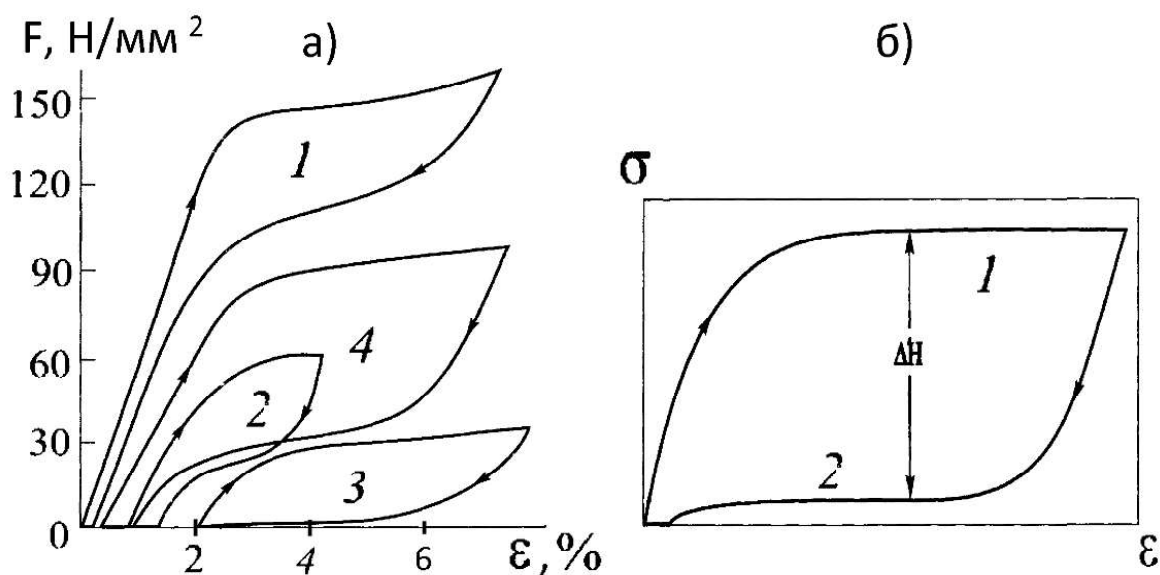


Рисунок 2. Деформационная зависимость (а) никелида титана и различных биологических тканей и (б) напряжений тканей организма в условиях нагрузки-разгрузки: а: 1 - волос; 2 - живая костная ткань; 3 - коллаген; 4 – нитинол; б: 1 - плато нагрузки; 2 – плато разгрузки

Суперупругий никелид титана макроскопически кажется просто очень упругим; однако, механизм деформации весьма отличается от обычной эластичности, или простого растяжения атомных связей. Когда напряжение прикладывается к никелиду титана, материал уступает приложенному напряжению, изменяя свою кристаллическую структуру. Это "вызванное напряжением" фазовое превращение позволяет материалу менять форму как прямой ответ на приложенное напряжение. Когда напряжение снято, материал возвращается к оригинальной структуре и возвращает свою оригинальную форму. Поскольку в данном случае деформация больше чем 10%-ого растяжения может быть эластично восстанавливаемой, это поведение называют «суперэластичностью». В то время как суперэластичность - результат вызванного напряжением фазового превращения, эффект памяти формы - результат теплового фазового превращения. Фактически, когда суперэластичный TiNi охлажден ниже критической температуры (температура превращения, которая зависит от состава сплава и термической обработки), он

также изменяет свою кристаллическую структуру. Если не приложена никакая сила, этот фазовый переход не сопровождается изменением формы. Материал может быть пластично деформирован в "низкотемпературной фазе", но оригинальная форма может быть восстановлена при нагреве выше температуры превращения.

Так как после деформации в изотермических условиях (до введения в организм) ниже температуры тела человека ($\sim 0^\circ\text{C}$) и последующем нагреве (до температуры тела после введения) сверхэластичный имплантат находится во взаимодействии и соприкосновении с эластичной тканью организма, изменение формы и изменение уровня напряжения имплантата и тканей соответствуют определенному критическому значению. Если напряжение изменения формы имплантата на участке разгрузки будет больше по величине, чем у тканей, тогда на этом участке имплантат будет смещать ткань без учета ее возможностей деформироваться. Наиболее благоприятной является ситуация, когда напряжение деформации имплантата по величине ниже уровня напряжения деформации тканей. В этом случае именно ткань будет диктовать условия перемещения имплантата в соответствии с деформационными возможностями ткани, и такая ситуация соответствует биомеханической совместимости. Поэтому для "гармоничного" функционирования имплантата его критические напряжения при изменении формы должны быть меньше соответствующих напряжений тканей, а ресурс величины деформации, наоборот, больше, чем у тканей. TiNi соответствует этим требованиям. TiNi обладает хорошей коррозионной стойкостью [77-79].

Таким образом в дополнение к, или даже вместо, обычно известных особенностей материала, таких как химический состав, модуль Юнга, окончательный предел прочности, удлинение до повреждения и других, в случае с имплантируемыми в живой организм материалами (например, нитинол) должны быть приняты во внимание свойства, такие как температура превращения, верхняя и нижняя площадка (плато) напряжения,

восстанавливаемое растяжение. Никелид титана получает свои уникальные свойства от преобразования в твердом состоянии, которое может быть вызвано термически или механически; а сами свойства зависят от состава, структуры и контролируемой термической и механической обработки материала.

1.2.7. Заключение по параграфу

При анализе литературы по материалам основы для стентов можно сказать, что:

1) TiNi, титан и нержавеющая сталь, – самопассивирующиеся материалы, то есть, они формируют устойчивый поверхностный оксидный слой, который защищает основной материал от общей коррозии [53,75];

2) стойкость TiNi в кислотах и щелочах значительно выше, чем нержавеющей стали и Co–Cr сплавах [53, 79];

3) по сравнению со своими конкурентами нержавеющей сталью [80-81], Co–Cr сплавами [82], Ti, Ta, TiNi обладает самыми высокими показателями прочности, при хороших показателях пластичности [83];

4) гемосовместимость TiNi лучше, чем у нержавеющей стали [84] ;

5) никель-содержащие сплавы показывают хорошую биологическую совместимость [85];

6) выход никеля из нитинолового зубного имплантата в слюне в среднем в сотни раз ниже предполагаемого среднего диетического потребления 200–300 мг/день [86], а у зубных пациентов с изделиями из TiNi увеличения уровня никеля в их крови не было найдено за период в 5 месяцев;

7) в питательных средах клеточных культур «in vitro» выход никеля из TiNi в целом сравним с выходом из 316L нержавеющей стали (несмотря на разный вид обработки образцов), не достигает ядовитых значений, на быстрое увеличение или рост клеток около поверхности внедрения не влияет [87] и т.д.

На основании анализа литературы параграфа можно сделать вывод, что практически по всем показателям TiNi превосходит своих конкурентов и

подходит для применения, как материал основы при изготовлении медицинских изделий.

Но для дальнейшего существенного улучшения эксплуатационных свойств и для локализованной пролонгированной доставки лекарственных средств предлагается создать медицинский из композиционный материал «наноструктурный никелид титана – полимерный поверхностный слой с лекарственным средством».

1.3. Полимерные материалы для создания покрытий медицинского изделия типа «стент»

Природные полимеры, полученные из природных ресурсов, в целом можно разделить на растительное и животное происхождение. Фосфорилхолин, гиалуроновая кислота, фибрин, хитозан и полилактид - некоторые из биологических полимеров, которые были изучены для покрытия стентов [88-106].

1.3.1. Фосфорилхолином

Фосфорилхолином, является обязательным компонентом поверхности клеточных мембран эндотелия, структурно состоит как из гидрофильных и гидрофобных компонентов. Нанесение на металлические стенты в основном для предотвращения адгезии коагуляции индукции клетки. Начальное изучение в качестве материала для покрытия стента на свинье показали отличную био- и гемо- совместимость [107]. Стент покрытый с фосфорилхолином, оценивали в клинических исследованиях на человеке и результаты показали, что рестеноз снизился от 89,77 % до 5,676 % [108]. Многие другие человеческие клинические исследования подтвердили антитромбогенные свойства и снижение рестеноза фосфорилхолином покрытых стентов [109]. Кроме того, покрытие устойчиво до 6 месяцев имплантации [110-111]. Эти характеристики вместе с его способностью доставить лекарства, делают этот материал привлекательным выбором покрытия [112].

1.3.2. Гиалуроновую кислоту

Гиалуроновую кислоту - несulfированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей. Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, содержится во многих биологических жидкостях (слюне, синовиальной жидкости и др.). Принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток, может быть вовлечена в процесс развития злокачественных опухолей.

Верхей соавт. [113] сообщили о значительном сокращении тромбоцитов на гиалуроновую кислоту - покрытых стентов нержавеющей стали на бабуинах. Исследования покрытий с гиалуроновой кислотой мало изучены.

1.3.3 Фибрин

Фибрин нерастворимый белок, полученный во время свертывания крови. Этот биополимер хорошо известен своими биосовместимыми и вязкоупругими свойствами [114-116], а также показали потенциальную роль фибрина, как одного из лучших материалов покрытия в модели свиньи. Значительно меньше окклюзии сосуда и реакции на инородное тело было обнаружено с экзогенным фибрином, чем с полиуретаном и полиэтилентерефталатными стентами [117-119].

1.3.4. Коллаген—фибрилярный белок

Коллаген—фибрилярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т. п.) и обеспечивающий её прочность и эластичность. Коллаген обнаружен у многоклеточных животных; отсутствует у растений, бактерий, вирусов, простейших и грибов. Это основной компонент соединительной ткани и самый распространённый белок у млекопитающих, составляющий от 25% до 35% белков во всём теле.

Результаты показывают высокий уровень проходимости во всех стентированных артерий и никаких существенных неоинтимальных утолщений по истечении одного месяца в естественных условиях [120]. Коллаген покрытие

для стентов находятся в доклинической стадии испытаний и долгосрочных исследованиях.

1.3.5. Хитозан

Хитозан представляет собой линейный полисахарид, состоящий как β -(1-4)-связанных D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, которые распределены вдоль полимерной цепи. Хитозан является производным деацетилированием хитина и он известен своей нетоксичностью, неиммуногенностью, заживлению ран и антимикробными свойствами, что делает его подходящим кандидатом для медицинской и фармацевтической промышленности.

Для преодоления ограничения в гемосовместимости связанные с белками плазмы адсорбции, адгезии тромбоцитов и образование тромбов, хитозан модифицируют путем создания различных комбинаций, например, с полиэтиленом [121]. Хитозан широко используется для доставки лекарств, биоактивных препаратов и систем доставки генов [122]. В структуре хитозана присутствуют активные амино- и гидроксильные функциональные группы. На них можно закреплять лекарственные средства, и это обеспечивает выход лекарственного препарата в организм по мере биодеградациии полимера.

1.3.6. Полилактид

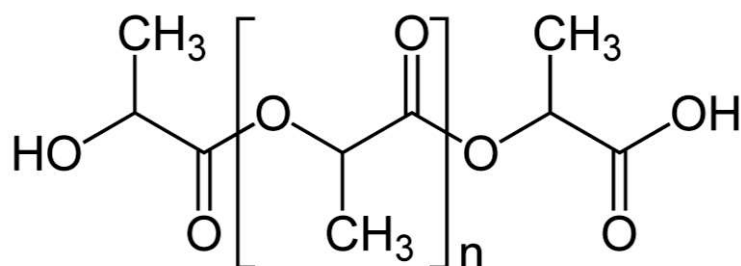


Рисунок 3. Химическая формула полилактида

Полилактид алифатический полиэфир, мономером которого молочная кислота (Рис. 3). Сегодня существует 2 способа синтеза полилактида: 1) поликонденсация молочной кислоты, 2) полимеризация лактида. За частую в

производстве используется комбинация этих способов. С помощью реакции поликонденсации молочной кислоты можно получить только низкомолекулярный полилактид. Данное ограничение связано с тем, что в процессе поликонденсации выделяется вода, которую сложно отвести из реакции и которая приводит к терминации роста полимерной цепи. Такой низкомолекулярный полилактид в дальнейшем деполимеризуют до димера молочной кислоты, лактида. Полученный лактид полимеризуют при высокой температуре до высокомолекулярного полилактида. Он биоразлагаем, биосовместим и термопластичен. Очевидным плюсом является тот факт, что сырьем для производства полилактида служат возобновляемые ресурсы, а именно силосообразующие сельскохозяйственные культуры. Полилактид уже используется в медицине, для изготовления хирургических нитей и обработки штифтов [123-127].

1.3.7. Заключение по параграфу

При анализе литературы как полимерных покрытий, наносимых на металл, так и медицинских изделий из полимера можно сказать, что применение всех этих биологических полимеров представляется весьма перспективным.

Для различных целей используются разные полимеры. Оптимальными по показателям нетоксичности, антибактериальности, биосовместимости [128], механическим свойствам [129] и при этом обладающие как биоразлагаемостью, так и возможностью введения в структуру лекарственных средства [130] являются хитозан и полилактид.

После выбора биodeградируемого полимерного покрытия, нужно проанализировать различные лекарственные средства.

1.4. Обоснование медицинского изделия типа «стент» с лекарственным покрытием

Эндотелиальные и гладкомышечные повреждения мышечных клеток, неизбежно в ангиопластики и стентирование, что является причиной рестеноза.

Оптимизация механических характеристик материалов привело к снижению рестеноза, но использование доставки лекарств (антибиотиков) остается перспективным путем дальнейшего снижения рестеноза[131-133].

Основная причина неудачи системной фармакологической терапии является невозможность доставить адекватную дозу препарата к месту повреждения. Ранее подходы для локальной доставки лекарственного средства путем использования монтажа воздушных шаров и игл не увенчались успехом из-за быстрого вымывания препаратов потоком крови. Гепарин был первым терапевтическим препаратом который был прикреплен непосредственно к материалу стента. Концепция доставлять лекарства к месту повреждения развилась из гепарина покрытых стентов к стентам с препаратами, которые ингибируют неоинтимальной гиперплазии. Для предотвращения гиперплазии неоинтимы, соответствующей концентрации препарат должен быть доставлен в течение 30 дней, в течение которых рестеноз, как известно, происходит.

1.4.1. Методы лекарственной загрузки и кинетики выхода

Методики для загрузки препаратов на материал для стента можно разделить на три основных типа: (I) крепления лекарства непосредственно на поверхности металла; (II) с загрузкой лекарственного средства в поры пористых металлических материалов, и (III), включающий лекарства в полимере, который затем используется покрытие на металле. Выход лекарства зависит от способа нанесения. Если препарат физически адсорбирован на поверхности металла или в пористую поверхность, он может выйти путем простой диффузии. Количество выхода лекарственного средства можно также управлять размером и плотностью пор. Если лекарства оказались в ловушке внутри биодеградации полимеров, они смогут выйти путем диффузии.

В этом случае, количество лекарственного средства, высвобожденного в зависимости от толщины наружного покрытия, так как он моделирует количество лекарственного средства, которое может выйти в единицу времени. Когда препараты химически прикреплены к поверхности, выход лекарственного

средства зависит от скорости, с которой химические связи расщепляются. Скорость химического разрыва связи зависит от ориентации молекул лекарства. Доставка лекарств через биодegradацию является наиболее распространенным явлением, и это было всесторонне проанализировано в литературе для ортопедических [134,135], глазных [136], нейро [137], и сердечно-сосудистых статьях. Такую же концепцию применяют в случае стентов с лекарственным покрытием, как препарата с внедренной матрицей и наносят на поверхность металла и скорость выхода лекарственного средства зависит от скорости, с которой матрица уменьшается.

1.4.2. Лекарственные средства, вводимые в биодegradуемое покрытие

В качестве антипролиферативных средств, средств против миграции клеток, антиангиогенных, противовоспалительных, цитостатических, и/или антитромботических активных агентов, используют следующие средства:

1.4.2.1. Гепарин

Открытие гепарина (рис. 4) датируется 1916 годом. В этом году его совершенно случайно открыл, тогда еще студент медицинского факультета Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США), Джей Маклин (англ. J. McLean). Профессор кафедры физиологии Уильям Хауэлл дал задание своему ученику изучить тромбопластическую активность человеческого организма. Маклин стал исследовать липоиды-фосфатиды печени (гепар-фосфатид) и сердца (куорин). Исследуя гепар-фосфатиды Маклин заметил, что они не только не повышают свертывание крови, а, наоборот, проявляют антикоагулянтную активность. Наблюдения Маклина были опубликованы в Американском журнале физиологии в 1916 году [138].

Антикоагулянт прямого действия, относится к группе среднемолекулярных гепаринов, замедляет образование фибрина. Антикоагулянтный эффект обнаруживается *in vitro* и *in vivo*, наступает непосредственно после в/в применения. Механизм действия гепарина основан прежде всего на связывании его с антитромбином III - ингибитором

активированных факторов свертывания крови: тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X). Увеличивает почечный кровоток; повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, активирует липопротеинлипазу и обладает гиполипидемическим действием. Снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, моделирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратгормона. В результате взаимодействия с ферментами может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. У больных с ишемической болезнью сердца снижает риск развития острых тромбозов коронарных артерий, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Уменьшает частоту повторных инфарктов и летальность больных, перенесших инфаркт миокарда. В высоких дозах эффективен при тромбоэмболиях легочной артерии и венозном тромбозе, в малых - для профилактики венозных тромбоэмболий. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина.

Существуют различные способы, в которых гепарин может связываться с поверхностью стента, и они включают физическую адсорбцию, ионное склеивание, сополимеризацию, и полимер инкапсуляции[139-151].

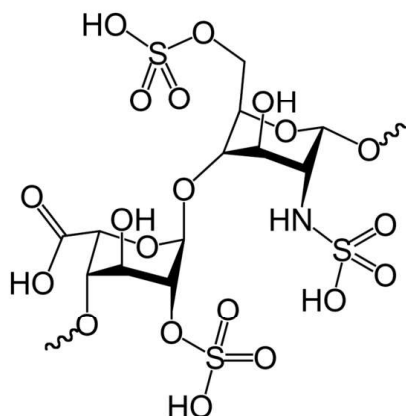


Рисунок 4. Гепарин

1.4.2.2. Сиролимус

Сиролимус (рис. 5) - антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек.

Альтернативное название рапамицин происходит от туземного названия острова Пасхи — «Рапа-Нуи»: сиролимус является продуктом бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. Изначально планировалось использовать его в качестве противогрибкового средства, однако в ходе исследований выявились его иммунодепрессантные и антипролиферативные качества.

Иммунодепрессивное средство, механизм действия которого отличается от др. иммунодепрессантов: подавляет активацию Т-клеток за счет блокирования Ca^{2+} -опосредованной и Ca^{2+} -независимой внутриклеточной передачи сигнала. Связывается со специфическим цитозольным белком - иммуофилином (FK-связывающим белком-12 - FKPB-12), комплекс FKPB-12-сиролимус подавляет активацию киназы "мишени рапамицина млекопитающих" (mTOR - mammalian target of rapamycin). Ингибирование mTOR приводит к блокаде нескольких специфических путей преобразования сигнала и в конечном итоге к подавлению активации лимфоцитов и снижению иммунитета. Снижает активность Т- и В-лимфоцитов и подавляет отторжение аллогенного трансплантата.

Покрытия, содержащие сиролимус, создаются как на основе биodeградируемых, так и биостабильных полимеров с целью предотвращения быстрого выщелачивания лекарства в первоначальный период после имплантации[152-160].

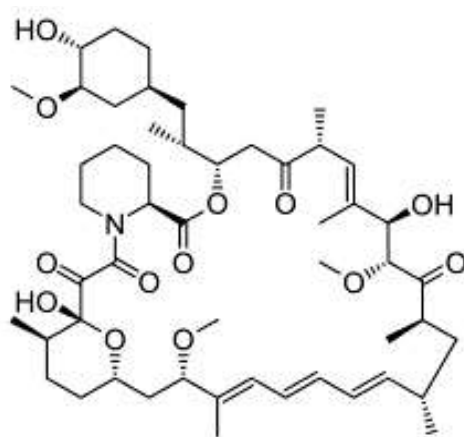


Рисунок 5. Сиролимус

1.4.2.3. Паклитаксел

Паклитаксел (рис. 6) представляет собой препарат, используемый в лечении рака. Это препарат связывается с белком тубулина микротрубочек, которые являются компонентами клетки, которые обеспечивают структурную основу и позволяют клеткам делиться и расти. Ненормальность, паклитаксел / микротрубочек комплекса, в гладких мышцах сосудов клетках ингибирует процесс размножения клеток и в конечном итоге приводит к клеточной смерти [68].

Механизм действия связан с влиянием на процесс деления клетки. Стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует микротрубочки за счёт подавления деполимеризации, что приводит к подавлению нормального процесса динамической реорганизации сети микротрубочек, который важен для клеточных функций на этапе митоза и интерфазы клеточного цикла. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений или «связок» микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звёзд микротрубочек во время митоза.

Покрытие паклитаксела на стенты можно широко разделить на два типа: на основе полимеров и не полимерных покрытий [161-167]. Хелдман со авторами [114] покрытых паклитакселом непосредственно на поверхность стента путем

погружения стента в этанольного раствора паклитаксела с последующим выпариванием спиртом. Этот метод особенно выгоден тем, что нет никаких опасений по поводу воспалительных реакций, вызываемых на полимерной основе систем доставки лекарств. Кроме того, ткань может быть в прямом контакте с лекарственным покрытием. Однако недостатком окунания в том, что значительное количество препарата теряется при размещении на стенте [138]. Это вызывает проблемы во время развертывания и позиционирования стента в артерии, которые могут в конечном счете привести к неправильному напряжения сдвига и привести к тромбозу [120].

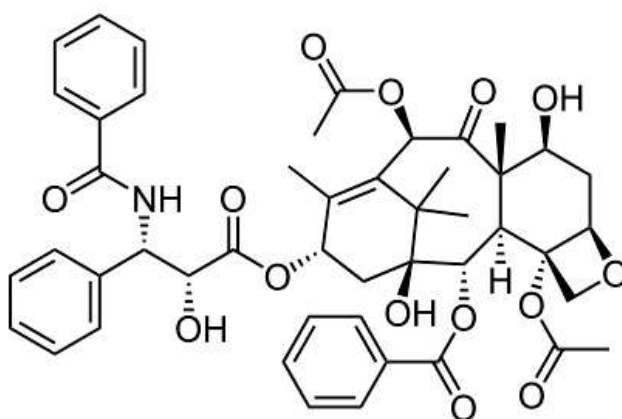


Рисунок 6. Паклитаксел

1.4.2.4. Цефотаксим

Цефотаксим – полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения, широкого спектра действия, для парентерального введения. Название по ИЮПАК: ([6R-[6альфа,7бета(Z)]]-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[[(2-амино-4-иазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоновая кислота. Брутто-формула: $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ (рис. 7).

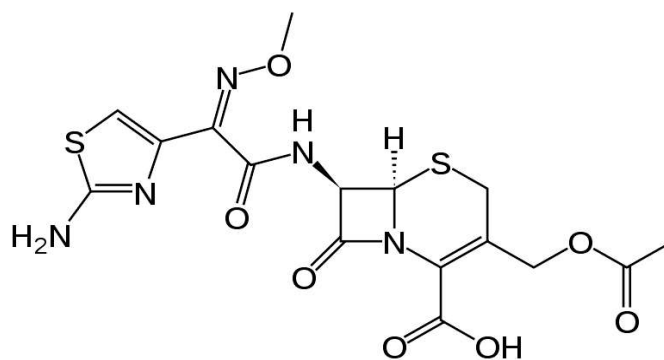


Рисунок 7. Цефотаксим

1.4.2.5. Линкомицин

Линкомицин — антибиотик группы линкозамидов. Название по ИЮПАК: (2S-транс)-Метил-6,8-дидезокси-6-[[[(1-метил-4-пропил-2-пирролидинил)карбонил]амино]-1-тио-D-эритро-альфа-D-галакто-октопиранозид (и в виде моногидрохлорида). Брутто-формула: $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ (рис. 8).

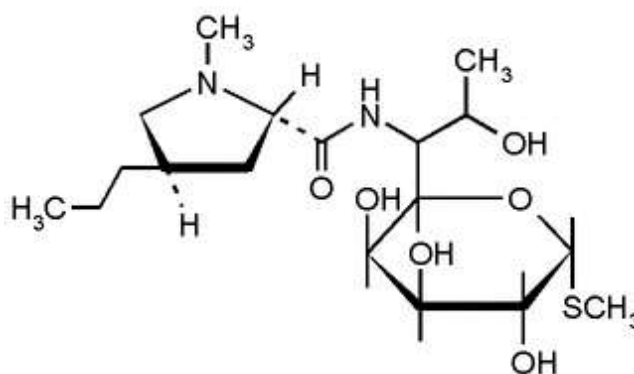
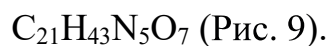


Рисунок 8. Линкомицин

1.4.2.6. Гентамицин

Гентамицин — антибиотики аминогликозидного ряда широкого спектра действия, подавляют бактериальный синтез белка, высокоактивны по отношению к аэробным грамотрицательным бактериям. Название по ИЮПАК: не имеет, так как за частую являются смесью соединений, некоторым комплексом антибиотиков. Брутто-формула:



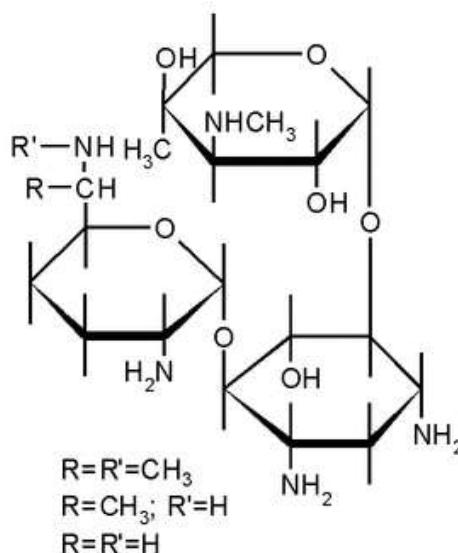


Рисунок 9. Гентамицин

Исследования ясно показывают, необходимость дальнейших исследований в этой области и о том, что в настоящее время доступные стенты с лекарственным покрытием [168] далеки от оптимальных.

1.5. Выводы и постановка задачи исследований

На протяжении всего периода своего развития стенты никогда не были самостоятельным научным или техническим открытием. Они появились из-за необходимости спасения человеческой жизни. И поэтому вопрос о степени выполнения ими заданных функций и отсутствии побочных действий всегда являлся очень важным.

Еще с 1964 года Доттер начал исследование своих нитиноловых пружин в солевом буферном растворе при нагревании. Используемые для производства стентов полимеры и тантал изначально считались коррозионно-стойкими к действию сред организма, вопрос коррозии при контакте с физиологическими жидкостями стоит в случае чаще используемых металлических сплавов.

В настоящее время существует большое разнообразие медицинских материалов. Тем не менее, все они по-прежнему имеют как достоинства, так и свои недостатки, и задача их дальнейшего улучшения имеет место.

Это показывают и многочисленные медицинские исследования, проводимые по сей день и даже чаще и обширнее с каждым годом, чем раньше. Поэтому история развития, модификации медицинских материалов все еще продолжается, чтобы они как можно совершеннее выполняли свою задачу — спасение и повышение качества человеческих жизней. Подбор для их производства новых компонентов, исследования и оценка их эксплуатационных свойств (биомеханической совместимости, гемосовместимости, биосовместимости, коррозионной стойкости, улучшенных механических свойств и емкости для доставки лекарств) и, кстати, развитие производства не только в избранных странах (США, Израиле, некоторых странах Европы), а по всему миру, чтобы сделать их более доступными, является весьма актуальным.

Задачи усовершенствования методов производства имеют место. Продолжается поиск новых подходов, в частности нанесение покрытий — лекарственных, коррозионностойких, рентгеноконтрастных.

Из анализа литературных данных можно сделать выводы, что практически по всем показателям TiNi превосходит своих конкурентов и подходит для применения, как материал основы при изготовлении медицинских изделий. Поэтому именно он был выбран в качестве основы композиционного материала.

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.

Считается, что антибиотики уменьшают риск развития рестеноза. Из-за этого применение гентамицина, цефотаксима и линкомицина для локального применения этих антибиотиков может быть целесообразным.

Задачей данной диссертационной работы является создание *композиционного биомедицинского материала «наноструктурный никелид*

титана –биodeградируемый полимер», который обладал бы возможностью локальной доставки лекарственного средства, высокими эксплуатационными характеристиками и был пригоден для создания медицинского изделия типа «стент», исследование особенностей формирования различных поверхностных полимерных слоев на никелиде титана и изучение свойств полученных композиционных материалов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Технология получения наноструктурного никелида титана

Получение тонкой проволоки никелида титана проходит в несколько этапов (рис. 10).

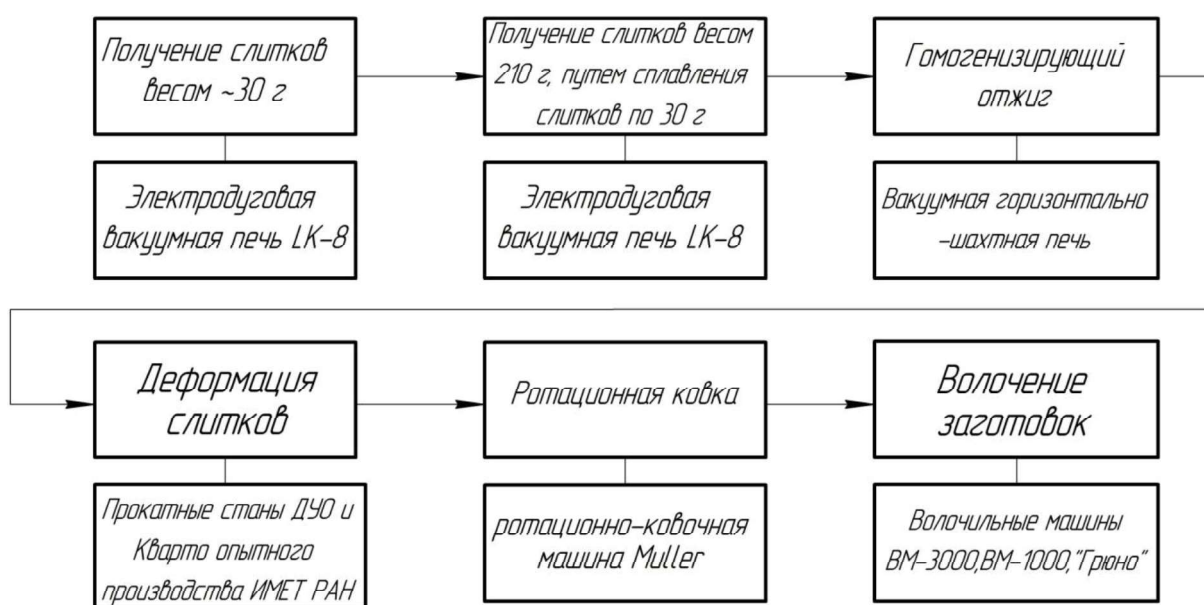


Рисунок 10. Этапы получения тонкой проволоки

На первом этапе получают небольшие слитки. Для плавки применяются металлы: титан – йодидный (чистота 99,85%), титан марки ВТ1-00 (чистота 99,65-99,70%) и никель марки Н-0 (чистота 99,9 %). Плавка сплавов проводится в семилуночном медном водоохлаждаемом поддоне на электродуговой вакуумной печи с нерасходуемым электродом в среде избыточного давления гелия или аргона при ~1,5 атм. в плавильной печи ЛК-8 (рис.11), вес каждого слитка не превышает 30 г. Далее в этих условиях полученные слитки сплавляются в единый слиток весом 210 г. на кольцевом поддоне. Конечный слиток имеет диаметр 22 мм и длиной 18 мм.



Рисунок 11. Электродуговая вакуумная печь ЛК-8

Затем проводится гомогенизирующий отжиг полученных слитков. Отжиг осуществляется в вакуумной горизонтально-шахтной печи при температуре $0,58-0,60 T_{пл}$ сплава за 5-8 часов выдержки. При этом происходит разрушение остаточной дендритной структуры слитка и выравнивание химического состава по его объёму.

Деформация слитков проводится в ручьях прокатных станков ДУО и Кварто опытного производства ИМЕТ РАН, т.е. сечение $22 \times 18 \text{ мм}^2$ сплавов деформируется на квадрат $8 \times 8 \text{ мм}^2$ при температуре нагрева заготовок до температуры валка – $700 \div 750^\circ\text{C}$.

Ротационная ковка слитков проводится на ротационно-ковочной машине Muller после прокатки в интервале температур $600-700^\circ\text{C}$ (шестикратная замена вставок-наковален), с конечным диаметром от $\sim 8 \text{ мм}$ до $4 \div 4,5 \text{ мм}$.

Волочение заготовок с $\text{Ø } 4 \div 4,5 \text{ мм}$ до проволоки диаметром 280 мкм осуществляли последовательно на волочильных машинах ВМ-3000; ВМ-1000; "Грюно" опытного производства ИМЕТ РАН по следующим режимам:

- а) Волочение с $\text{Ø } 4 \div 4,5 \text{ мм}$ до $2,5 \text{ мм}$ с подогревом до 600°C перед фильерой.

- b) Волочение с $\varnothing 2\div 2,5$ мм до 1,5 мм с подогревом до $400\div 450^{\circ}\text{C}$ перед фильерой.
- c) Уменьшение диаметра проволочных заготовок с 1,5 мм до 0,40 мм осуществляется с частыми промежуточными отжигами ($400-450^{\circ}\text{C}$ с выдержкой $40\div 60$ мин) и дальнейшее волочение с подогревом перед фильерой не выше 400°C .
- d) Дальнейшее волочение заготовок с 0,4 мм до $\varnothing 280$ мкм осуществляется без подогрева, только с промежуточными отжигами до пропуска их через холодные фильеры.

Диаметр проволоки, используемой в данной работе, составляет 280 мкм (рис. 12).

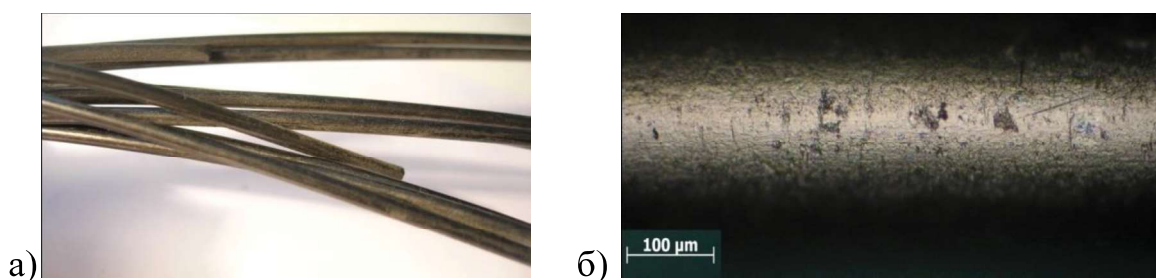


Рисунок 12. Проволоки из сплава TiNi: а) промежуточный вариант; б) наноструктурная проволока диаметром 280 мкм

2.2. Финишная термическая обработка наноструктурной проволоки никелида титана

Исследуемые образцы подвергались различным видам отжига. Для этого использовалась муфельная печь серии LOIP LF, модель 7/13-G2, оснащенная программируемым модулем управления LOIP TR-2 с установленным встроенным программным обеспечением.

Данный вид печи предназначен для выполнения нагрева, закалки, отжига различных материалов в воздушной среде при температурах от $+100^{\circ}\text{C}$ до $+1300^{\circ}\text{C}$ с пределом допускаемой погрешности установления заданной

температуры не более $\pm 10^{\circ}\text{C}$ и погрешностью поддержания температуры в камеры не более $\pm 10^{\circ}\text{C}$.

Перед проведением термической обработки (отжига) печь подогревалась до заданной температуры отжига ($T_{\text{отжига}}=400^{\circ}\text{C}$, 450°C , 500°C), затем в нее помещались образцы и выдерживались при этой температуре 15 мин, при этом в печи с помощью микропроцессорного контроллера и таймера, встроенного в печь, поддерживалась постоянная температура, равная $T_{\text{отжига}}$.

2.3 Механическая обработка поверхности наноструктурного никелида титана

Механическая обработка поверхности никелида титана проводилась с целью определения ее влияния на механические свойства полученной проволоки. Устранение загрязнений и различных дефектов, образовавшихся в ходе получения проволоки, должно привести к повышению механических свойств. Так же многими исследователями было отмечено повышение коррозионной стойкости и, как следствие, биосовместимости никелида титана за счет улучшения качества поверхности.

Механическая обработка производилось путем последовательной шлифовки проволоки вдоль ее оси наждачной бумагой зернистостью от 180 до 1000 grit и конечной обработке пастой Гои до зеркальной поверхности.

2.4. Технология получения композиционного материала

NiTi + хитозан + лекарственный агент

В качестве исходных материалов использовали следующие реактивы: хитозан высокомолекулярный (500 кДа, поставщик Aldrich), глутаминовая кислота (99%, Acros Organics), ортофосфорная кислота (осч. 16-4, ТУ 6-09-5204-85, поставщик ООО «Иреа 2000»), уксусная кислота (ледяная хч., ГОСТ 61-75, плотность 1,05 г/мл, поставщик ООО «Иреа 2000»), соляная кислота (хч., ГОСТ 3118-77, поставщик ООО «Иреа 2000»).

Хитозан плохо растворим в воде. Это связано с тем, что связи между молекулами хитозана более прочные, чем между молекулами хитозана и молекулами воды. При этом он довольно хорошо растворяется в уксусной, лимонной, соляной, фосфорной и других кислотах. Может удерживать в своей структуре растворитель, а также растворенные в нём вещества. В растворённом виде хитозан обладает большим сорбирующим эффектом, чем в нерастворенном. Выбор кислоты был обусловлен ее участием в метаболизме организма человека. Так, глутаминовая кислота (рис. 13) относится к группе заменимых аминокислот и играет важную роль в организме. Химическая формула - $C_5H_9NO_4$, химическое название: L-Глутаминовая кислота. Ее содержание в организме составляет до 25% от всех аминокислот.

Роль глутаминовой кислоты для организма человека:

- Участвует в синтезе гистамина, серотонина и ряда других биологически активных веществ;
- Обезвреживает вредный продукт распада – аммиак;
- Является медиатором;
- Входит в цикл превращений углеводов и нуклеиновых кислот;
- Из нее синтезируется фолиевая кислота;
- Участвует в обмене энергии с образованием АФТ в головном мозге.

В организме глутаминовая кислота входит в состав белков, она присутствует в плазме крови в свободном виде, а также как составная часть ряда низкомолекулярных веществ. Тело человека содержит запас глутаминовой кислоты, в случае ее недостаточности она прежде всего поступает туда, где необходима больше всего.

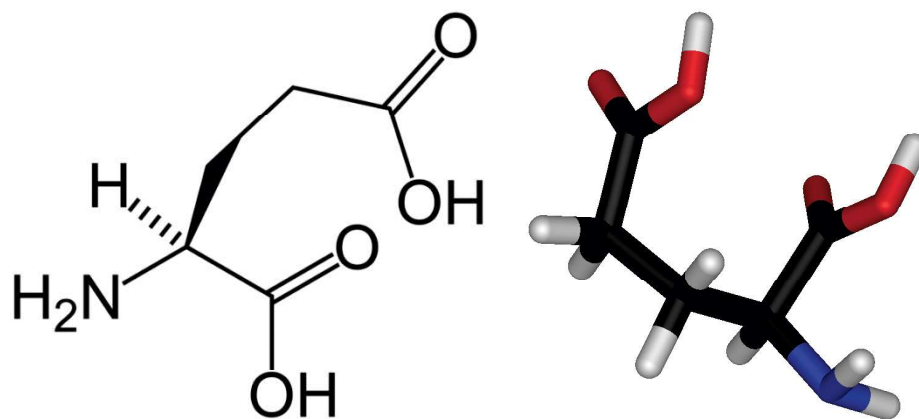


Рисунок 13. Структурная формула глутаминовой кислоты

Ортофосфорная кислота (фосфорная кислота) — неорганическая кислота средней силы, с химической формулой H_3PO_4 (Рис.14). Фосфорная кислота важная и необходимая в метаболизме организма человека, она требуется для образования ферментов, позволяющих клеткам работать в нормальном режиме и носящих название «фосфатазы». Также фосфорная кислота необходима для правильного обмена веществ, формирования костной ткани, функционирования мозга и нервных клеток. Помимо вышперечисленного, фосфорная кислота участвует в образовании таких соединений фосфора как креатинфосфат и аденозинтрифосфорная кислота (АТФ)— которые ответственны практически за все процессы, происходящие в клетках и тканях нашего тела, причем снижение количества данных веществ в организме человека чреваты парализацией любой деятельности – от умственной до физической.

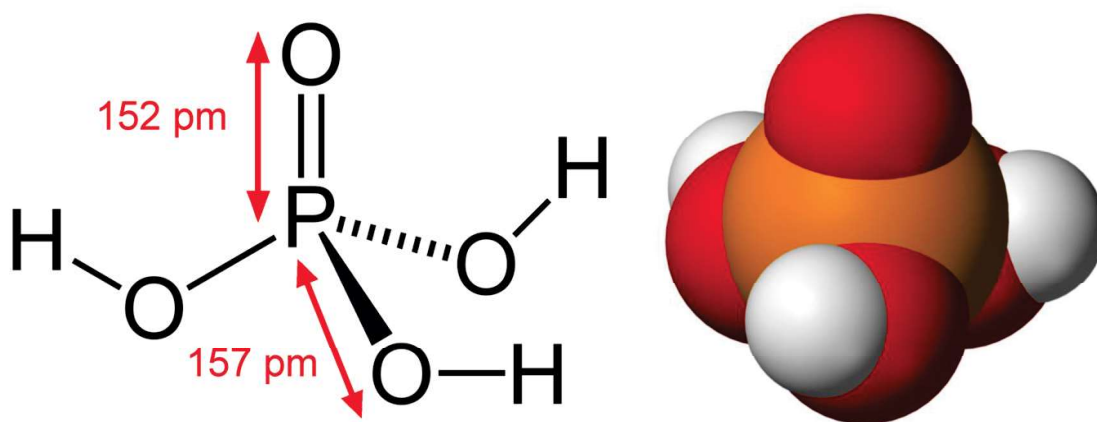


Рисунок 14. Структурная формула ортофосфорной кислоты

Соляная кислота (хлороводородная, хлористый водород) HCl - это единственная кислота, вырабатываемая нашим организмом, все остальные кислоты являются побочными продуктами метаболизма (рис. 15). Помимо того, что соляная кислота принимает участие во всасывании, она выполняет множество других важных функций: она разрушает все вредные микроорганизмы, патогенные бактерии, которые попадают в организм через рот. Покрытия на основе соляной кислоты интересны для использования на медицинских изделиях типа стэнд в верхних и нижних частях пищевода. Возможность применения таких покрытий именно в кислотной среде организма так же объясняется тем, что соляная кислота - одна из наиболее сильных кислот, может образовывать сильные и прочные связи, поэтому материалы на её основе, как предполагается, будут обладать высоким значением прочности.

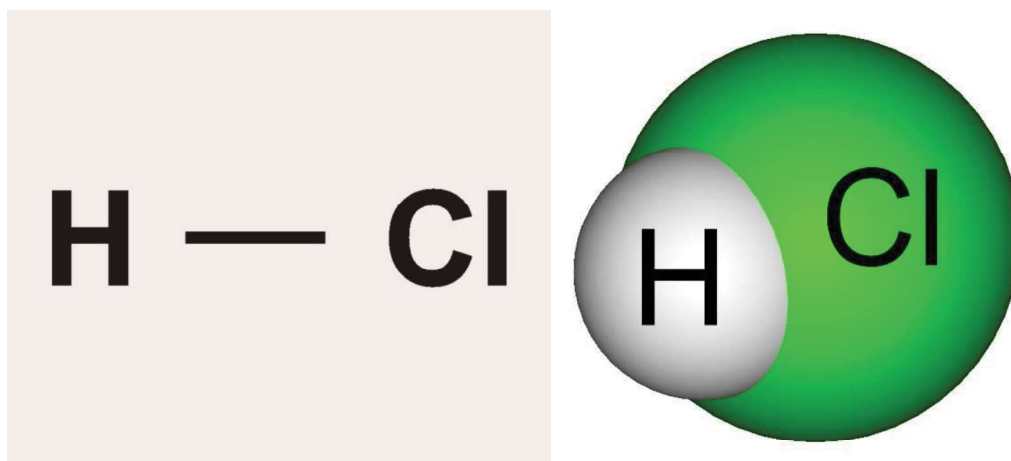


Рисунок 15. Структурная формула соляной кислоты

Уксусная кислота CH_3COOH - одноосновная карбоновая кислота, образуется при гниении и брожении (рис. 16). Использование уксусной кислоты. Это слабая, одноосновная кислота, которая тем не менее может образовывать очень прочные связи за счет активных и легко замещающихся OH -групп. Для организма человека уксусная кислота токсична, при использовании ее в концентрациях выше 30%. Поскольку, благодаря ее активности, для растворения

хитозана достаточно 3 % раствора, то какого-либо негативного влияния в организме человека не ожидается.

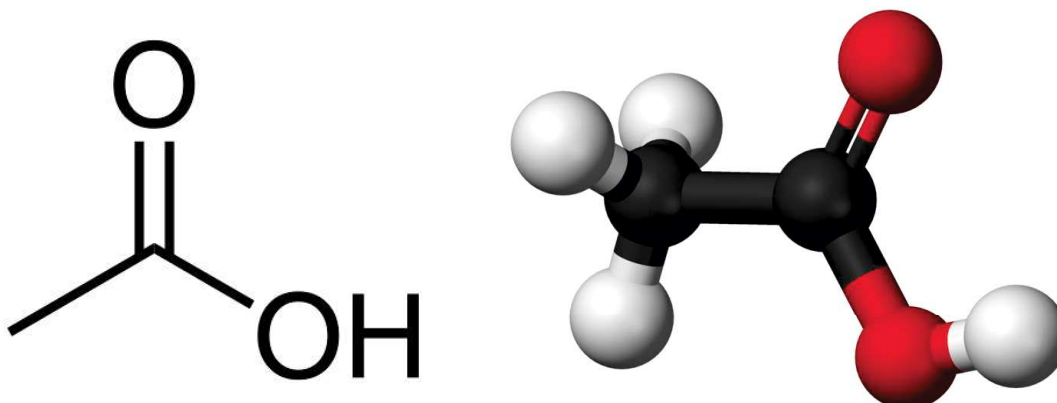


Рисунок 16. Структурная формула уксусной кислоты

Хитозановые покрытия получали методом литья раствора полимера с последующим испарением растворителя. Приготовление 3%-ных растворов хитозана в 3 %-ных растворах кислот (на 100 грамм дистиллированной воды 3,2 грамма хитозана и 3,2 грамма кислоты) проводили перемешиванием до гомогенного состояния в течение полутора часов с помощью верхнеприводной мешалки при температуре раствора 40 °С. В качестве исходных кислот были выбраны соляная, уксусная, фосфорная и глутаминовая. 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% этилового спирта с 70% аммиачной воды, промывали дистиллированной водой и сушили при 37 °С в течение 24 часов.

Для проведения исследования свойств полимерного слоя так же готовили полимерные пленки. Для этого раствор хитозана с лекарством разливали по 6 мл в пластиковые формы размером 50x30 мм и заливали фиксирующим раствором (30% этиловый спирт и 70% аммиачная вода) объемом 6 мл на 20 минут. По истечении этого времени фиксирующий раствор сливали и сушили пленки при

37 °С в течение 24 часов. Сухие пленки с лекарственным препаратом отмывали в фиксирующем растворе (50 мл на одну пленку) в течение 5 часов при комнатной температуре с последующей промывкой в дистиллированной воде, а затем в этиловом спирте. После отмывки пленки сушили при 37 °С в течение 24 часов.

2.5. Технология получения композиционного материала NiTi + ПЛА + лекарственный агент

Покрытие на основе полилактида получали методом литья раствора полимера с последующим испарением растворителя. Приготовление 3% растворов полилактида (Nature Work, USA), в 100% хлороформе (Иреа 2000, Россия) проводили перемешиванием до гомогенного состояния в течение 1 ч при температуре раствора 50 °С. Для депонирования в мембрану лекарственных препаратов 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 биосовместимости и кинетики выхода лекарственного средства готовили полимерные пленки по аналогичной технологии. Полученный раствор полилактида разливали по 6-12 мл в пластиковые формы диаметром 85 мм. После застывания мембраны высушивали при атмосферном давлении и температуре 40°С.

2.6. Исследование структуры и свойств

2.6.1. Изучения микроструктуры с помощью светового микроскопа

В данной работе исследовались образцы из никелида титана – проволока диаметром 280 мкм и тонкие пластины толщиной $h=2$ мм с целью изучения микроструктуры в исходном состоянии, после термической обработки. Образцы

помещались в специальную пластиковую цилиндрическую форму диаметром 40 мм, а затем заливались самотвердеющей пластмассой Протакрил-М, которая представляет собой композицию акриловой группы холодного отверждения типа «порошок-жидкость».

После окончательного затверждения смеси проводилось шлифование и полирование образцов на шлифовально-полировочном станке Mesapol P230 (Pressi). Для данного станка используются диски диаметром 230 мм. Фиксация диска на рабочей поверхности магнитная, скорость вращения диска варьируется от 20 до 600 об/мин.

Шлифование и полирование происходит при постоянной подаче воды для получения лучшего качества поверхности и исключения перегрева образца во время контакта с абразивными дисками.

Травление образцов проводилось в реактиве следующего состава:
1мл HF + 2мл HNO₃ + 47 мл H₂O (1HF+3HNO₃+4H₂O).

Длительность травления составляла 2-3 мин.

Металлографические исследования структуры образцов проводились на оптическом металлографическом микроскопе Carl Zeiss Axiovert 40 MAT. Наличие фото/видео-выхода обеспечило возможность документирования изображения с помощью цифровых камер и дальнейшую обработку изображения с помощью специализированных программ AxioVision, разрабатываемых фирмой Carl Zeiss.

2.6.2. Исследование микроструктуры на сканирующем электронном микроскопе

Фрактографические исследования полученных композиционных материалов и проволочных образцов проводили после испытаний на растяжение в исходном состоянии и после различных видов отжига для никелида титана и, также, после усталостных испытаний проволоки после различных видов механических обработок поверхности(для никелида титана).

Исследования проводятся на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) TESCAN VEGA II SBU, снабженном приставкой для энергодисперсионного анализа INCA Energy.

Принцип действия сканирующего электронного микроскопа основан на взаимодействии тонкого пучка электронов, сканирующего поверхность образца, с веществом. В результате взаимодействия по различным механизмам рассеяния, поглощения, вторичной эмиссии возникают сигналы обратно отраженных (BSE), вторичных (SE), поглощенных электронов, которые с помощью различных систем детектирования формируют изображение поверхности образца.

Изображение может иметь преимущественно топографический контраст (выявляется рельеф) или преимущественно композиционный контраст, когда яркость точки поверхности определяется ее химическим составом. Сопоставление изображений, полученных в разных сигналах, позволяют делать вывод о морфологии и составе поверхности. Разрешение в режиме высокого вакуума – 3.0 нм (30кВ).

Характеристическое рентгеновское излучение генерируется в случае, когда электронный луч выбивает электроны с внутренних оболочек элементов образца, заставляя электрон с более высокого энергетического уровня перейти на нижний уровень энергии с одновременным испусканием кванта рентгеновского излучения. Детектирование спектра характеристического рентгеновского излучения при использовании метода энергодисперсионного анализа (ЭДА) позволяет идентифицировать состав и измерить количество элементов в образце.

Полученные результаты позволяют делать вывод о морфологии и составе поверхности. Так же по характеру разрушения объемных и поверхностных слоев судили о толщине поверхностного слоя и об адгезии полимерного слоя к материалу основы композиционных материалов.

2.6.3. Исследование статических свойств

Статические свойства исследованных образцов определяются на механической 10 - тонной машине INSTRON 3382, со скоростью испытаний не более 2 мм/мин, с точностью скорости траверсы $\pm 0,2\%$ от значения величины установленной скорости. Точность измерения нагрузки: $\pm 0,5\%$ от измеренного значения и до 1/100 максимального значения динамометрического датчика, по данным технического паспорта прибора.

Для проведения испытаний на растяжение используются тонкие проволочные образцы никелида титана диаметром 280 мкм после различных видов термической обработки (отжиг при $T_{\text{отжига}}=400^{\circ}\text{C}$, 450°C , 500°C , время выдержки $\tau=15$ мин), а так же после нанесения полимерных композиций.

Длина рабочей части образцов составляет 28 мм. На одну экспериментальную точку испытывается по 3-5 образцов, перед испытаниями образцы полируются. Установка и закрепление образцов в испытательной машине не вызывает дополнительных напряжений от несоосности образцов и захватов. Все образцы намеченной серии испытываются на одной и той же машине, которая удовлетворяет метрологическим требованиям. Суммарная погрешность измерений образцов в процессе испытания не превышает 0,5% от величины измеренных напряжений, по данным технического паспорта прибора.

Обработка полученных данных происходит с помощью специальной программы BLUEHIL.

С помощью статических испытаний на растяжение определяются следующие механические свойства:

- предел пропорциональности(условный) [$\sigma_{\text{пл}}$];
- предел текучести(физический) [σ_{T}];
- предел текучести(условный) [$\sigma_{0,2}$];
- временное сопротивление [σ_{B}];

2.6.4. Исследование усталостных свойств

При проведении испытаний усталостных свойств использовались тонкие проволочные образцы диаметром 280 мкм после различных видов механической обработки.

Испытания осуществлялись по схеме нагружения «изгиб с вращением». Для этого использовалась установка (рис.17) для усталостных испытаний тонких проволок.



Рисунок 17. Установка для усталостных испытаний тонких проволок

Общая схема установки показана на рисунке 18. Установка содержит патрон (1) для закрепления проволочного образца (2), привод (3) для вращения патрона и устройство для создания в образце изгибной нагрузки, выполненное с криволинейным каналом (4) в виде полый обоймы (5) с крышкой (6). Внутри обоймы установлен набор пластин (7), расположенных перпендикулярно оси вращения патрона и зафиксированные относительно обоймы с помощью узлов фиксации (8). При этом криволинейный канал нагружающего устройства образован крышкой и пазами (9), выполненными в пластинах (7). Кроме того, установка оснащена датчиком (10) для контроля числа оборотов привода вращения патрона и датчиком (11) для регистрации факта разрушения

проволочного образца, функционально связанным с источником питания привода вращения и отключающим привод при разрушении образца. Привод вращает патрон с закрепленным в нем образцом. Рабочая часть образца размещается в криволинейном канале. Заданный профиль изгиба проволоки задается выставлением пластин по шаблону. Число циклов нагружения до разрушения образца определяется с помощью счетчика оборотов.

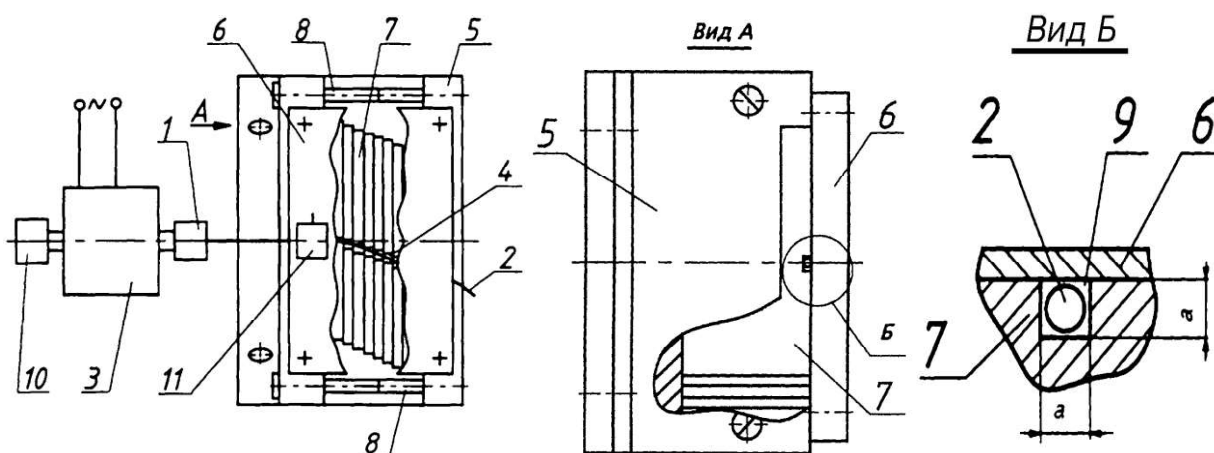


Рисунок 18. Общая схема установки для усталостных испытаний тонких проволок, где 1- патрон для закрепления проволочного образца; 2 - проволочный образец; 3 - привод для вращения патрона и устройство для создания в образце изгибной нагрузки; 4 - криволинейный канал; 5 - поля обойма; 6 – крышка; 7- набор пластин; 8 - узлы фиксации; 9 – пазы; 10 - датчик для контроля числа оборотов привода вращения патрона; 11- датчиком для регистрации факта разрушения проволочного образца

Испытания проводились 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. Длина рабочей части образцов составляла $\approx 50 \dots 100$ мм. При разрушении образцов испытания автоматически прерывались.

2.6.5. Рентгеноструктурное исследование

Исследования проводились на рентгеновском дифрактометре "Ultima IV" фирмы "Ригаку" (Япония), которое предназначено для рентгеновских дифракционных исследований различных поликристаллических веществ, материалов и изделий (неорганических и органических веществ, металлов и сплавов, композитов, пленок и покрытий).

Объекты исследования в виде пластин могут иметь толщину до 10 мм и диаметр до 60 мм, объекты неопределенной формы должны иметь плоские участки с размерами не более 20мм×20мм. Полученные данные рассчитывались по специальной программе, разработанной фирмой "Ригаку" (Япония).

Для проведения исследования подготавливались специальным образом образцы. На кварцевую подложку (стекло) наклеивались вплотную друг к другу тонкие проволочные образцы диаметром 280 мкм и длиной 10 мм, таким образом, чтобы в итоге получился «единый» образец 10×10 мм и толщиной 280 мкм.

2.6.5. Исследование биodeградации

Для оценки поведения полимера в организме, были проведены исследования по биodeградации. Исследования проводили при различных рН среды, имитирующие различные жидкости организма. Так при рН=5,8 имитируется жидкость нижней части кишечника, при рН=7 имитируется кровь организма и при рН=9 имитируется жидкость толстой кишки. Биodeградацию пленок определяли по потере массы. Образцы, в контрольный момент времени, извлекались из буферных растворов, промывались в дистиллированной воде и высушивались в течении двух суток при температуре 37°C.

2.6.6. Исследование кинетики выхода лекарственного агента

Лекарственные средства, внедренные в полимерную матрицу дисперсно, в виде включений, дают возможность контролируемого высвобождения лекарства

путем диффузии. В зависимости от количества исходного полимера, толщины пленки и среды растворения темп выхода лекарственных веществ из полимерных покрытий может варьироваться от быстрого к медленному. Разработка технологии введения лекарственных препаратов проводилась на хитозановых пленках с уксусной, соляной, фосфорной и глутаминовой кислотой и полилактидных пленках, в которые вводились антибиотики широкого спектра (Линкомицин, Цефотаксим, Гентамицин).

Все изучаемые соединения являются органическими, имеют достаточно сложную структуру и поглощают электромагнитное излучение в ультрафиолетовой области спектра. Исследования зависимости концентрации антибиотиков в растворе от времени использовали дифференциальную спектроскопию (Varyan Cary 100, Австралия). Суть метода заключается в изучении спектральных свойств двух и более растворов отличающихся по какому-либо одному признаку. В нашем случае 1). Хитозан+антибиотик+вода; 2). Хитозан+вода; 3) Вода, а так же сравнение раствора, образующегося над полилактидной мембраной с антибиотиком, и раствора над полилактидной мембраной без антибиотика. Каждая группа является парой для следующей, так как отличается от нее на один компонент. Для этого необходимо знать коэффициенты молярного поглощения антибиотиков при конкретных длинах волн, что позволит оценивать концентрации антибиотиков в растворе. Для этого исследованы спектры антибиотиков в различных концентрациях.

Для растворов поглощающих веществ в непоглощающих свет растворителях показатель поглощения может быть записан как:

$$K_{\lambda} = X_{\lambda} \times C, \quad (1)$$

где: X_{λ} - коэффициент, характеризующий взаимодействие молекулы поглощающего растворенного вещества с излучением (светом) с длиной волны λ (приведен на 1 см оптического пути), C – концентрация растворённого вещества в размерности моль/л.

При определении концентрации обычно используют следующую формулу:

$$C = K_{\lambda} / X_{\lambda} \quad (2)$$

Согласно закону Бера X_{λ} не зависит от C , то есть на способность молекулы поглощать свет не влияют другие окружающие её молекулы этого же вещества в растворе.

2.6.7. Биологическая совместимость

Диплоидные дермальные фибробласты человека выращивали в смеси питательных сред DMEM/F12 (Биолот, Россия) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Gibco, USA), при 37°C, в условиях 5% содержания CO₂ в воздухе. В экспериментах использовали клетки 3–4 пассажей.

Для анализа цитотоксичности клетки высевали в 12-луночные культуральные планшеты в концентрации $1,5 \times 10^4$ клеток/см². Через 5 часов от момента посева к клеткам были добавлены образцы материалов ($n=4$). Цитотоксичность оценивали по отношению количества живых клеток в опытных и контрольных (без добавок образцов) культурах после 72 ч культивирования от момента добавления агентов. Для этого питательную среду и исследуемые образцы из лунок удаляли. Клетки промывали фосфатным буфером и окрашивали, добавляя 0.2% раствор кристаллического фиолетового в 20% этаноле на 10 мин. После этого клетки промывали, добавляли 1% раствор додецила сульфата натрия для того, чтобы лизировать клетки, и измеряли оптическую плотность при 560 нм, используя планшетный спектрофотометр (Infinite F200, Tecan). Лунки, инкубированные с ростовой средой без клеток, обрабатывались таким же образом и использовались для определения фоновой оптической плотности. Цитотоксический эффект оценивали по отношению разности между оптической плотностью в опыте и фоном к разности между оптической плотностью в контроле и фоном.

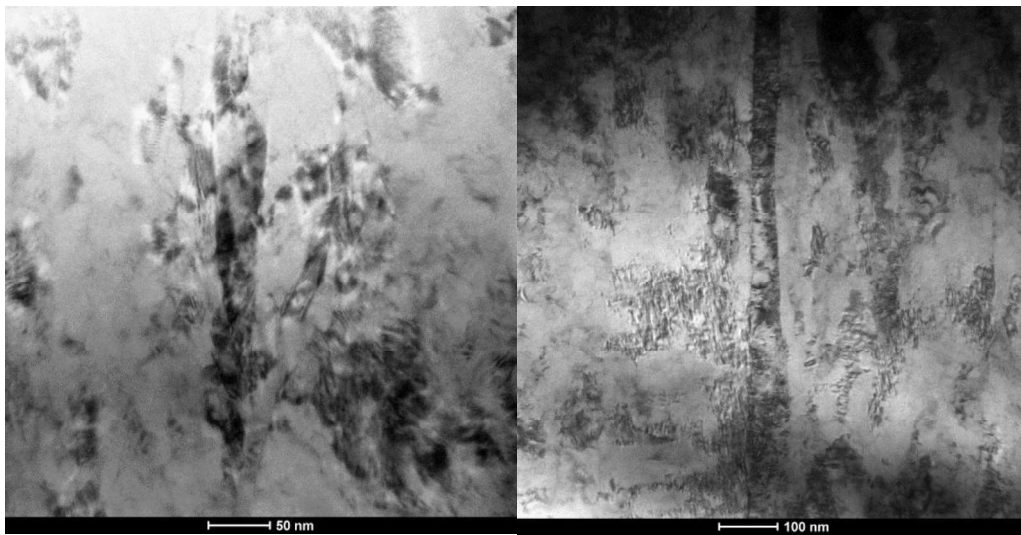
Глава 3. НАНОСТРУКТУРНЫЙ НИКЕЛИД ТИТАНА

3.1. Исследование фазового состава и структуры

Исследования структуры позволяют сказать в виде каких соединений и в составе какой кристаллической решетки титан и никель составляют исследуемый сплав, что напрямую определяет набор эксплуатационных свойств материала. Например, такие необходимые в целях медицинского применения свойства никелида титана как псевдоупругость (суперэластичность) и эффект памяти формы определяются наличием (и преобладанием) в его составе соединения $TiNi$ в аустенитном ($B2$ -фаза, представляющая собой ОЦК решетку) и мартенситном ($B19'$ -фаза, представляющая собой орторомбическую решетку с моноклинным искажением исходной ОЦК решетки) состояниях соответственно.

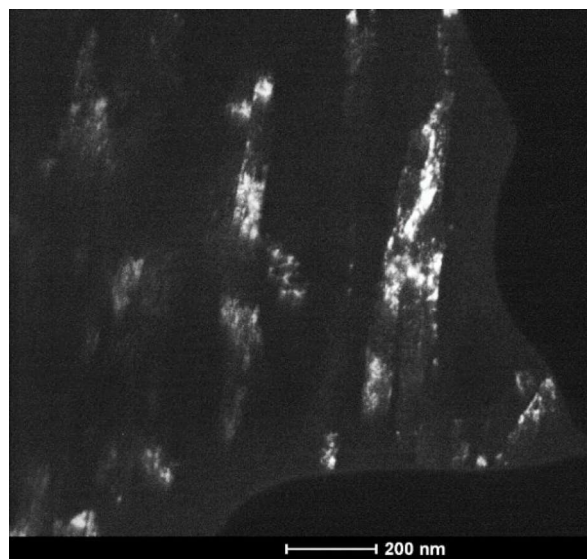
Для подтверждения наличия наноструктуры в никелиде титана было проведено исследование образцов на ПЭМ с целью определения размера зерен кристаллита.

На светлопольных и темнопольных изображениях ПЭМ (рис.19) можно видеть, 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. На светлопольном изображении четко выражены 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).



а)

б)



в)

Рисунок 19. Светлопольные (а,б) и темнопольные (в) изображения ПЭМ деформированных зерен и скоплений дислокаций.

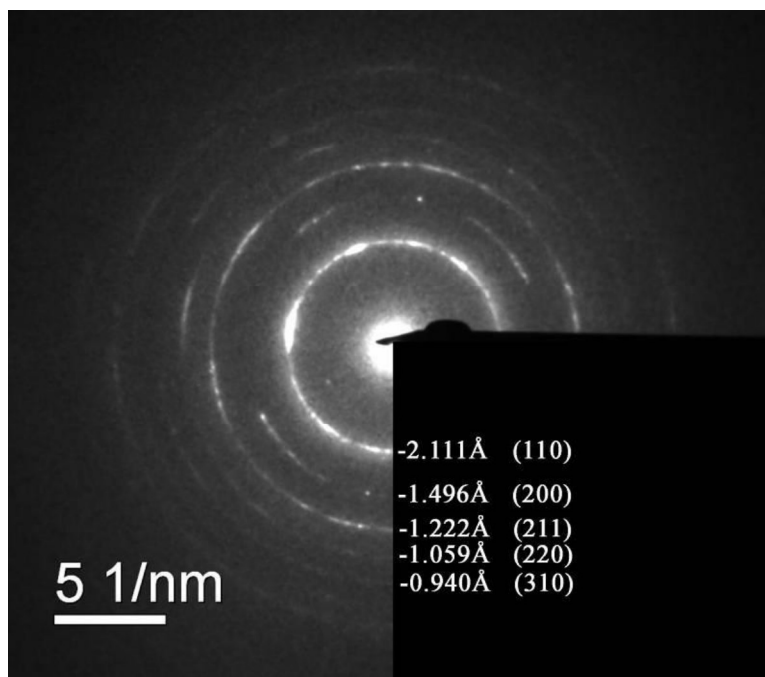
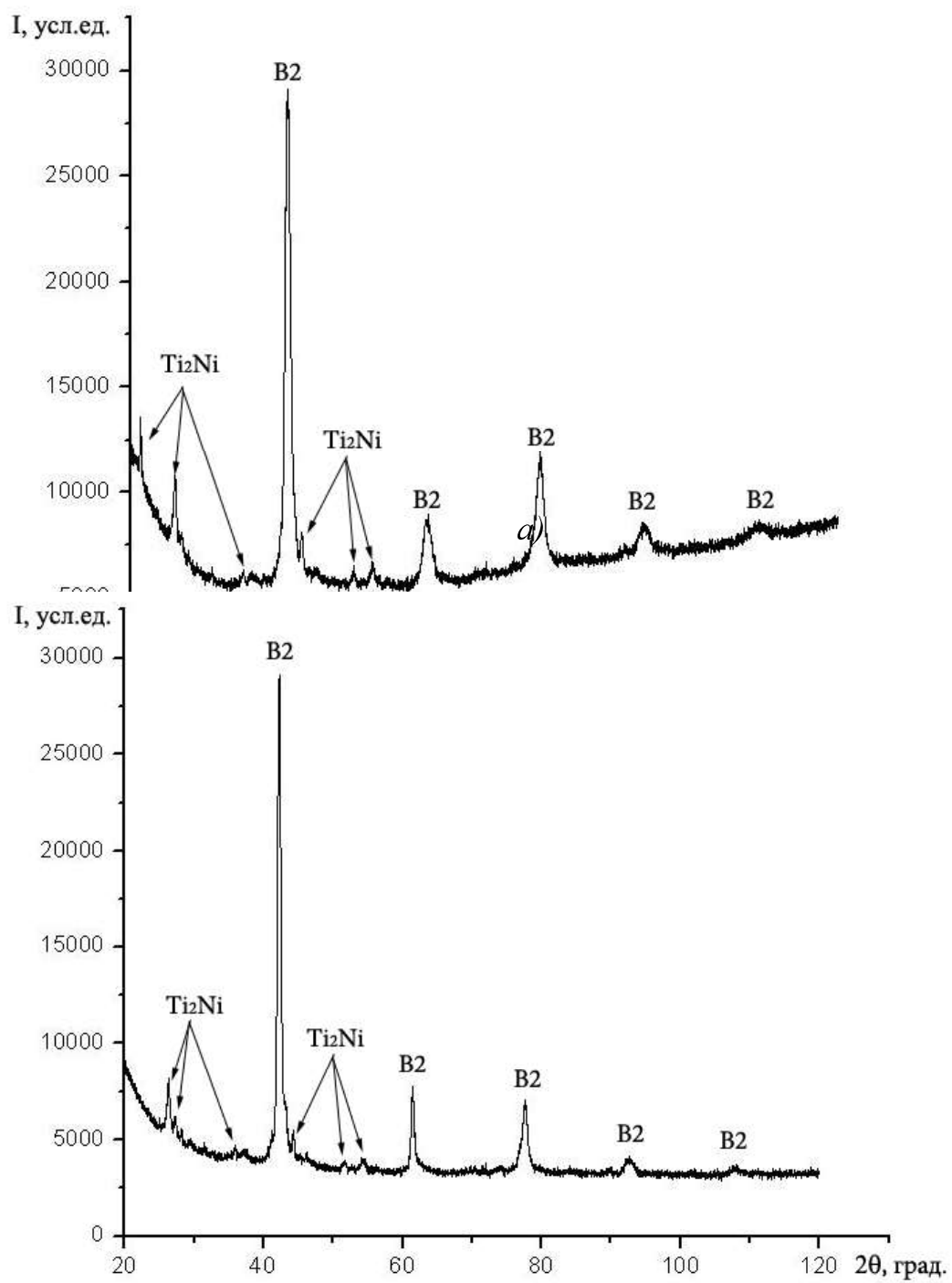


Рисунок 20. Микродифракционная картина

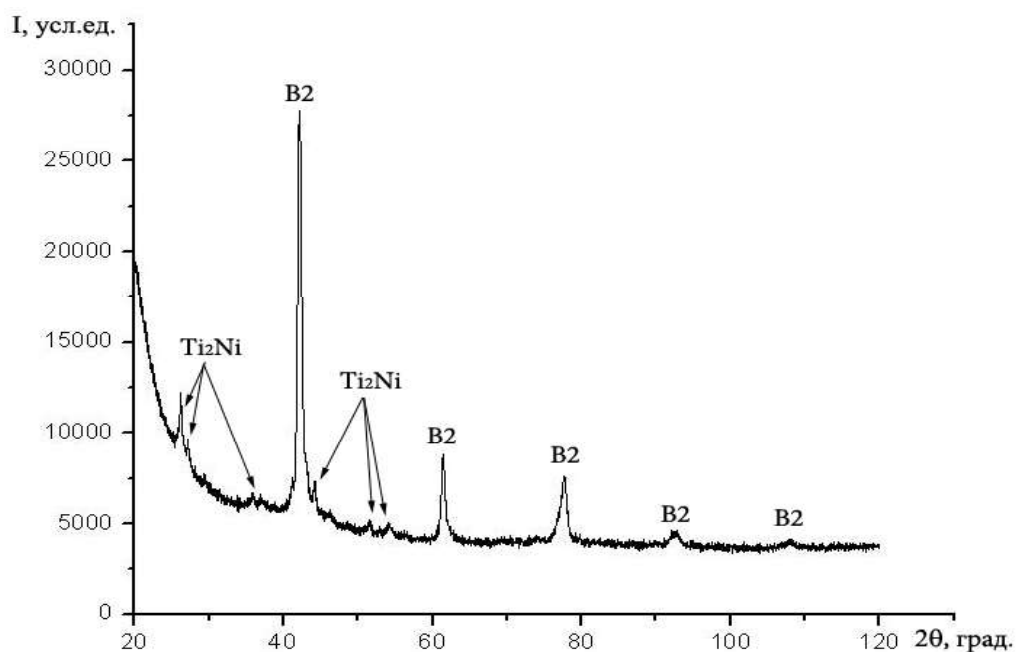
Согласно микродифракционной картине (рис.20) фазовый состав образца представлен В2-фазой и интерметаллидами Ti_2Ni .

Из данных микроструктур тоже был сделан вывод, что основа исследуемого сплава представлена В2 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 В2 фаза составляет основу материала при всех использованных температурах отжига.

Рентгеноструктурный анализ (рис. 21) подтверждает выводы после микроструктурных исследований. Из рентгенограмм видно, что сплав состоит из В2-фазы и Ti_2Ni и не меняется после различных термических обработок .



б)



в)

Рисунок 21. Рентгеноструктурный анализ образцов никелида титана: а) в исходном состоянии; б) после отжига 450 °С, в) после отжига 500 °С;

3.2. Исследование влияния термической обработки

3.2.1. Исследование статических свойств

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

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

образец	$\sigma_{\text{пц}}$, МПа	$\sigma_{0,2}$, МПа	$\sigma_{\text{в}}$, МПа
в исходном состоянии	448±5	507±5	1485±7
отжиг 400 °С, 15 мин	496±4	572±5	1555±8
отжиг 450 °С, 15 мин	674±6	742±4	1885±7
отжиг 500 °С, 15 мин	489±4	566±5	1507±6

На рисунках 22-23 проиллюстрированы результаты механических испытаний образцов в исходном состоянии и после различных видов термической обработки.

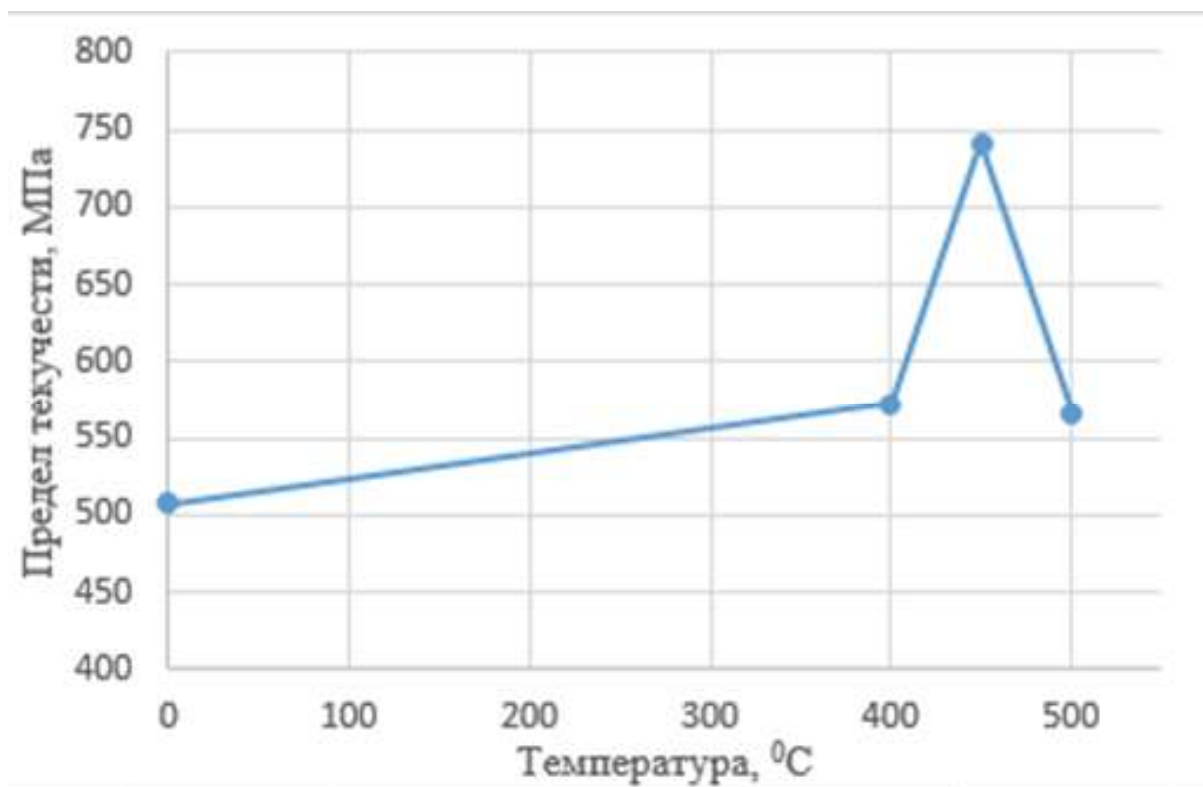


Рисунок 22. Влияние различных видов термической обработки на предел текучести образцов

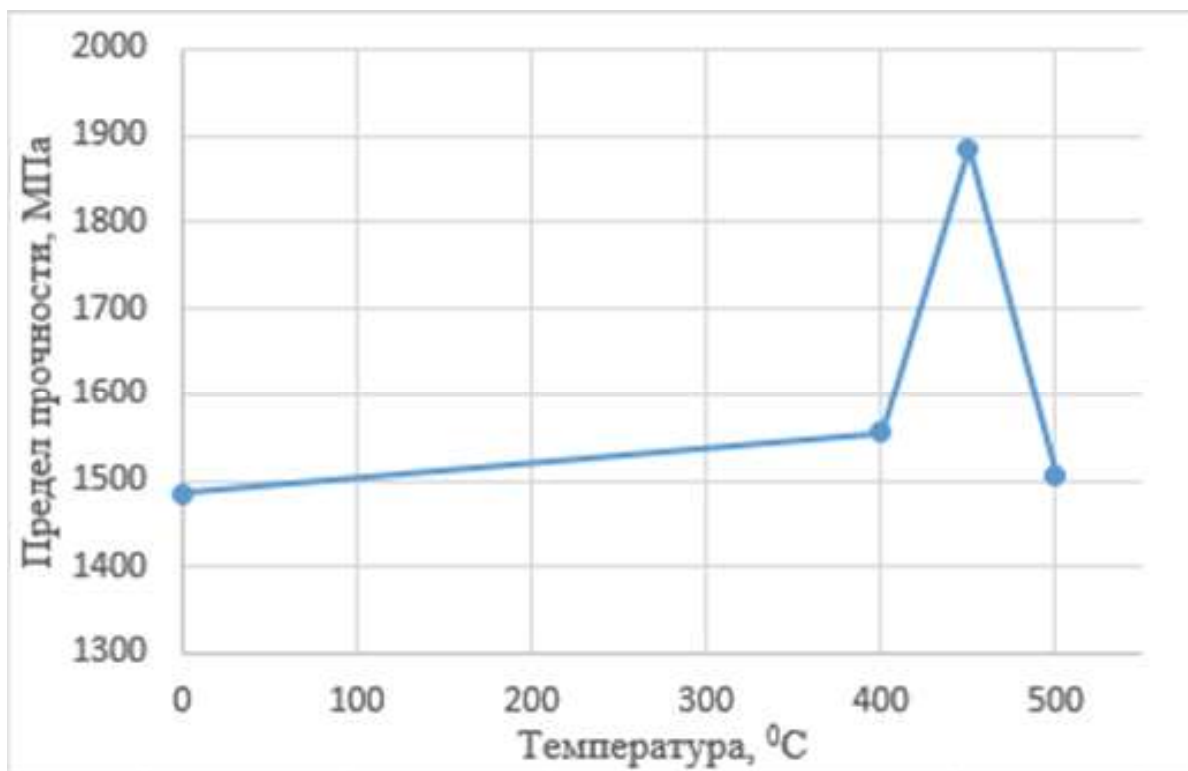


Рисунок 23. Влияние различных видов термической обработки на предел прочности образцов

По данным табл. 1 и рис. 22-23 можно сделать вывод о том, что оптимальным комплексом механических свойств обладает образец никелида титана отожженный при $T=450\text{ }^{\circ}\text{C}$ после выдержки 15 мин. Из этого следует, что образцы после термической обработки при $T=450\text{ }^{\circ}\text{C}$ после выдержки 15 мин по отношению к образцам в исходном состоянии улучшили свои прочностные характеристики ($\sigma_{\text{тц}}$ на 51 %, $\sigma_{0,2}$ на 46 %, $\sigma_{\text{в}}$ на 27 %). Для примера на рис. 5.4 показаны кривые растяжения в исходном состоянии и после термической обработки, которая дает наилучшие результаты по механическим испытаниям.

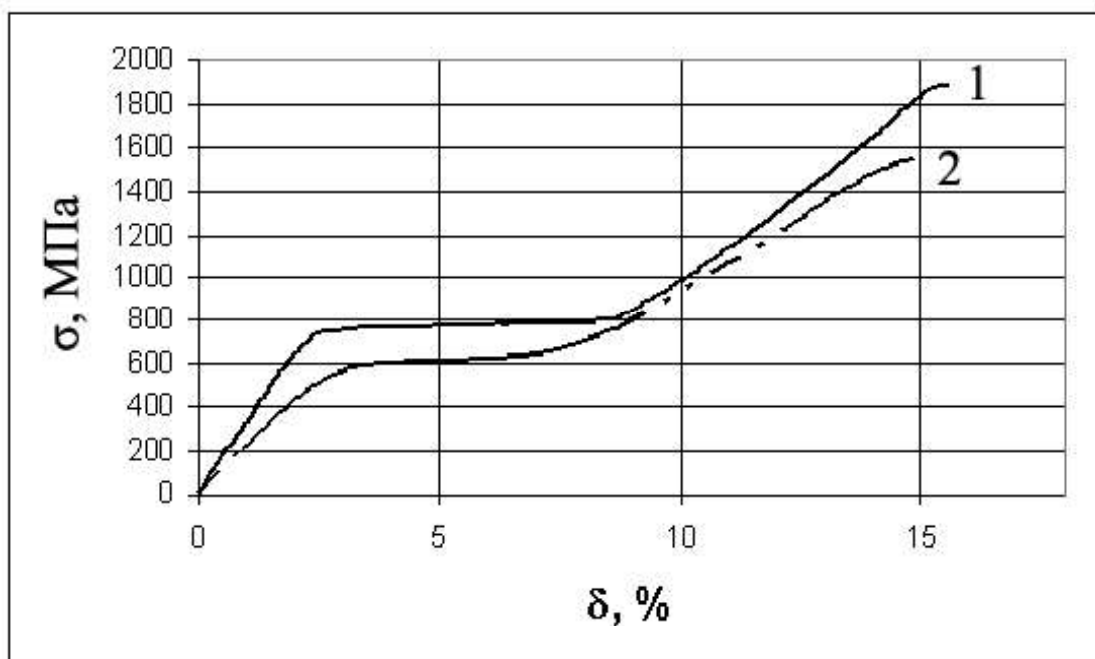


Рисунок 24. Кривая растяжения никелида титана: 1-образец после отжига 450°C в течении 15 минут; 2-образец в исходном состоянии.

Из рис. 24 видно, что площадка текучести (переход аустенита в мартенсит деформации) увеличилась на 53%, а относительное удлинение (δ), которое является характеристикой пластичности, на 27%.

Таким образом, по результатам механических испытаний можно сказать, что образцы после отжига при $T=450$ °C и выдержки 15 мин обладают наилучшим комплексом механических свойств, по сравнению с образцами в исходном состоянии и после других термических обработок (отжиг при $T=400$ °C и выдержки 15 мин и отжиг при $T=500$ °C и выдержки 15 мин).

3.2.2. Исследование усталостных свойств

На рисунке 25 показаны результаты усталостных испытаний образцов в исходном состоянии и после различных видов термической обработки наноструктурного никелида титана.

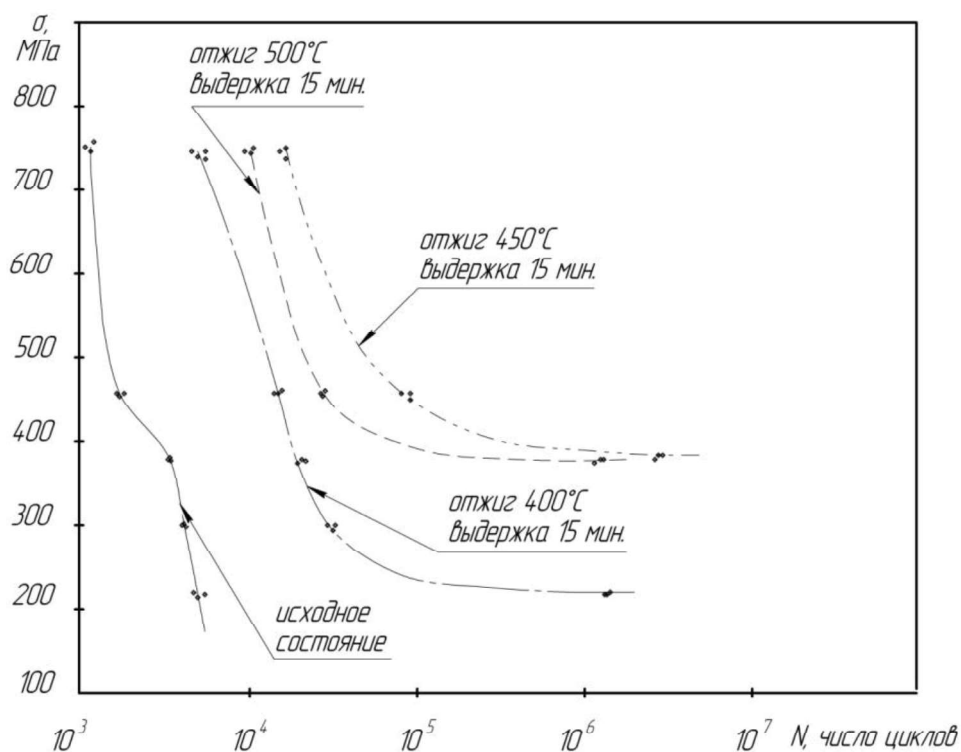


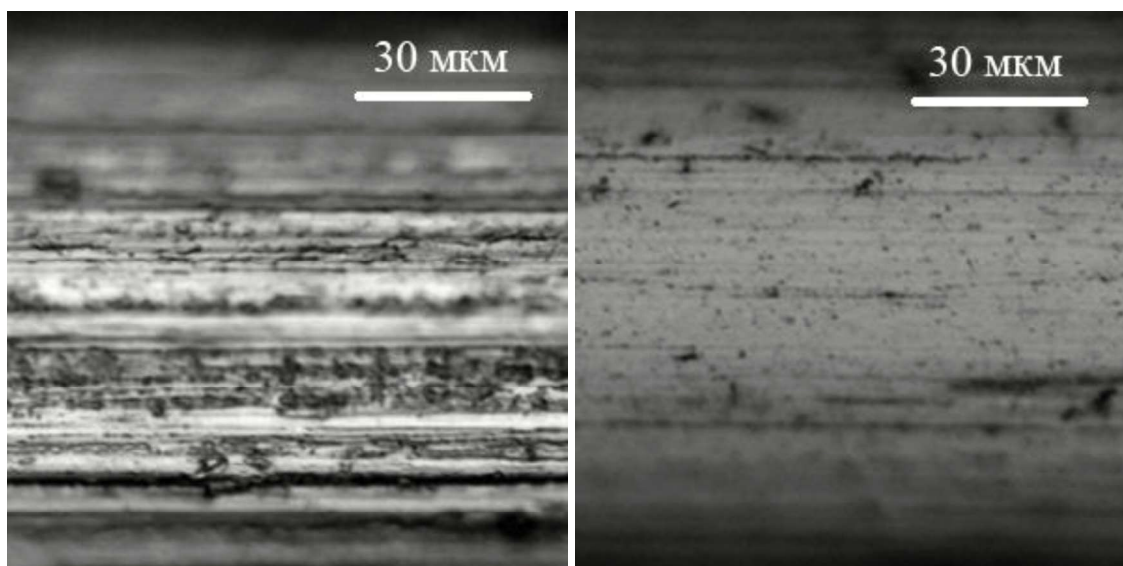
Рисунок 25. Усталостная кривая напряжение – число циклов вращения

Из кривых усталости (рис. 25) 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 $\sigma_{выносливости}=220\text{ МПа}$, при увеличении температуры отжига до $T_{отж}=450\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\sigma_{выносливости}$ 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 $\sigma_{выносливости}$, которое составляет 380 МПа. Таким образом, лучшими усталостными свойствами обладают образцы после термической обработки ($T_{отж}=450\text{ }^{\circ}\text{C}$, выдержка=15 мин), у которых предел выносливости составляет 400 МПа.

3.3. Исследование влияния механической обработки

В исходном состоянии на поверхности проволоки имеется бороздчатый рельеф (рис. 26), направленный по оси волочения, присутствуют вмятины плоской формы и дефекты в виде ямок. Ямки, образовавшиеся очевидно в

результате вдавливания в поверхность проволок при волочении твердых частиц, являются наиболее глубокими дефектами. Для проволок, с обработанной наждачной бумагой поверхностью, кроме бороздок от абразива в направлении обработки также присутствуют дефекты в виде ямок. Ямки имеют несколько большую ширину и глубину чем бороздки, но разница в размерах меньше чем после волочения. Их появление, видимо, вызвано вдавливанием в металл наиболее крупных абразивных частиц. С уменьшением зернистости наждачной бумаги крупные дефекты ямочного типа пропадают. Так как бороздки, имеющиеся на поверхности проволок после волочения и наждачной бумаги, направлены вдоль оси проволок, то в поперечном сечении образцов они будут иметь тот же вид, что и дефекты ямочного типа. Таким образом, для всех рассматриваемых состояний поверхности проволок в качестве характеристических дефектов можно принять дефекты ямочного типа. Для количественного описания величины поверхностных микродефектов удобно использовать безразмерную величину R/d , где R - максимальный размер характеристических поверхностных микродефектов, а d - диаметр образца.



а)

б)

Рисунок 26. Микроструктура поверхности проволок:

а - после волочения, б - $R/d=0,004$

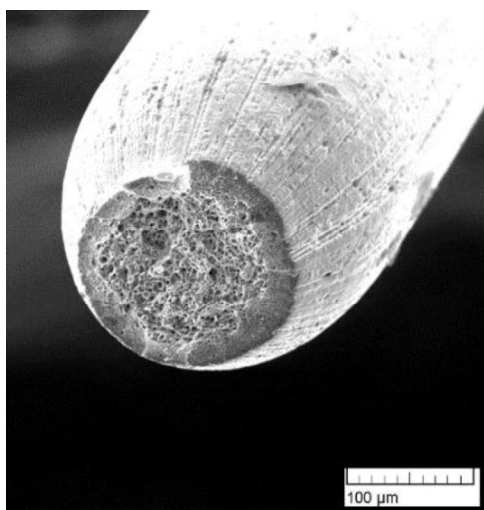
С улучшением качества поверхности прочностные характеристики улучшаются ($\sigma_{0,2}$, $\sigma_{фг}$, $\sigma_{в}$) на 19; 25 и 14 % соответственно, а относительное сужение ψ увеличивается на 11 %. Критическая величина относительной глубины максимальных поверхностных микродефектов R/d, после которой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

Таблица 2. Статические свойства проволоки из наноструктурного TiNi

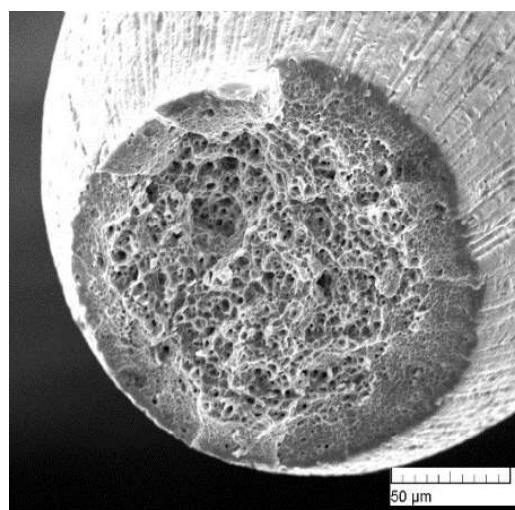
R/d	$\sigma_{0,2}$, МПа	$\sigma_{фг}$, МПа	$\sigma_{в}$, МПа	Ψ , %
0,004	628±5	683±6	1710±5	53±1
0,009	604±3	654±3	1695±6	52±1
0,017	587±2	623±4	1655±7	51±1
0,024	507±4	515±6	1485±5	47±1

3.4. Фрактографические исследования

На рис. 27 представлены данные, полученные после фрактографических исследований образцов в исходном состоянии из никелида титана после их испытаний на растяжение.



а)



б)

Рисунок 27. Общий вид исходной проволоки

На рис. 28 представлен характерный вид изломов приповерхностных слоев проволочных образцов, на рис. 29 - внутренних слоев.

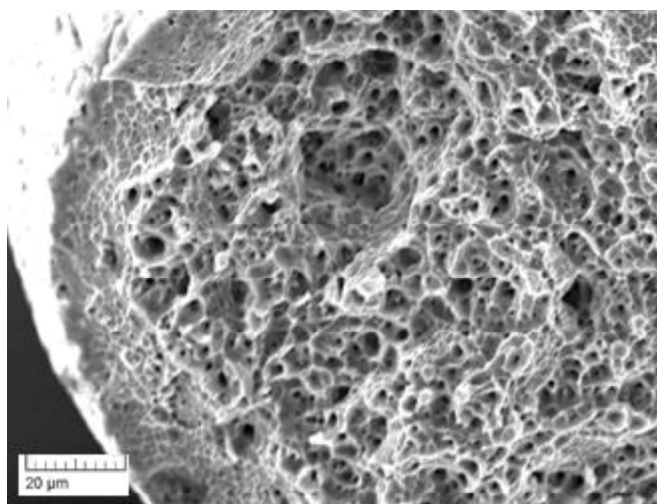


Рисунок 28. Характерный вид изломов приповерхностных слоев проволочных образцов.

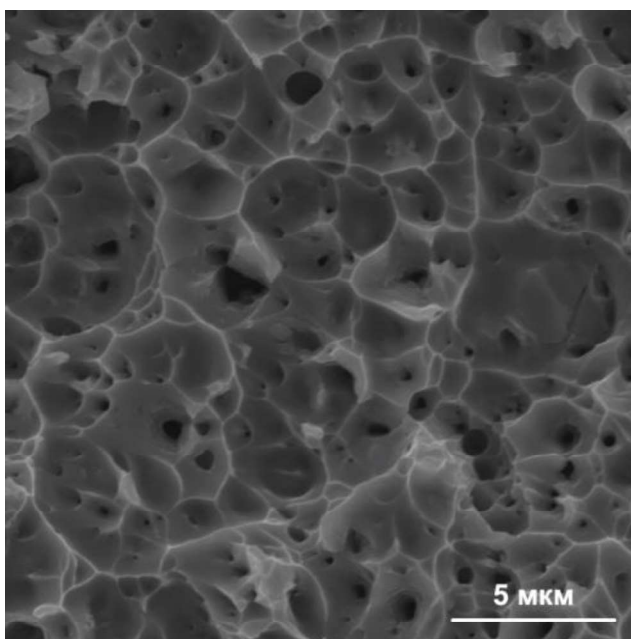


Рисунок 29. Характерный вид изломов внутренних слоев проволоочных образцов

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 проволоочных образцах при растяжении происходит на поверхности, а затем распространяется к внутренним слоям образцов. Термическая обработка практически не оказывает влияние на характер разрушения. В то же время, картина поверхности разрушения приповерхностных слоев отличается от таковой для внутренних слоев визуально более сложным и направленным характером рельефа, а так же тем, что число «чашек» больше, а их размеры заметно меньше. Разброс размеров чашек для излома внутренних слоев примерно в 2 раза больше, чем для излома приповерхностных слоев. Различия в изломах внутренних и приповерхностных слоев образцов свидетельствуют о том, что процессы структурной самоорганизации на этапе распространения магистральной поперечной трещины протекали в них по-разному.

Общий вид типичных *усталостных* изломов для исследуемых образцов (на примере образцов после термической обработки при 450 °С) представлен на рисунке 30. Характер разрушения для образцов с разной термической обработки в целом одинаковый.

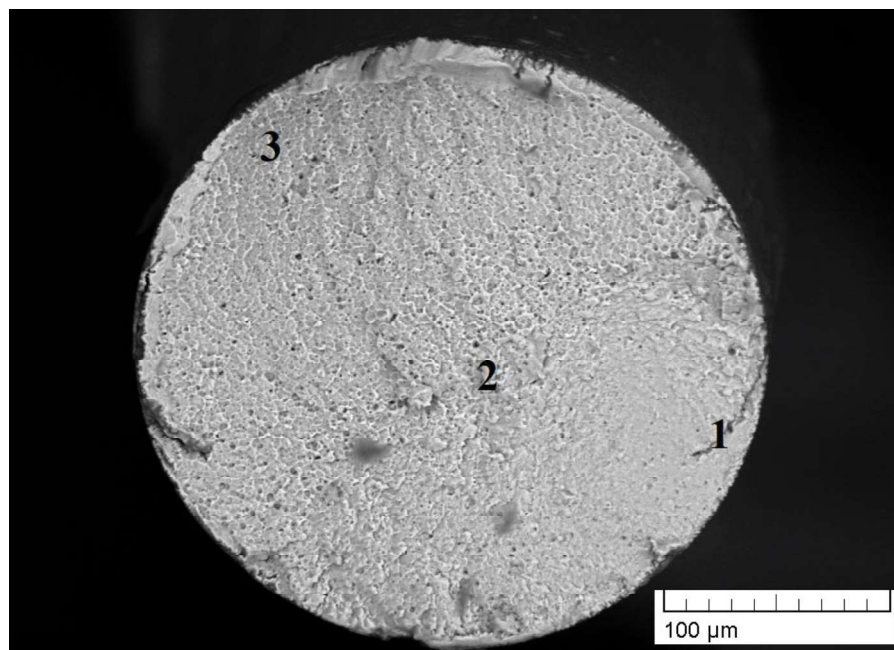


Рисунок 30. Общий вид усталостного излома: 1– зона зарождения микротрещины; 2 – переход от зоны усталостного разрушения в зону статического долома; 3 – зона статического долома

Зарождение усталостной трещины начинается происходило с поверхности образцов. Сначала образуется и растет зародышевая микротрещина. Поверхность излома в зоне роста зародышевой микротрещины представляет собой характерный мелкобороздчатый рельеф. Можно отметить, что зародышевых микротрещин иногда возникает несколько, однако только одна из них затем переходит в макротрещину. После достижения глубины от поверхности примерно 10...20 мкм начинается развитие магистральной трещины.

Магистральная трещина растет достаточно равномерно в перпендикулярной к оси образца плоскости. Судя по «ручьевидному» рельефу

скорость ее роста относительно велика. Поверхность излома можно охарактеризовать как мелкоскладчатый рельеф с крупными элементами межзеренного скола. После достижения определенного размера трещины происходит вязкий долом образца. В зоне излома, соответствующей переходу от усталостного разрушения к долому, наблюдается исчезновение «ручьевидного» рельефа и появления «чашек» вязкого микроразрушения. Модельная схема усталостного излома образца представлена на рисунке 31.

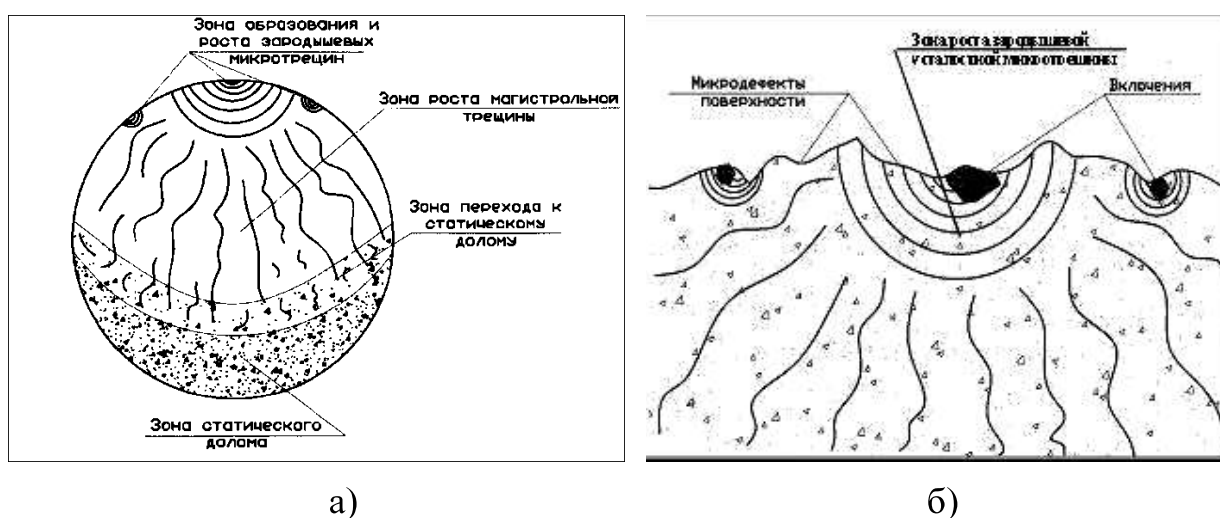


Рисунок 31. Схемы картины усталостного разрушения образцов: а) общий вид, б) зона зародышевой микротрещины

3.5. Выводы по главе 3

1. Проведены структурные исследования полученной проволоки никелида титана. Подтверждено образование наноструктуры в никелиде титана. Зерна, вытянутые вдоль оси проволоки, имеют размер в поперечном сечении порядка 30-70 нм, в продольном – микрометры. Основа полученной проволоки представлена В2 фазой никелида титана с включением интерметаллидов Ti_2Ni . Температура отжига не влияет на размеры интерметаллидов Ti_2Ni .

2. Проведено исследование по влиянию термической обработки на статические свойства получаемой наноструктурной проволоки никелида титана. Выбраны оптимальные параметры отжига: 450 °С, 15 мин, при которых наблюдается увеличение предела пропорциональности на 50,4 %, предела текучести на 46,4 %

и предела прочности на 26,9% в сравнении с никелидом титана в исходном состоянии. При этом происходит увеличение площадки текучести (переход аустенита в мартенсит деформации) на 53%, а относительное удлинение увеличивается на 27%.

Выбранные оптимальные параметры отжига: 450 °С, 15 мин, - подтверждаются и при исследовании усталостных свойств. Предел выносливости после отжига составляет 400 МПа, в то время как в исходном состоянии образцы проволоки никелида титана разрушаются прежде, чем достигнут предела выносливости.

3. Проведено исследование влияния топографической структуры поверхности на механические свойства. С улучшением качества поверхности прочностные характеристики улучшаются ($\sigma_{0,2}$, $\sigma_{фт}$, $\sigma_{в}$) на 19; 25 и 14 % соответственно, а характеристика пластичности ψ увеличивается 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

Глава 4. КОМПОЗИЦИОННЫЙ БИМЕДИЦИНСКИЙ МАТЕРИАЛ «НИКЕЛИД ТИТАНА-ХИТОЗАН С ВВЕДЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ АГЕНТОМ»

4.1. Изучение влияния растворяющих агентов на физико-химические свойства полимерного слоя

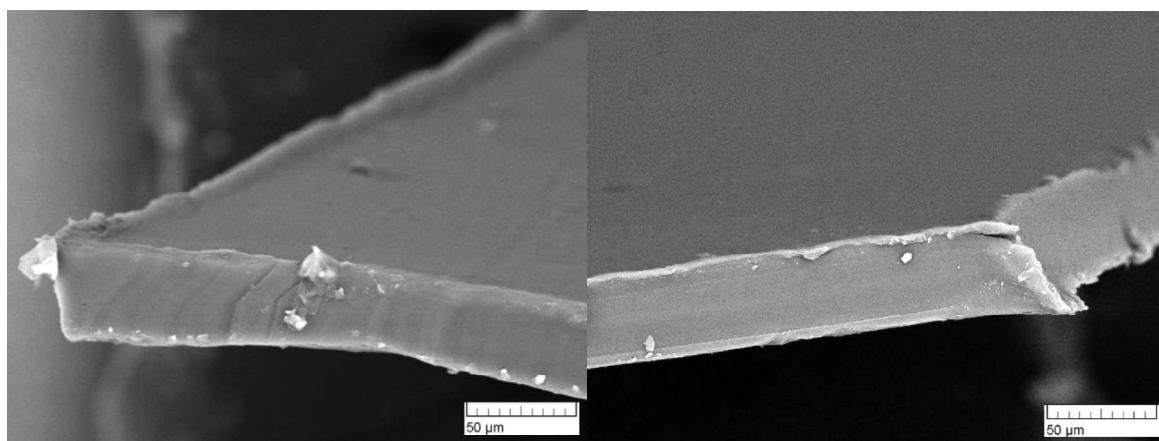
В качестве исходных кислот были выбраны фосфорная, соляная, глутаминовая, уксусная кислоты.

Хитозановые покрытия получали на основе всех выбранных кислот и для выбора оптимального растворяющего агента проводили исследование микроструктуру и проводили ряд испытаний по механическим свойствам хитозановых пленок.

На рис. 32 приведена микроструктура образцов хитозановых пленок на основе 3 % глутаминовой (рис. 32 а, б) и 3% фосфорной кислоты (рис.32 в, г).

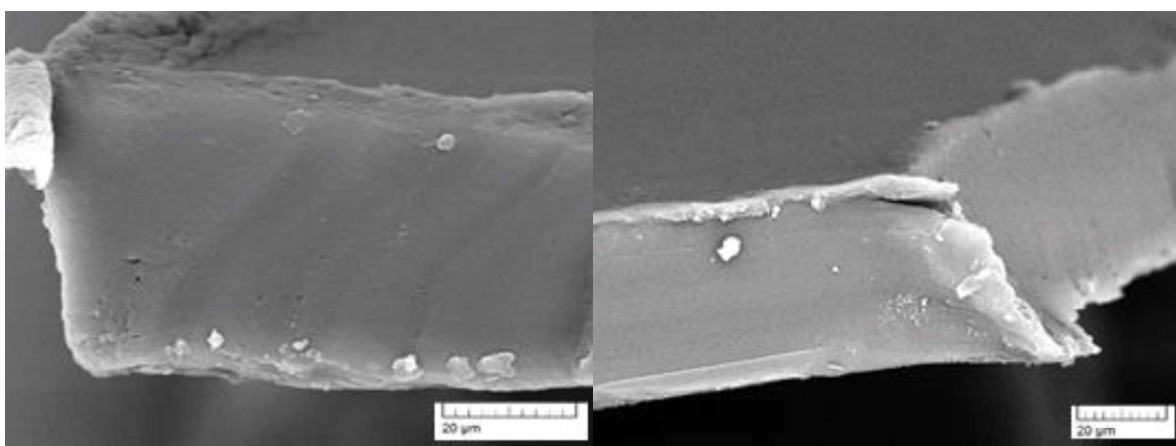
По микрофотографиям видно, что пленки на основе 3% глутаминовой кислоты имеют плотную, равномерную, однородную структуру, без видимых включений и кристаллов. Хитозан полностью растворяется в растворе кислоты, равномерно распределяясь по всему объему. Пленки, полученные на основе других кислот (фосфорной, 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.

Прочность при растяжении полимерных пленок меняется в зависимости от кислоты, на основе которой они были приготовлены (рис. 33). Существенное влияние на предел прочности оказывает только уксусная кислота, увеличивая значение предела прочности в 2,5-3 раза по сравнению с



а)

б)



в)

г)

Рисунок 32. Микроструктура пленок: а, б – хитозан с глутаминовой кислотой; в, г – хитозан с фосфорной кислотой

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 относительного удлинения при разрыве 92% достигают пленки на основе соляной кислоты. Хитозановые пленки с уксусной кислотой, имея

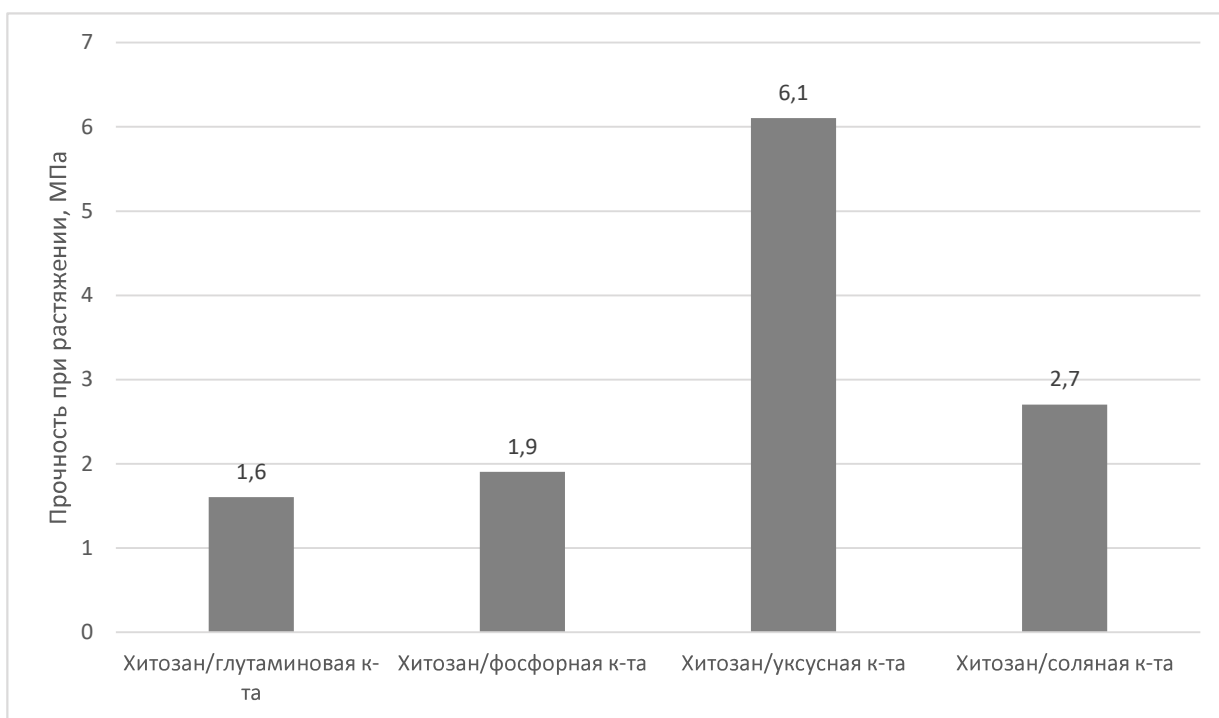


Рисунок 33. Диаграмма зависимости прочности на растяжение от растворяющего агента

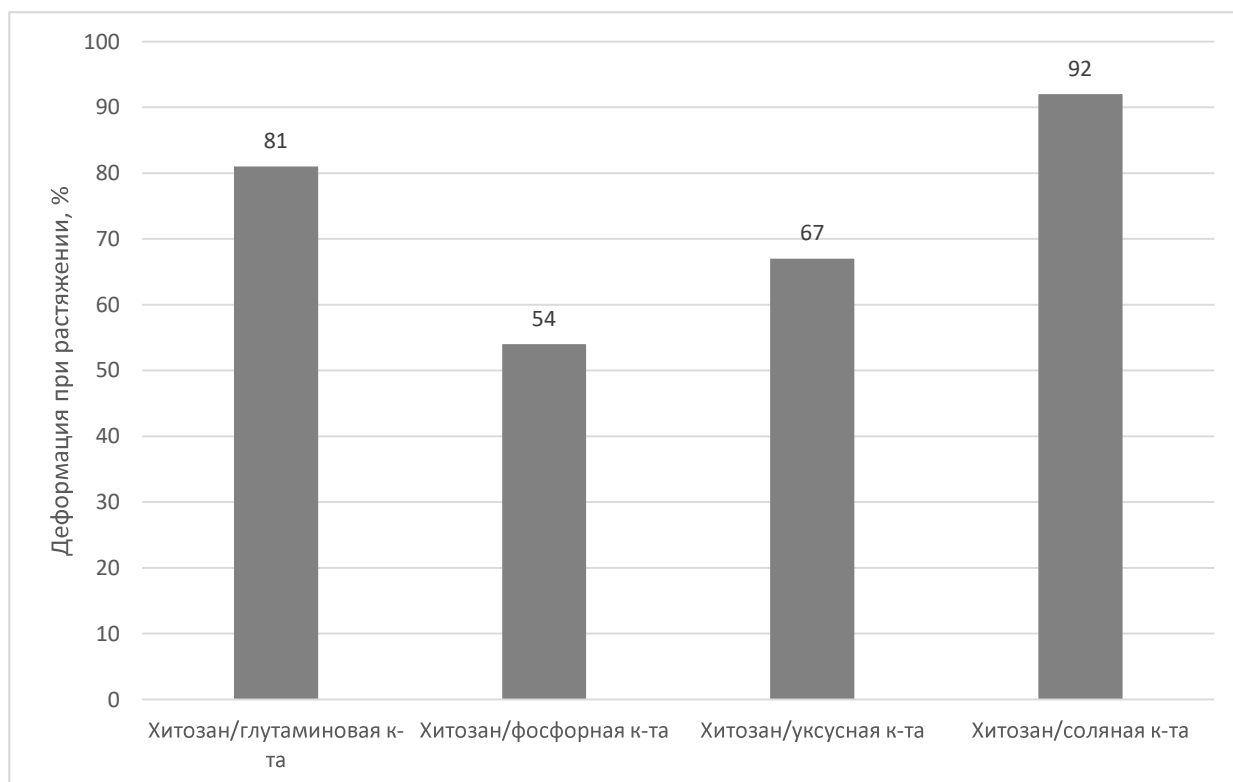


Рисунок 34. Диаграмма зависимости деформации от растворяющего агента

максимальное значение предела прочности (6,1 МПа) деформируются на 67 %. Наиболее оптимальное соотношение предела прочности/ относительного удлинения при разрыве у пленок на основе глутаминовой и соляной кислоты. Пленки с глутаминовой кислотой при пределе прочности на растяжение 1,6 МПа деформируются на 81%, а с соляной кислотой при пределе прочности 2,7 МПа достигают значения относительного удлинения при разрыве 92 % (рис. 34). Такое сочетание значения предела прочности и относительного удлинения при разрыве, дает возможность более широкого спектра использования материалов медицинского назначения с покрытием на основе хитозана.

4.2. Влияние введения лекарственных препаратов на микроструктуру и физико-химические свойства полимерного слоя

Была исследована микроструктура хитозановых покрытий на основе глутаминовой и фосфорной кислот с введенными в них лекарственными средствами (Линкомицином, Гентамицином, Цефотаксимом) в разных концентрациях.

Видно (рис. 35 и рис. 36), что микроструктура пленок меняется в зависимости от концентрации введенного в них лекарственного препарата (линкомицина). Так, при концентрациях линкомицина 0,9 % и 1,8 % в пленках на основе глутаминовой и фосфорной кислот структура не равномерна, поверхностный слой рыхлый, с видимыми дефектами. При концентрации линкомицина 7 %, 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 %. Пленки на основе фосфорной кислоты с введением линкомицина 7 % так же имеют плотную, однородную, не слоистую структуру. (рис. 36 –д, е).

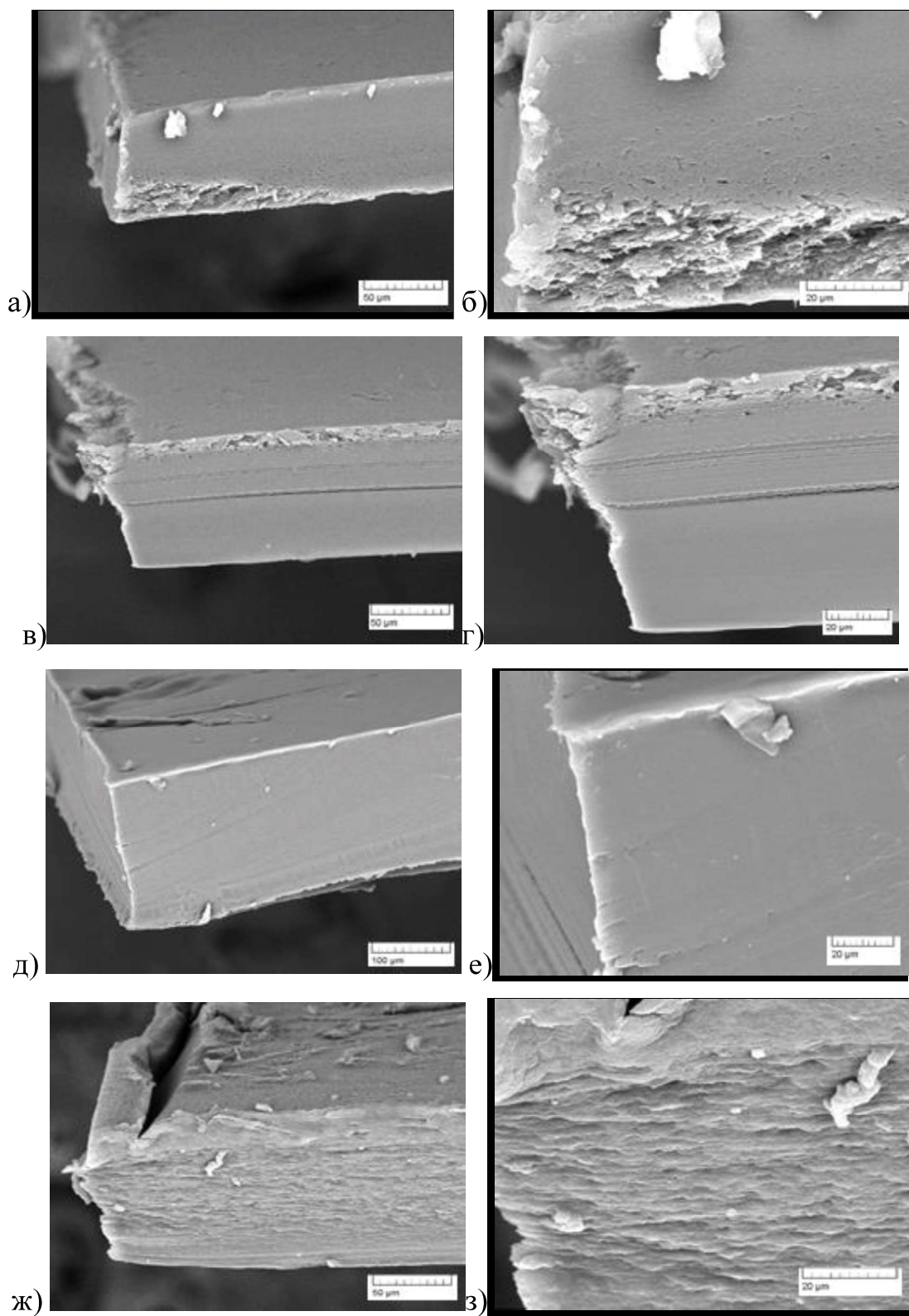


Рисунок 35. Микроструктура пленок хитозана на основе глутаминовой кислоты с содержанием линкомицина: а,б) 0,9 %; в,г) 1,8 %; д,е) 3,6 %; ж,з) 7%

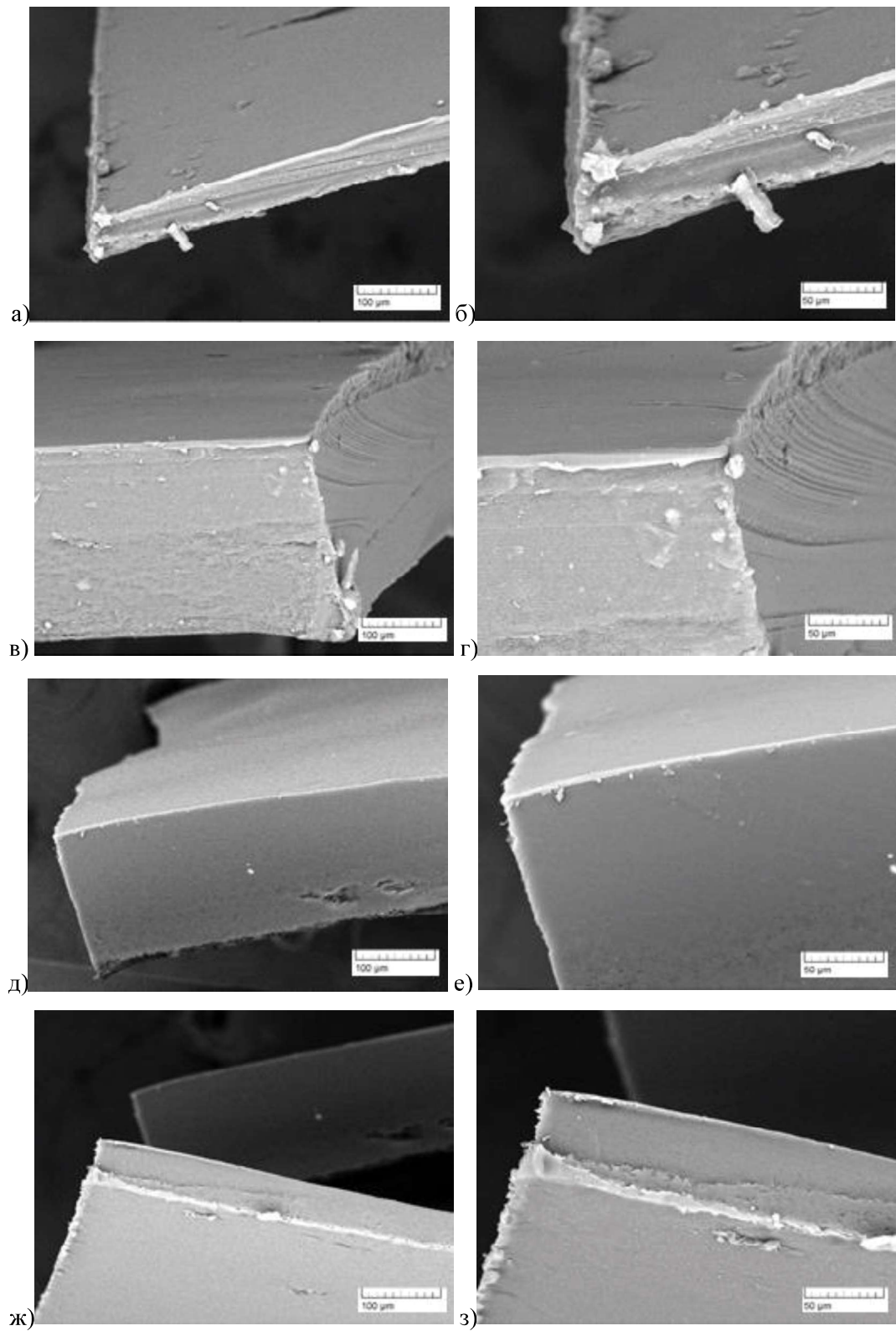


Рисунок 36. Микроструктура пленок хитозана на основе фосфорной кислоты с содержанием линкомицина: а,б) 0,9 %; в,г) 1,8 %; д,е) 3,6 %; ж,з) 7%

Значение предела прочности пленок при изменении концентрации линкомицина (0,9 %; 1,8 %; 3,6 % и 7 %) практически не меняется (рис. 37). Так предела прочности пленок на основе фосфорной кислоты находится в пределах от 1 до 1,5 МПа (максимальное значение достигается при 1,8 % линкомицина).

Повышение концентрации лекарства до 3,6 % ведет к росту деформации пленок (рис. 38). Дальнейшее повышение приводит к резкому падению деформации. Так для пленок на основе фосфорной кислоты относительное удлинение при разрыве при 0,9 % линкомицина составляет 61 %, при 1,8 % - 68 %, при 3,6 – 69%, а уже при 7 % - 40 %.

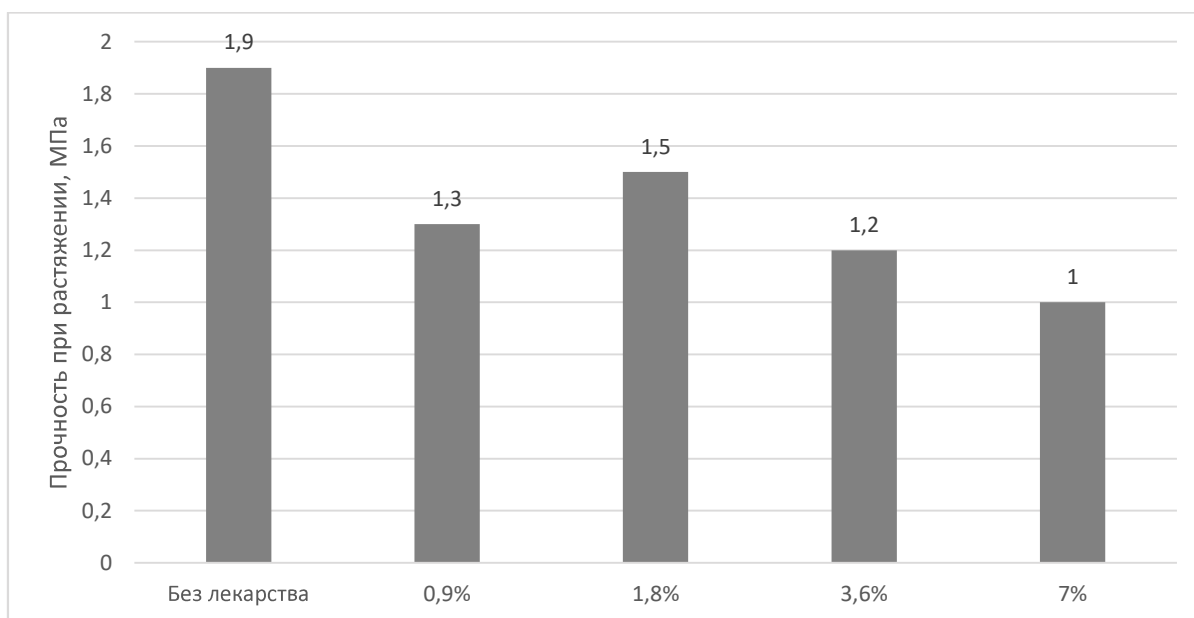


Рисунок 37. Диаграмма зависимости прочности на растяжение хитозановых пленок на основе фосфорной кислоты в зависимости от содержания линкомицина

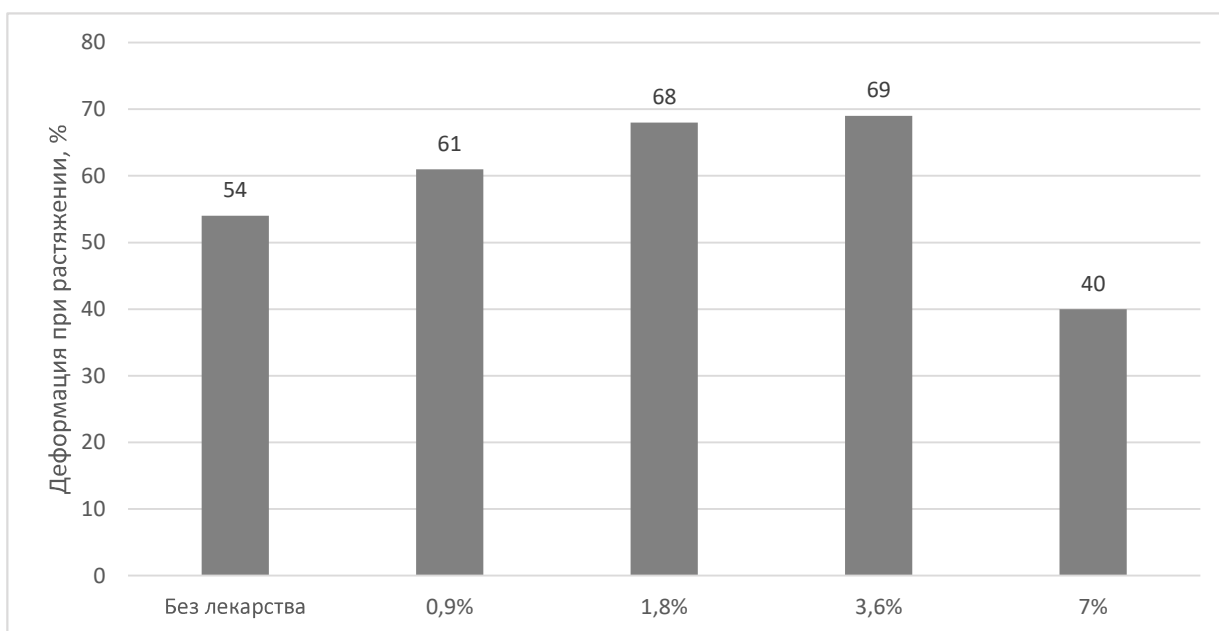


Рисунок 38. Диаграмма зависимости деформации на растяжение хитозановых пленок на основе фосфорной кислоты в зависимости от содержания линкомицина

Предел прочности пленок при введении лекарственного препарата снижается до 66 %, вне зависимости от того, на какой кислоте были приготовлены пленки. (рис.39). Максимальным пределом прочности 2,1 МПа обладают так же пленки на основе уксусной кислоты с 3,6 % линкомицина. Предел прочности пленок на основе глутаминовой, фосфорной и соляной кислот составляет 1,1; 1,2 и 1,9 МПа соответственно.

Влияние введения антибиотиков на деформацию пленок различно (рис. 40). 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 %.

Из полученных данных, можно сделать вывод, что оптимальной концентрацией лекарства является 3,6 %. 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.

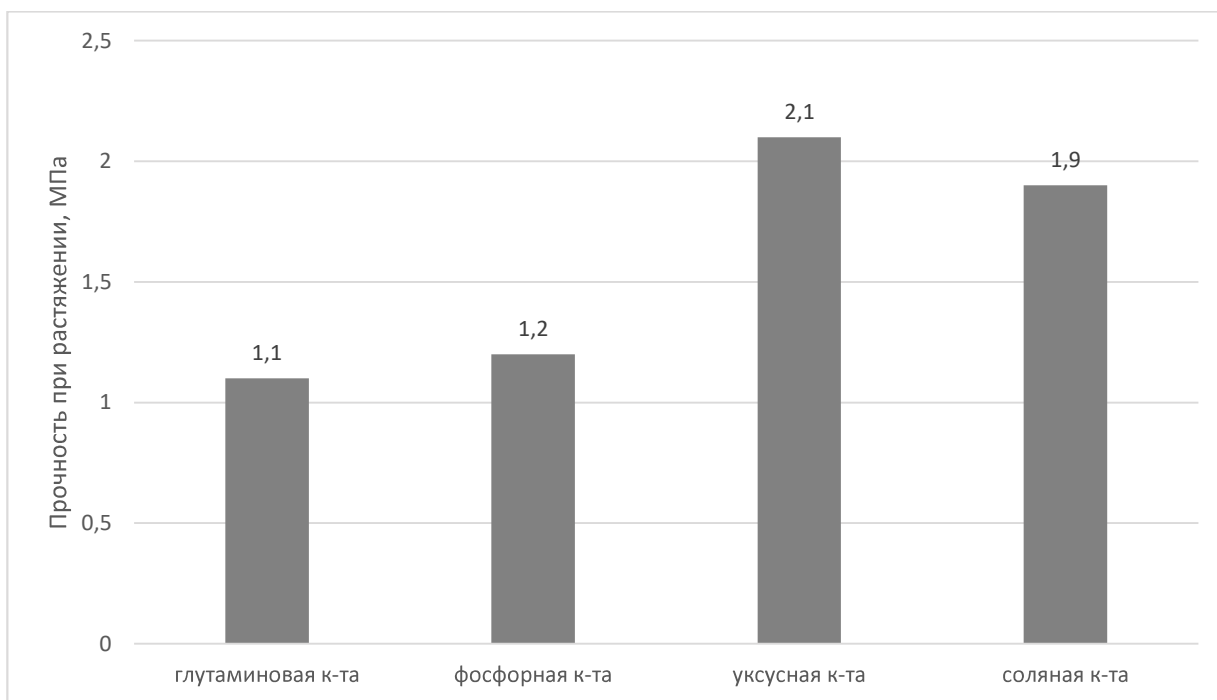


Рисунок 39. Диаграмма зависимости прочности на растяжение хитозановых пленок на основе различных кислот при концентрации линкомицина 3,6 %

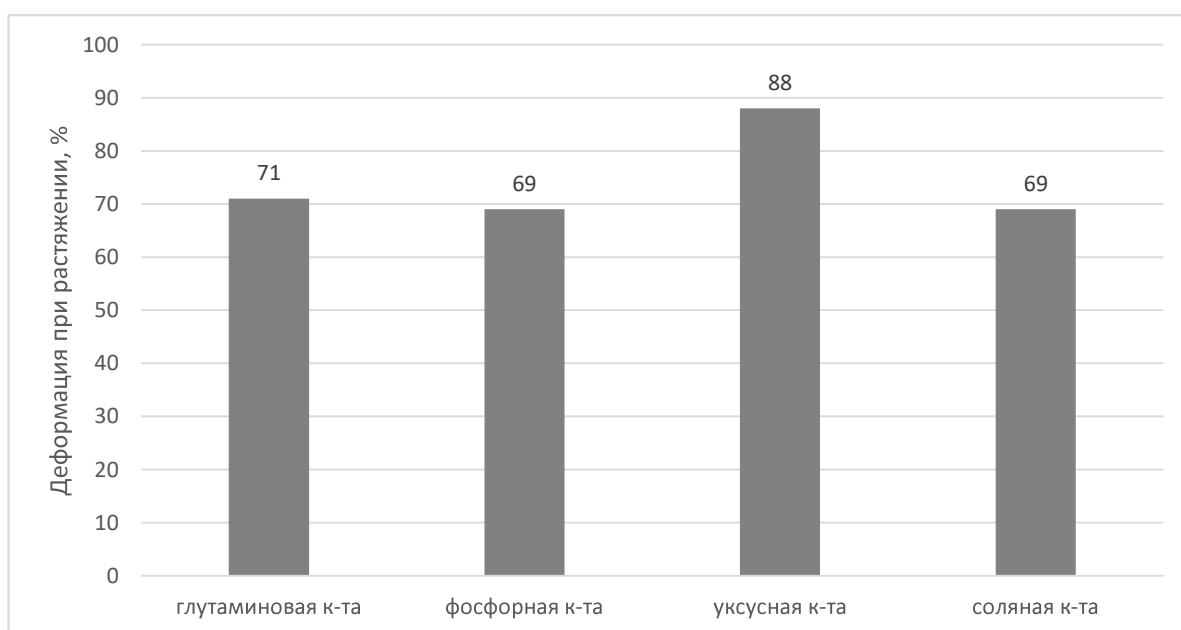
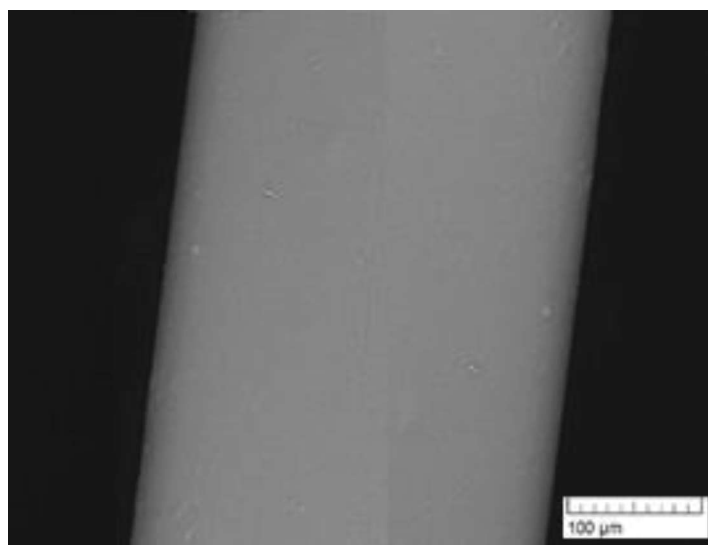


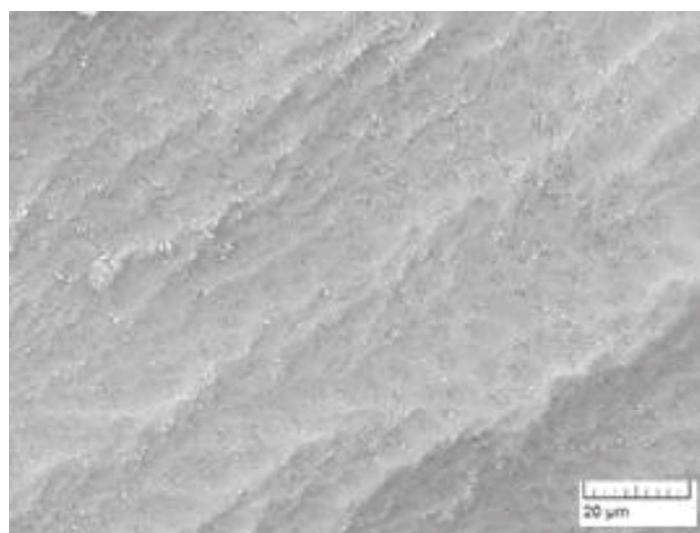
Рисунок 40. Диаграмма зависимости деформации на растяжение хитозановых пленок на основе различных кислот при концентрации линкомицина 3,6 %

4.3. Исследование морфологии и структуры композиционных материалов

На рисунке 41 показана структура поверхности композиционных материалов. Для композиционных материалов с хитозаном различного состава одна одинакова и представляет собой гладкую поверхность.



а)

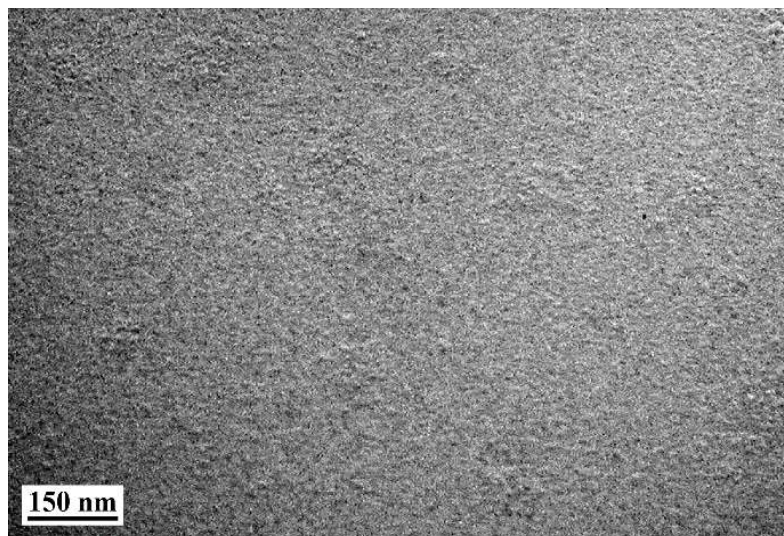


б)

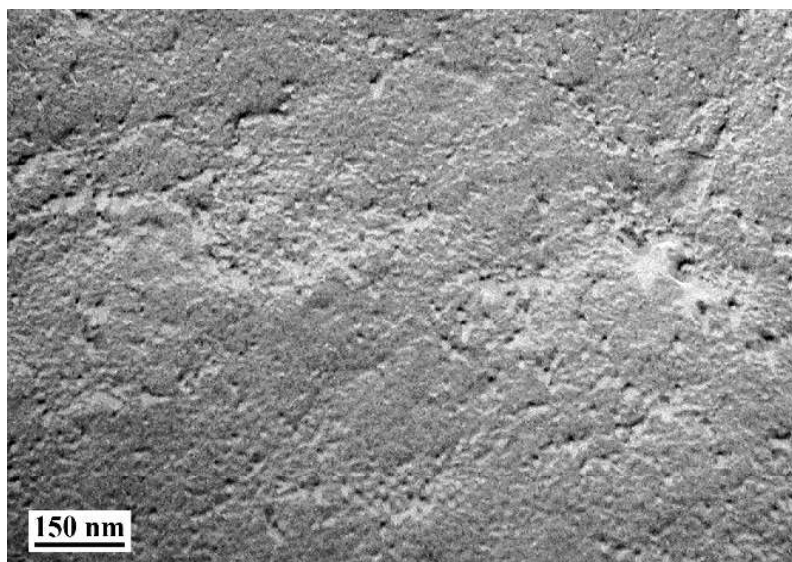
Рисунок 41. Микроструктура поверхности: а) - композиционного материала «TiNi -хитозан, HCl»; б) - композиционного материала «TiNi - хитозан – линкомицин»

На электронных микрофотографиях (рис. 42), полученных при высоких увеличениях четко видно, что полисахарид, приготовленный из водных растворов различных кислот имеет доменную структуру. Размеры доменной структуры от 1 до 5 нм.

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



а)



б)

Рисунок 42. Микроструктура поверхности: а - композиционного материала «TiNi –хитозан», б - композиционного материала «TiNi -хитозан – цефотаксим»

4.4. Исследование механических свойств композиционных материалов

Из таблицы 3 видно, что поверхностный слой не оказывал влияние на механические свойства композиционных материалов.

Таблица 3. Механические свойства композиционного материала

Образец	$\sigma_{0,2}$, МПа	σ_b , МПа	δ , %
КМ«TiNi -Хитозан, HCl»	549±8	1226±8	16,7±0,6
КМ«TiNi - Хитозан, гл.к-та»	530±4	1244±6	14,6±0,4
КМ«TiNi - Хитозан , укс. к-та»	505±4	1241±6	16,2±0,3
КМ«TiNi- Хитозан, фосф.к-та»	552±6	1239±6	14,6±0,9
КМ«TiNi –хитозан + цефотаксим»	551±4	1226±6	15,5±0,6
КМ«TiNi –хитозан + линкомицин»	547±3	1257±5	17,2±0,7
КМ«TiNi –хитозан + гентамицин»	558±7	1209±4	16,8±0,4

Для примера на рисунках 43-46 представлены кривые растяжения композиционных материалов разного состава.

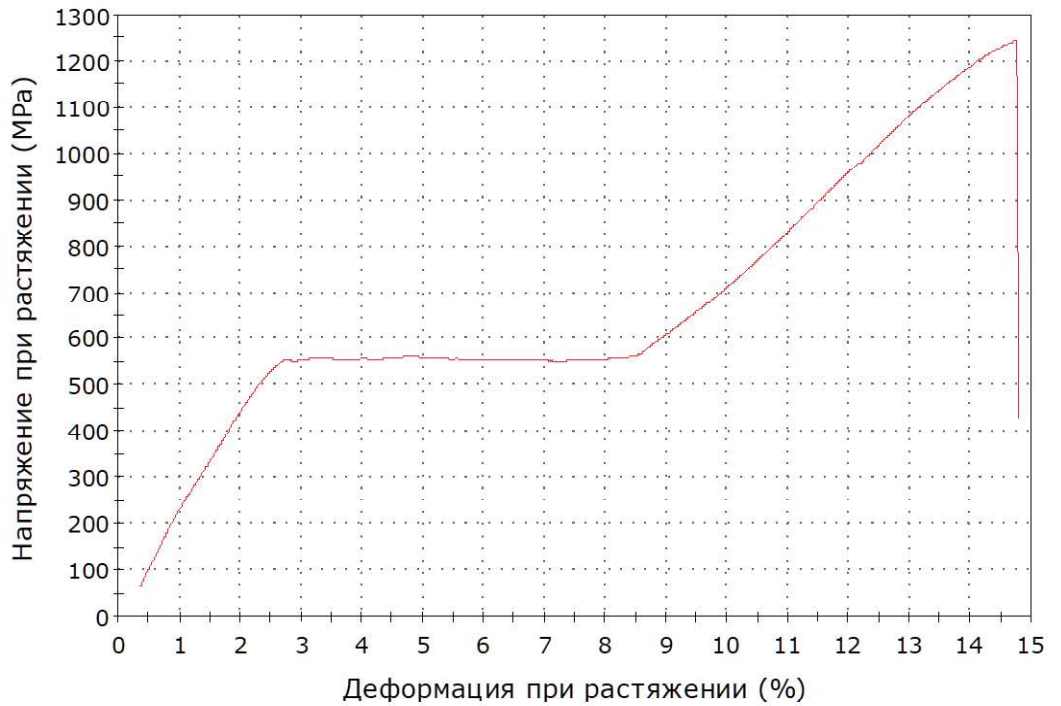


Рисунок 43. Кривая растяжения композиционного материала «TiNi - хитозан высокомолекулярный, HCl 4%»

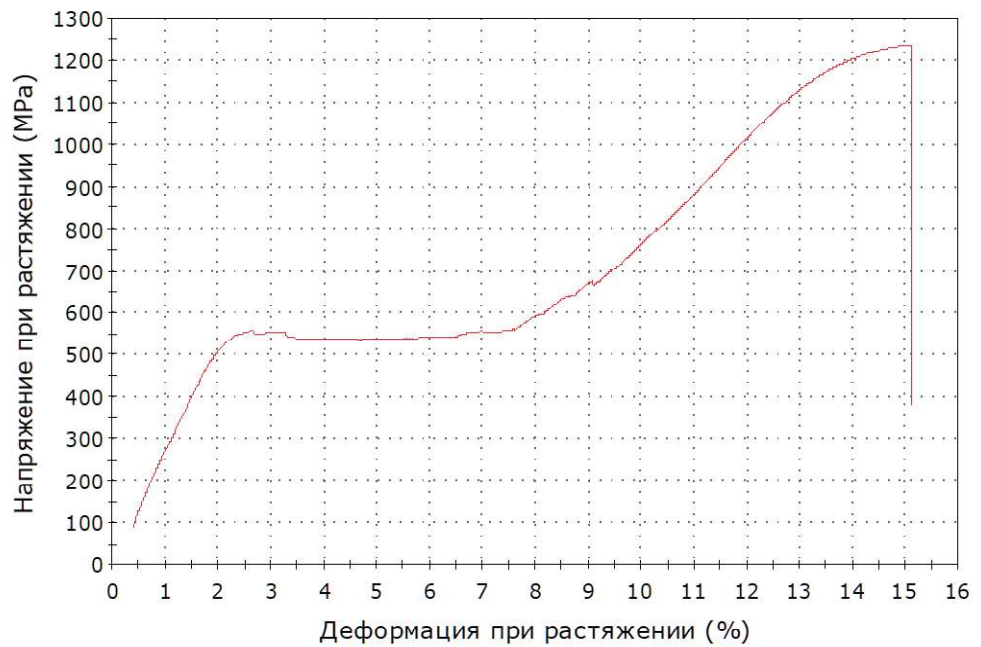


Рисунок 44. Кривая растяжения композиционного материала «TiNi -хитозан среднемoleкулярный, глутаминовая кислота 4%»

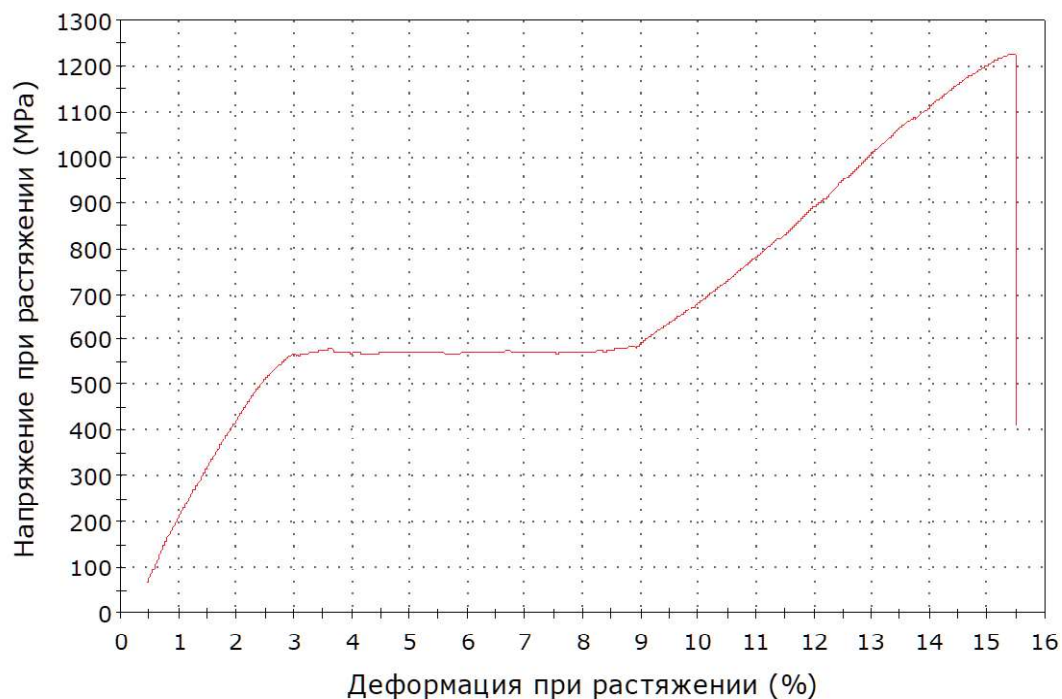


Рисунок 45. Кривая растяжения композиционного материала «TiNi -хитозан – цефотаксим»

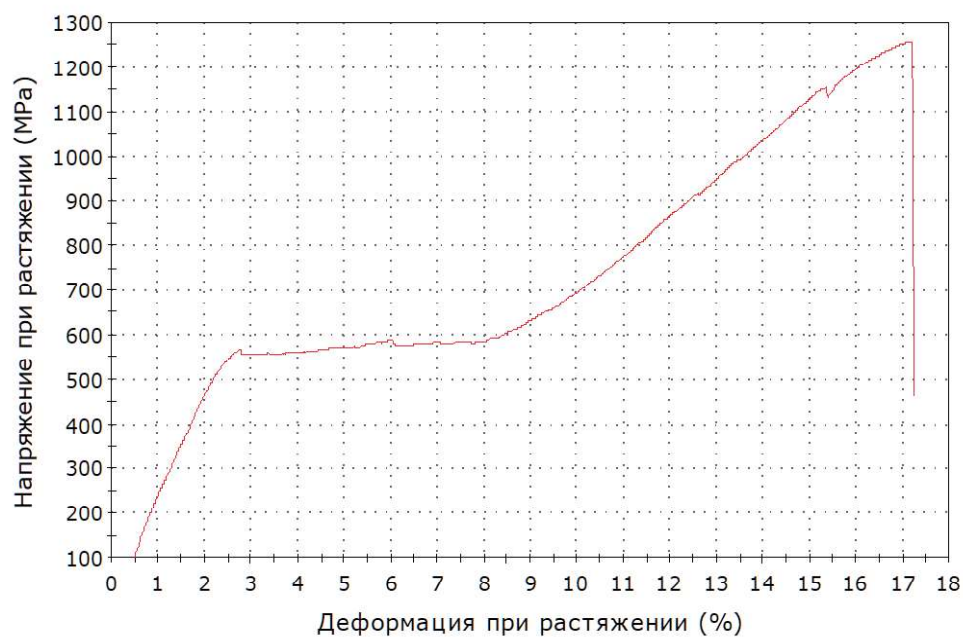


Рисунок 46. Кривая растяжения композиционного материала «TiNi -хитозан – линкомицин»

Композиционный материал разрушался различно. Основа разрушалась с образованием шейки (рис. 47), а поверхностный полимерный слой хрупко. Поверхность разрушения была ориентирована практически перпендикулярно оси растяжения. Она представляет собой совокупность разновеликих самоподобных пор («чашек») вязкого излома. В глубине наиболее крупных «чашек» при большом увеличении можно заметить осколки частиц выделений. Разрушение образцов из композиционного материала соответствует поведению материала основы - никелида титана. Растрескивание поверхностного слоя происходило только около излома.

Местом зарождения приводящей к разрушению магистральной поперечной трещины, в которую сливаются образующиеся поры, являются наиболее крупные дефекты на поверхности образца в зоне шейки. В случае композиционных материалов таким дефектам в наибольшей степени соответствующую радиальные трещины в поверхностном слое (рис. 47).

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

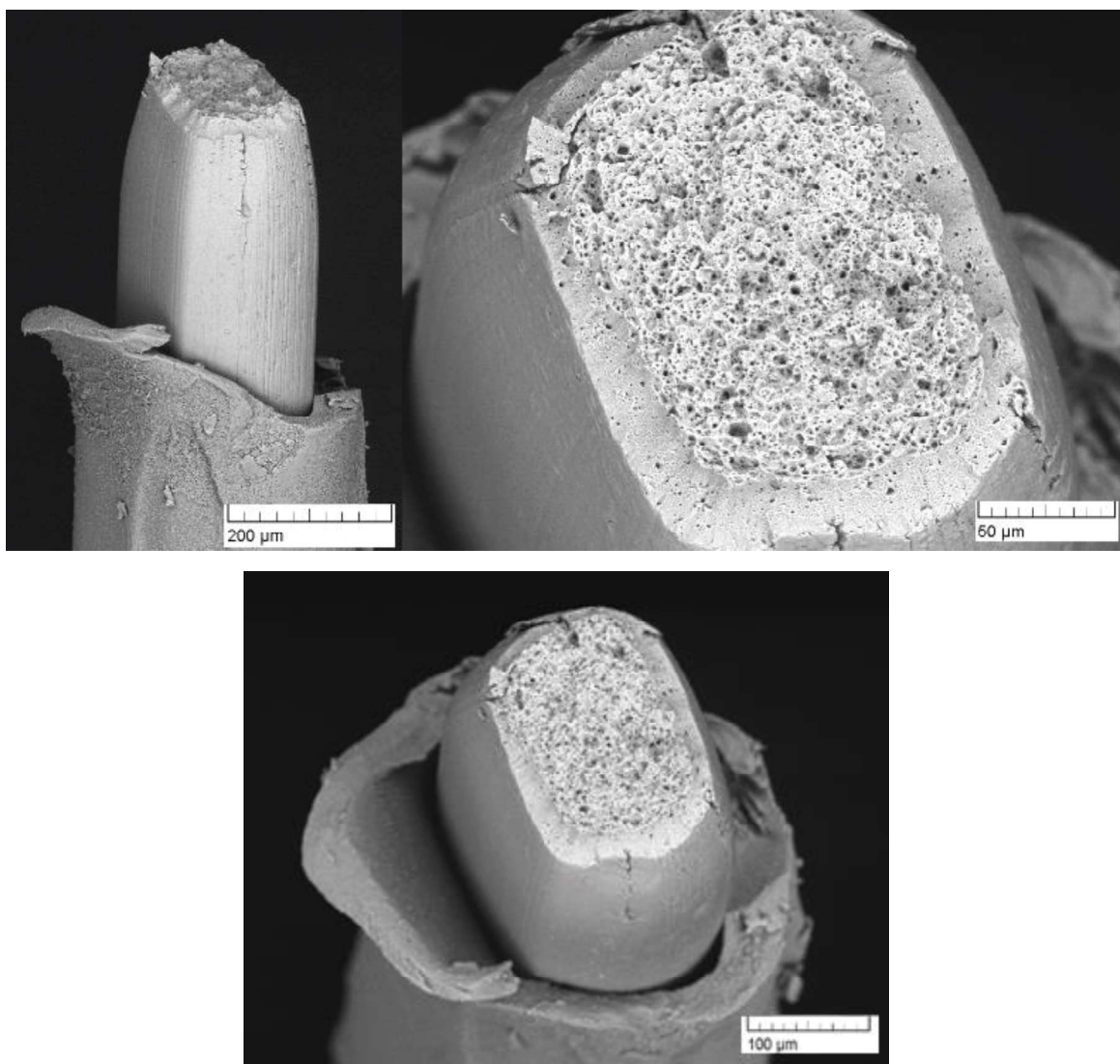


Рисунок 47. Композиционный материал «TiNi – Хитозан-Линкомицин»

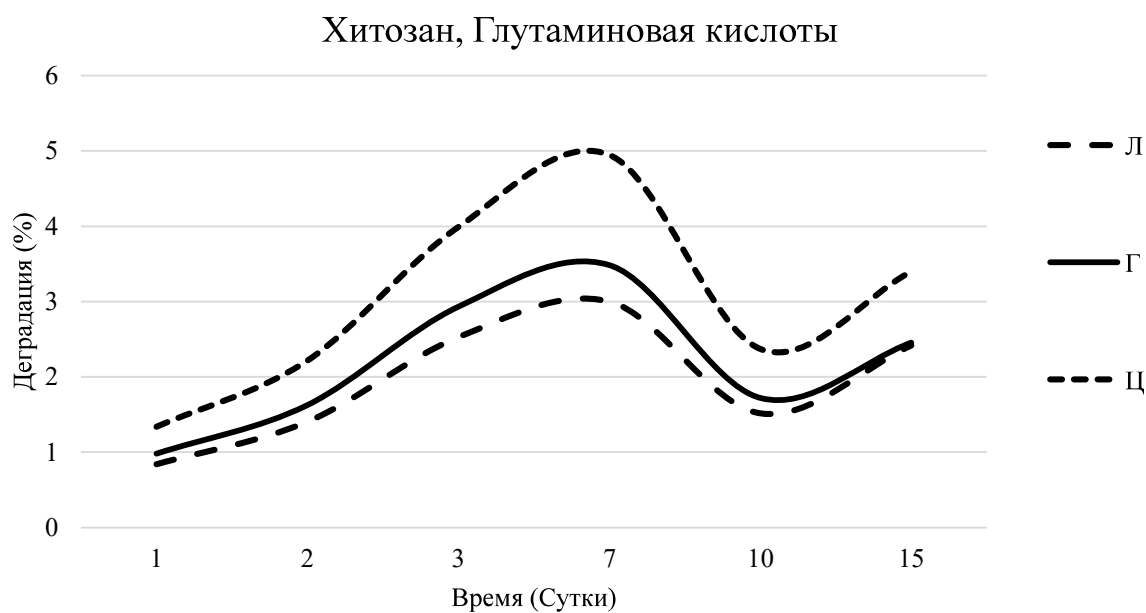
Картина поверхности разрушения приповерхностных слоев отличается от таковой для внутренних слоев визуалью более сложным и направленным характером рельефа, а так же тем, что число «чашек» больше, а их размеры заметно меньше.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что условный предел текучести на образцах достигает 530-540 МПа, прочность при растяжении до 1257 МПа и относительном удлинении 17%. При этом можно сказать, что материал разрушался вместе с покрытием и это свидетельствует об плотном прилегании покрытия к проволоки из никелида титана.

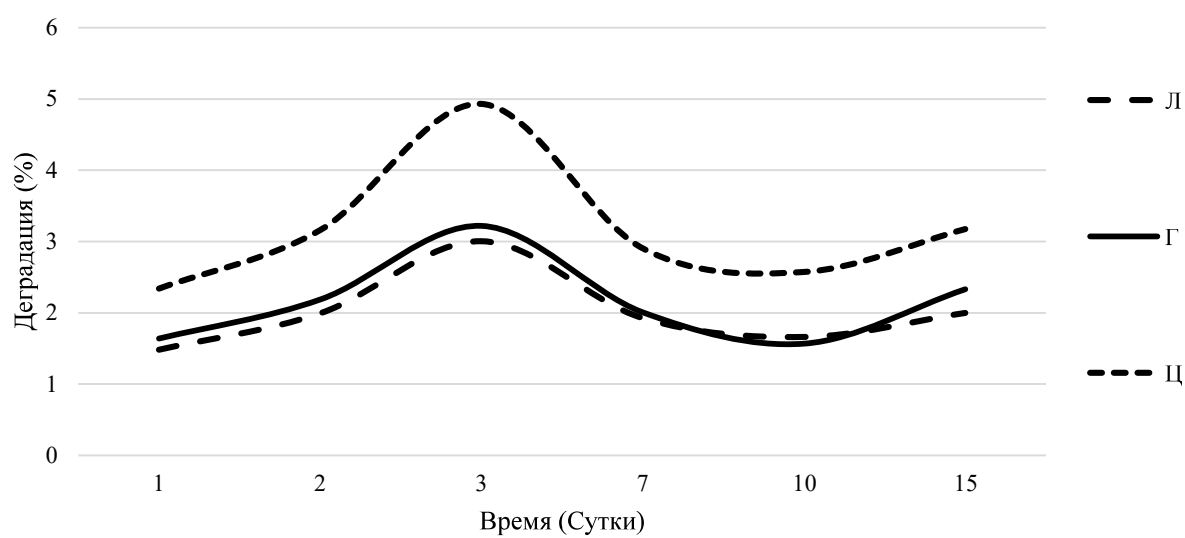
4.5. Исследование биодеградации

Скорость деградации полимера зависит, в том числе и от используемой кислоты при получении полимера из хитозана. Ниже представлены полученные данные по изменению массы объектов испытаний в жидкостях имитирующих жидкости организма.

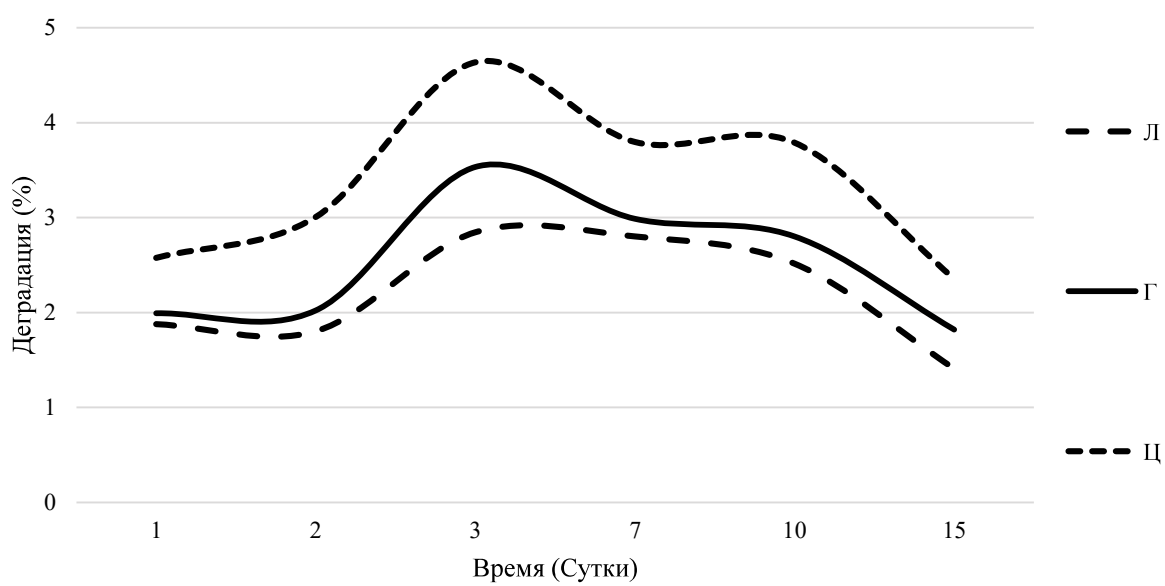
При анализе представленных результатов на рис. 48-52 можно сказать, что биодеградация для всех материалов разная. Максимальная биодеградация наблюдалась на материалах с рН 9.0 (Рис. 1.12.2.5). Быстрее всего растворялся материал на основе хитозана и соляной кислоты. Для остальных рН динамика выхода была постоянной на третьи сутки.



Хитозан, Уксусная кислота



Хитозан, Соляная кислота



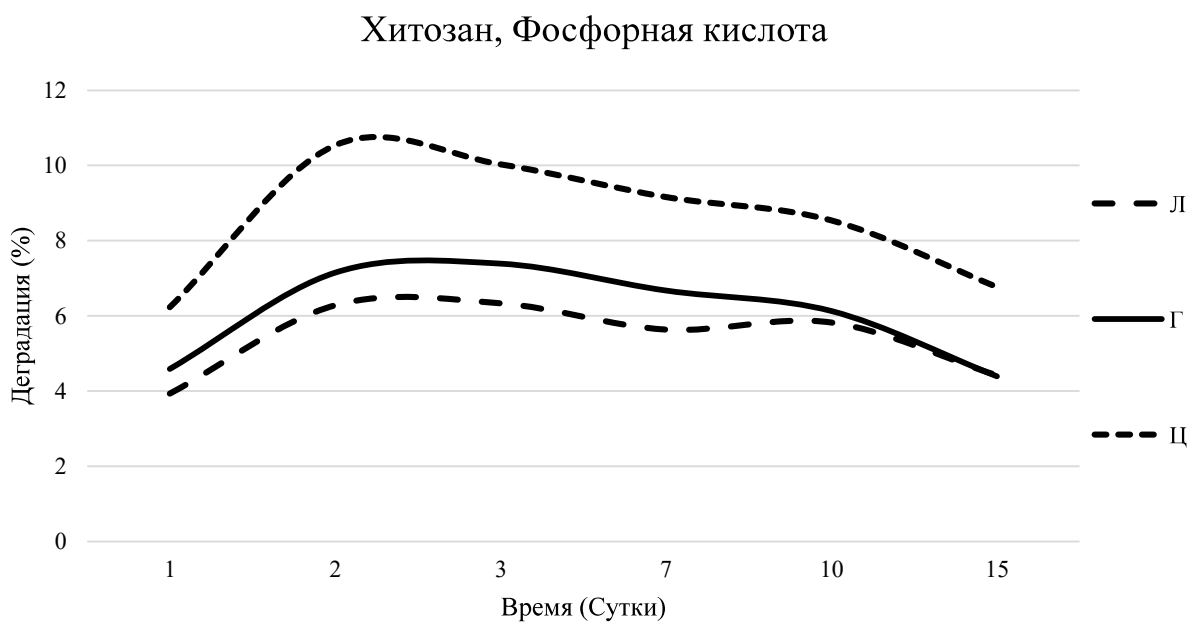
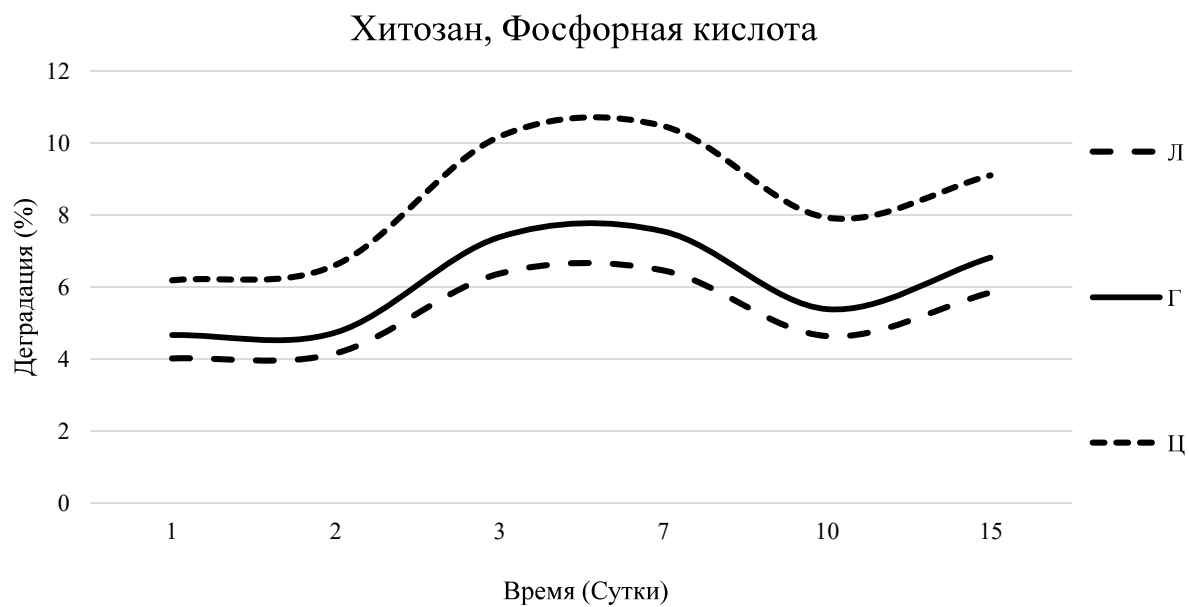
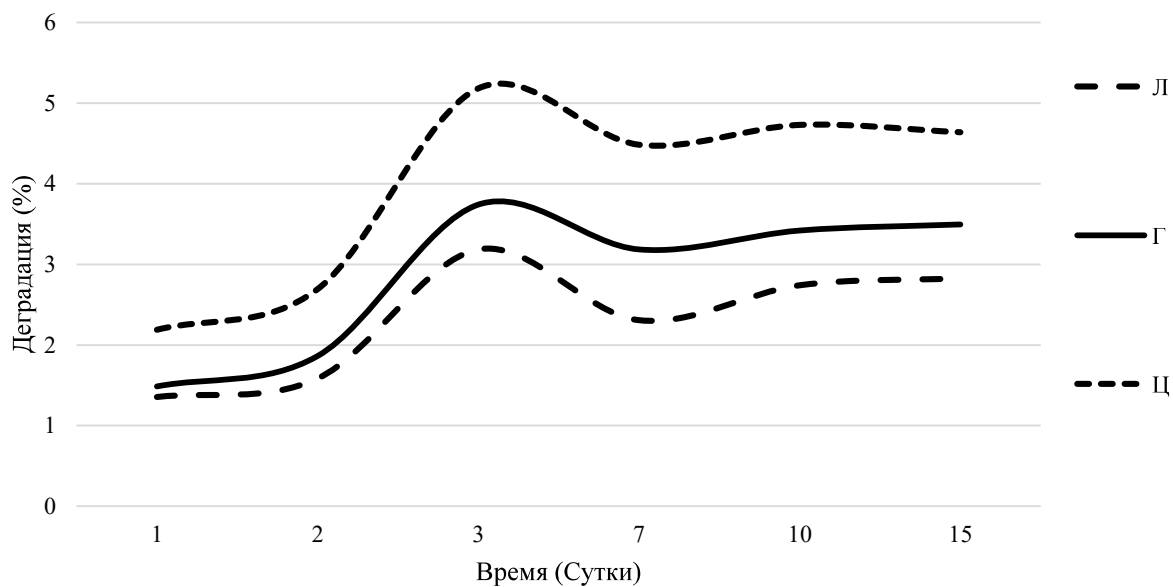


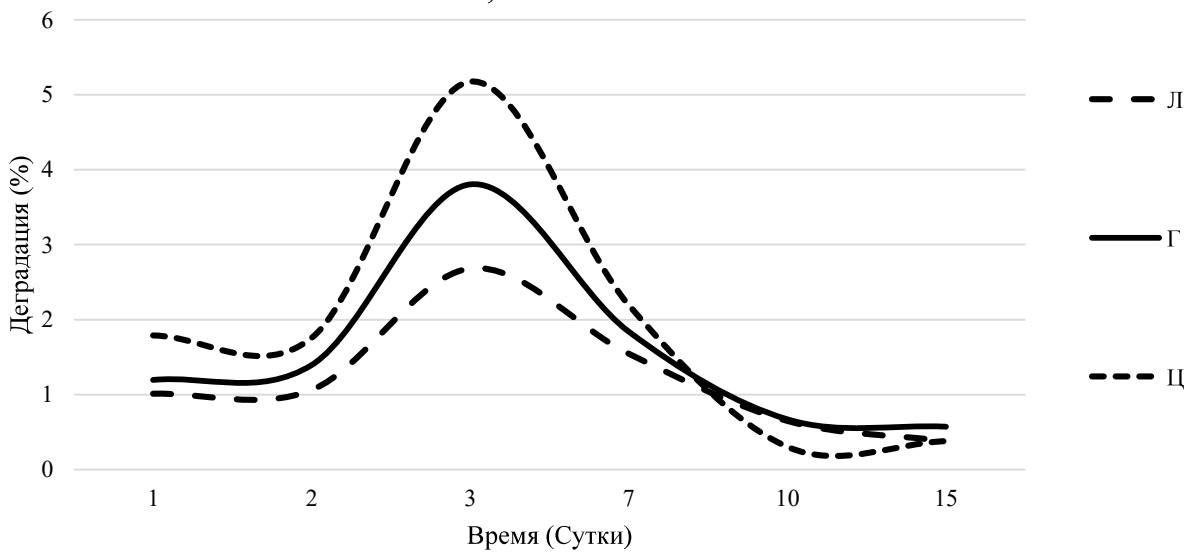
Рисунок 48. Динамика выхода лекарственных препаратов из пленок при разных временных экспозициях в буфер с рН 5,8: Л-линкомицин; Г-гентамицин; Ц-цефотаксим



Хитозан, Глутаминовая кислота



Хитозан, Соляная кислота



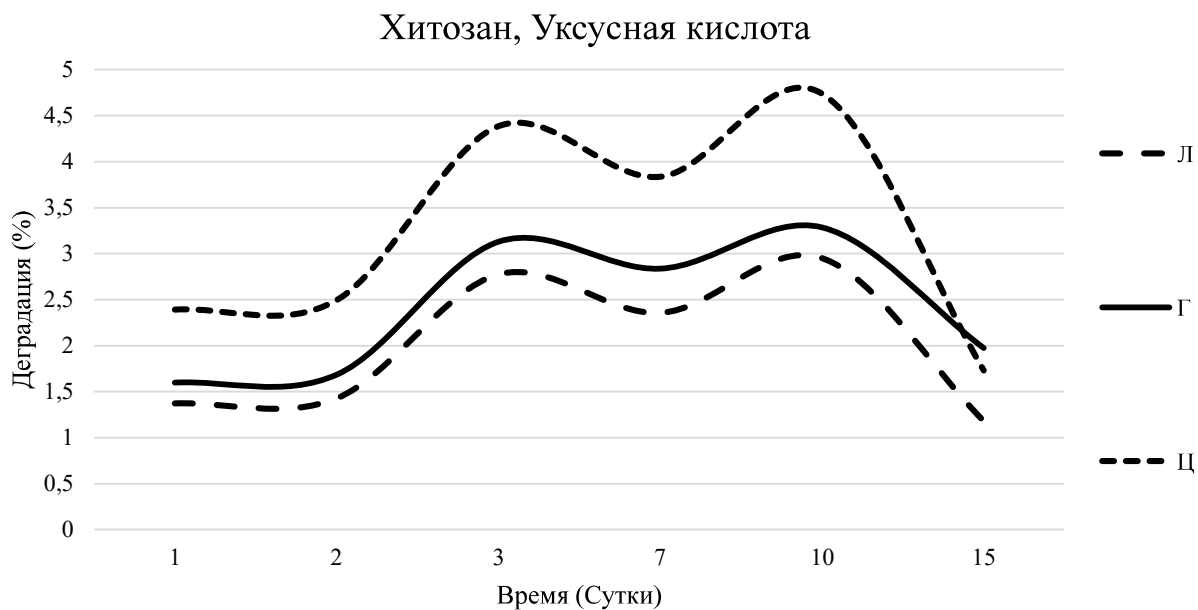
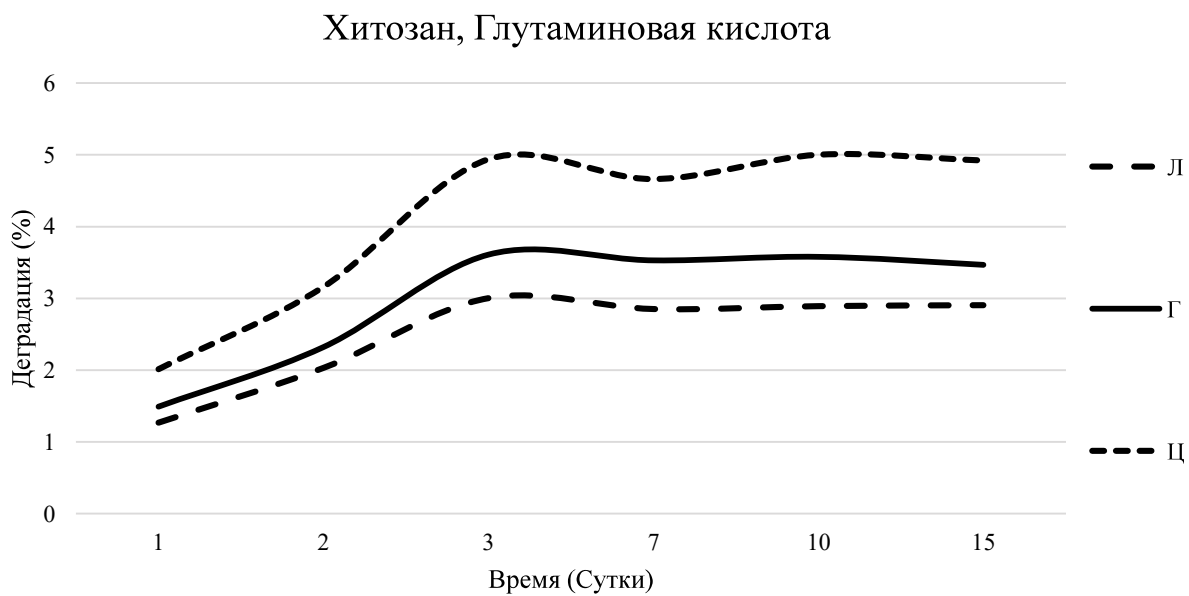
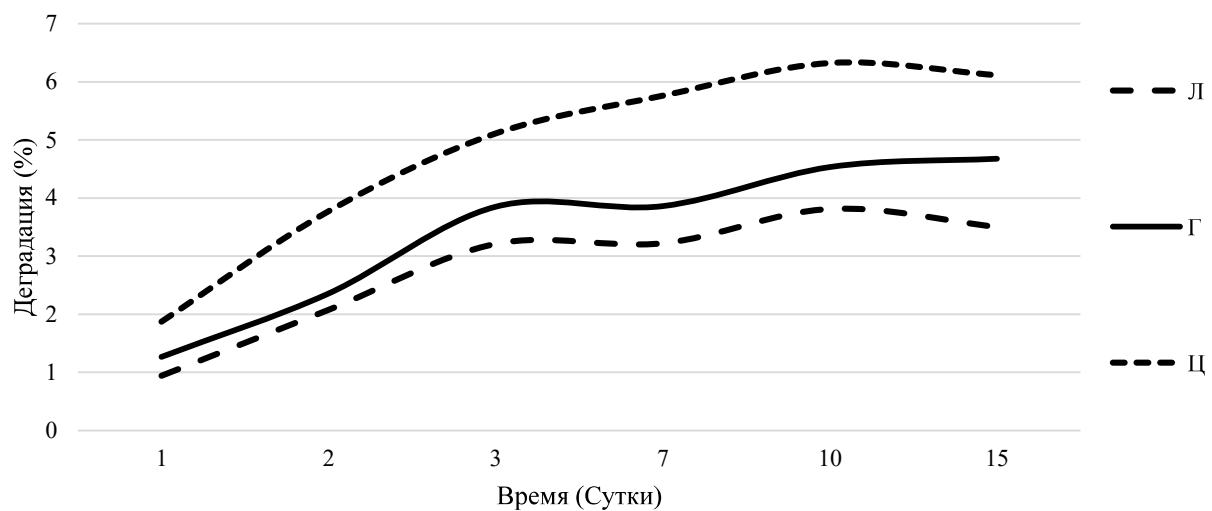


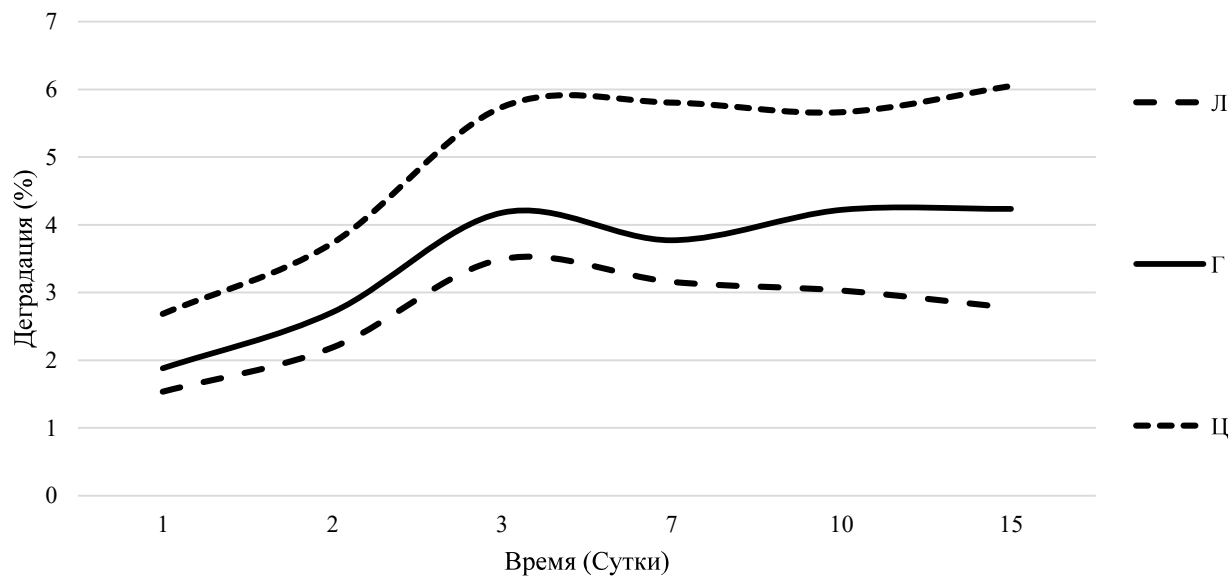
Рисунок 49. Динамика выхода лекарственных препаратов из пленок при разных временных экспозициях в буфер с рН 6,0: Л-линкомицин; Г-гентамицин; Ц-цефотаксим



Хитозан, Уксусная кислота



Хитозан, Соляная кислота



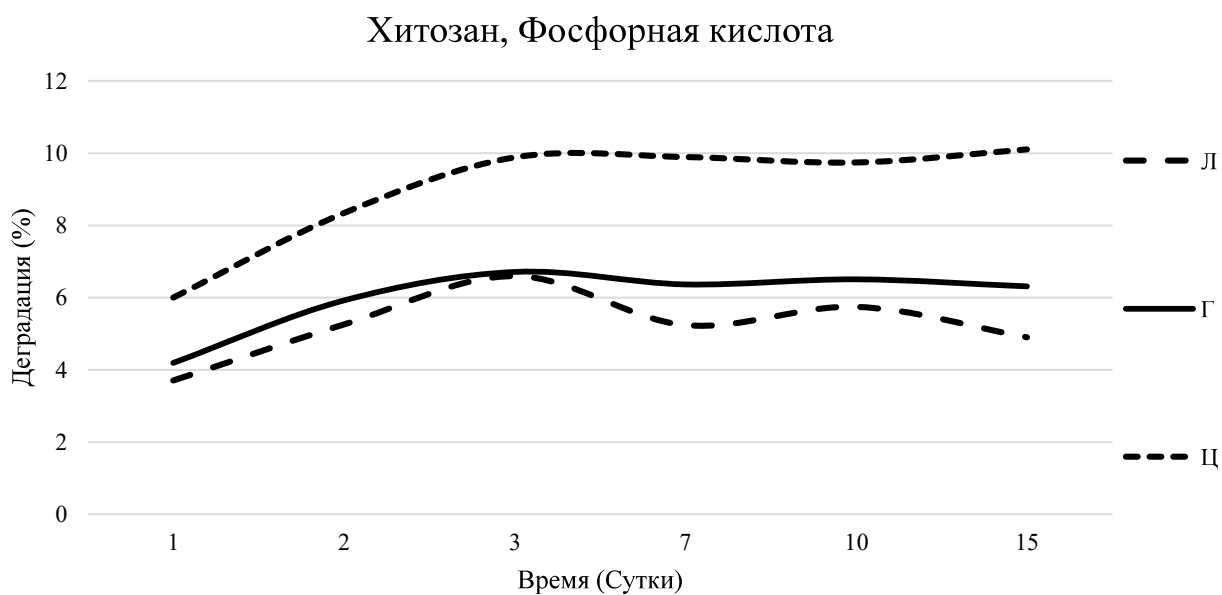
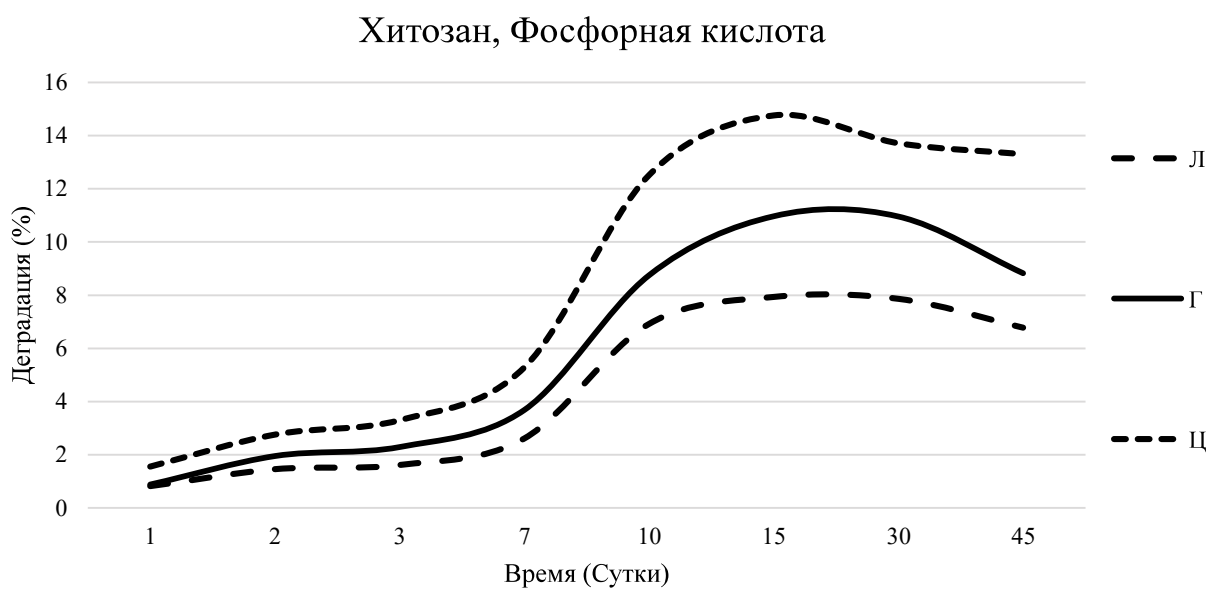
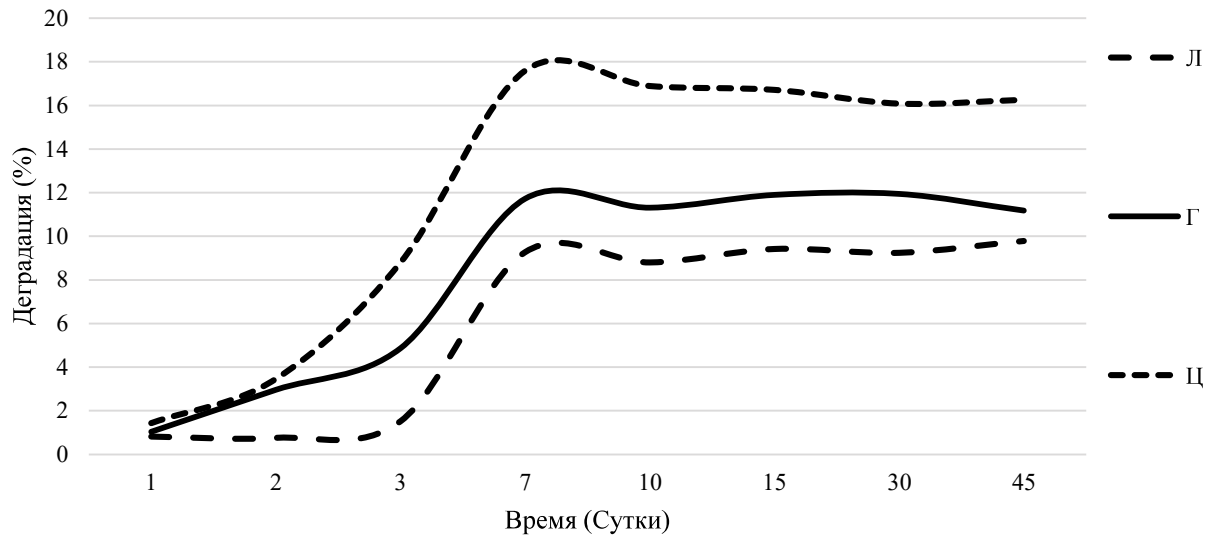


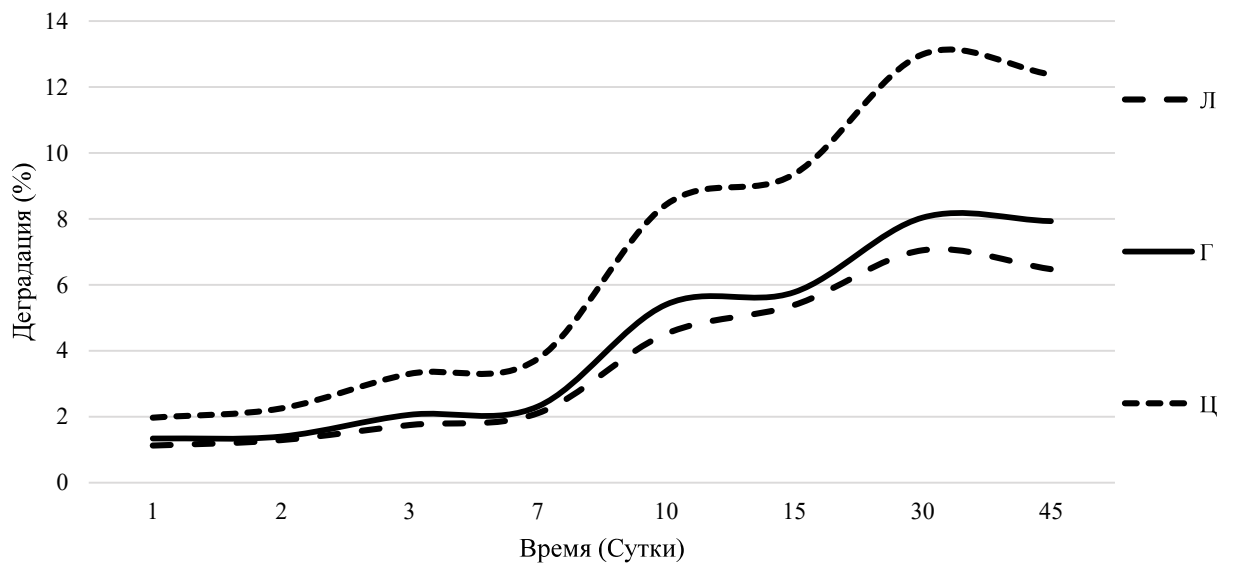
Рисунок 50. Динамика выхода лекарственных препаратов из пленок при разных временных экспозициях в буфер с рН 6,5: Л-линкомицин; Г-гентамицин; Ц-цефотаксим



Хитозан, Глутаминовая



Хитозан, Уксусная кислота



Хитозан, Соляная кислота

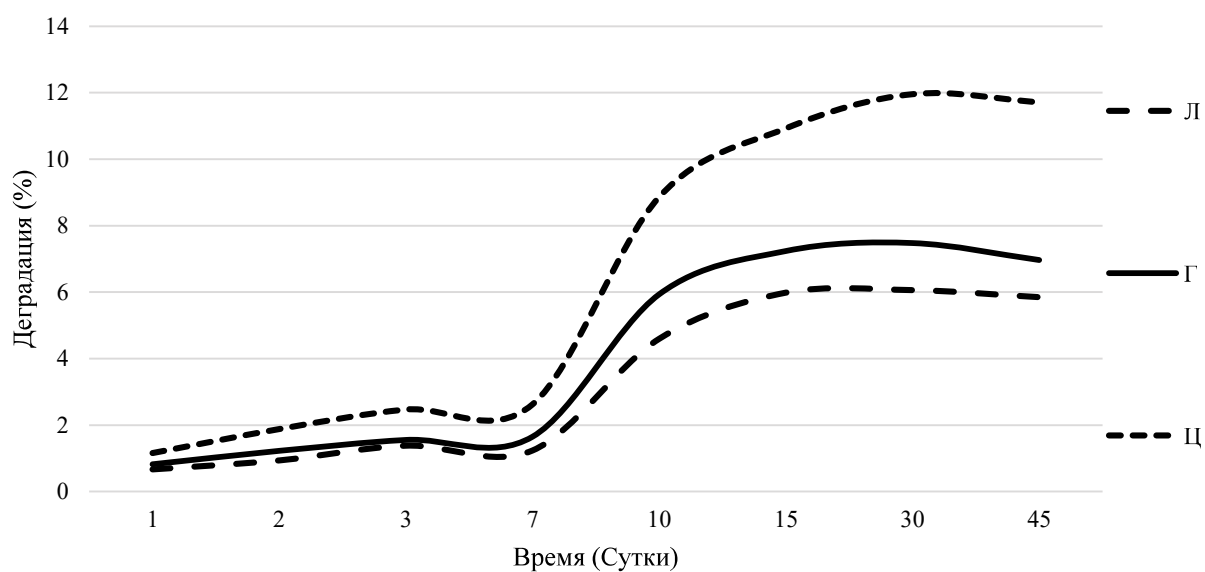
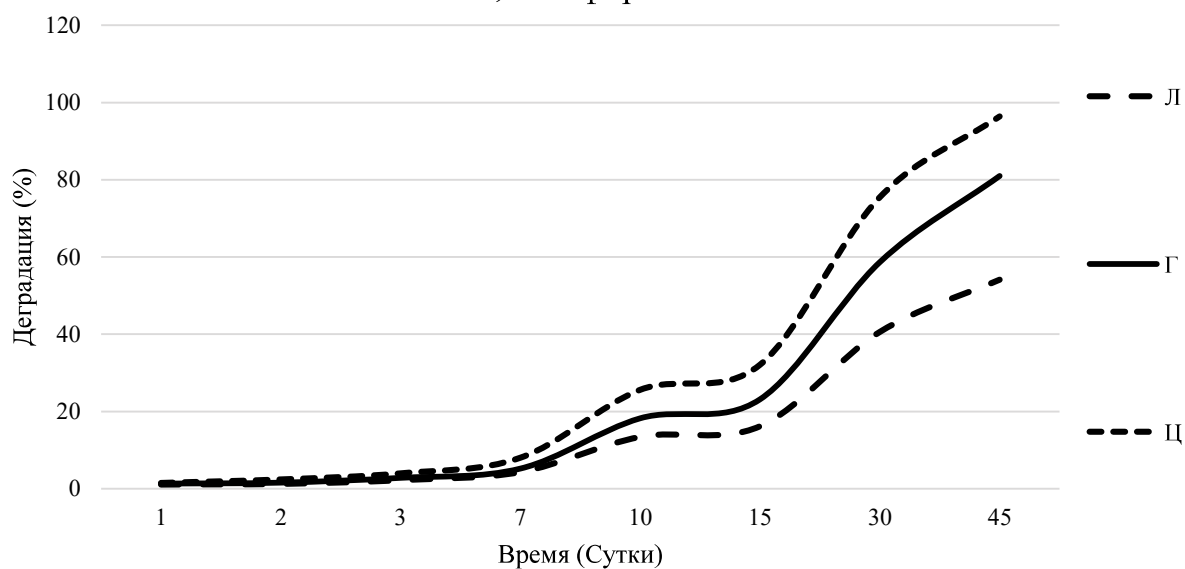
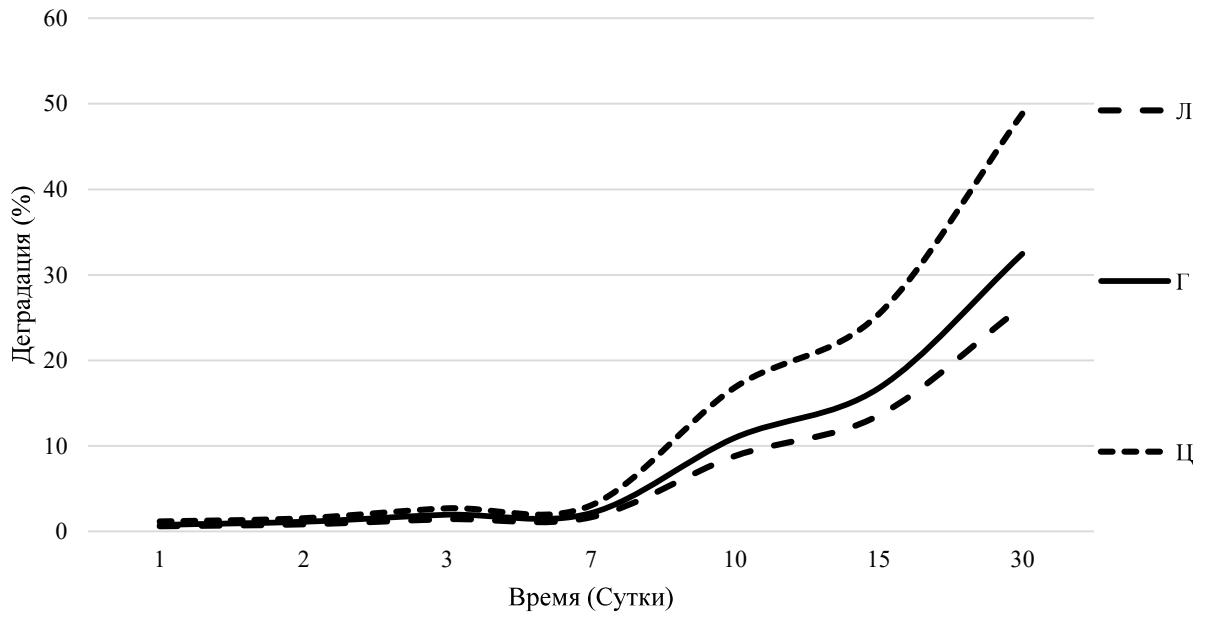


Рисунок 51. Динамика выхода лекарственных препаратов из пленок при разных временных экспозициях в буфер с pH 7.0: Л-линкомицин; Г-гентамицин; Ц-цефотаксим

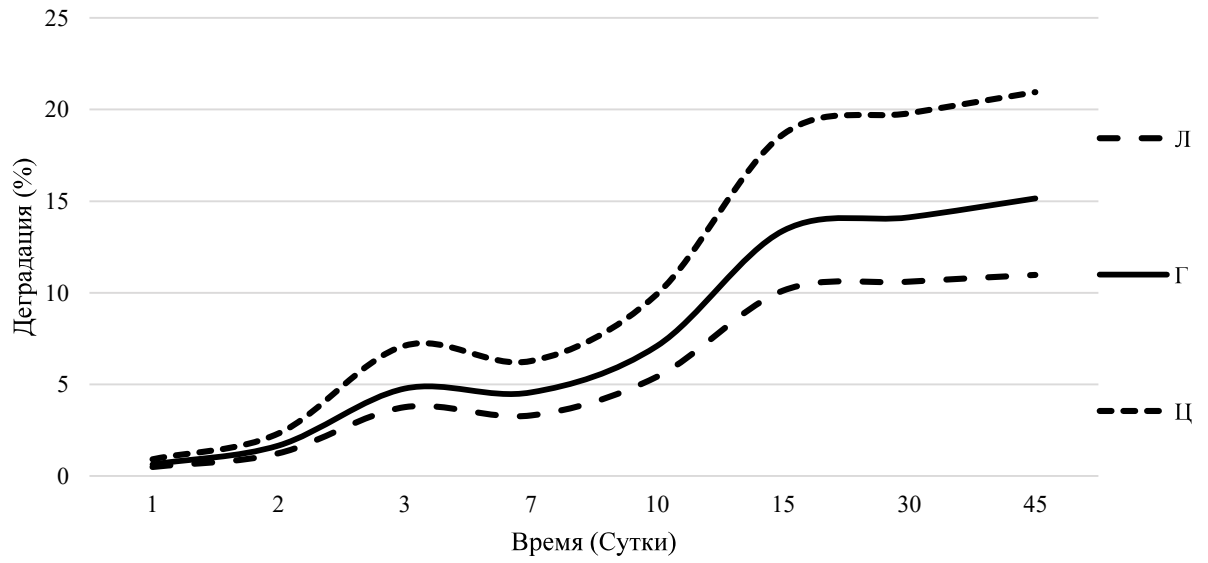
Хитозан, Фосфорная кислота



Хитозан, Глутаминовая кислота



Хитозан, Уксусная кислота



Хитозан, Соляная кислота

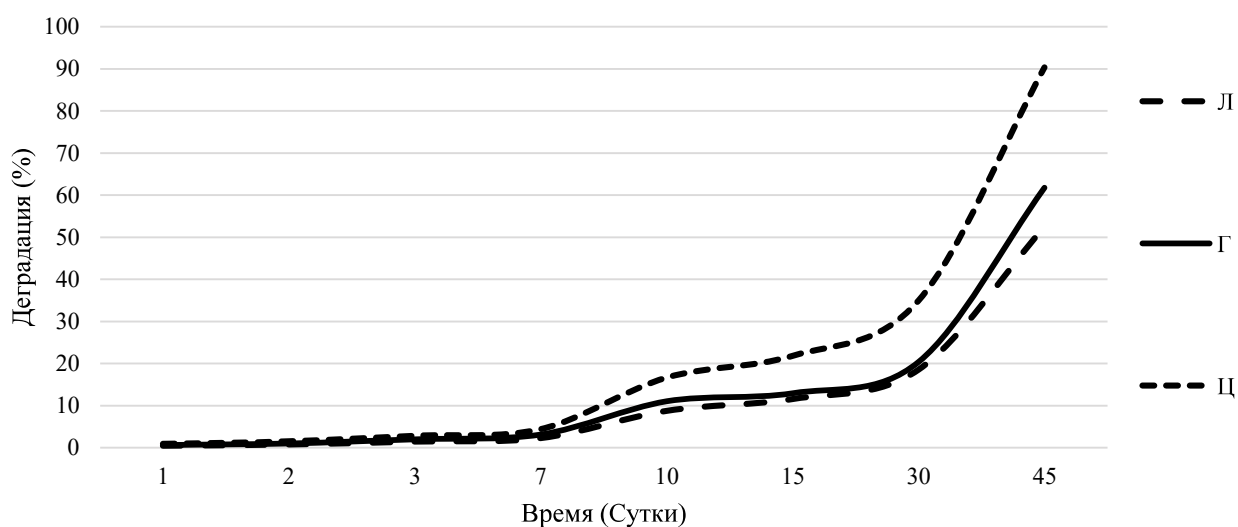


Рисунок 52. Динамика выхода лекарственных препаратов из пленок при разных временных экспозициях в буфер с pH 9,0: Л-линкомицин; Г-гентамицин; Ц-цефотаксим

4.6. Изучение кинетики выхода лекарственного агента

Для изучения кинетики выхода вводимых в полимерный слой лекарственных средств вначале определяли их коэффициенты молярного поглощения.

Определены коэффициенты молярного поглощения для гентамицина (Табл. 4-5) и коэффициенты молярного поглощения для цефотаксима (Табл. 7-8).

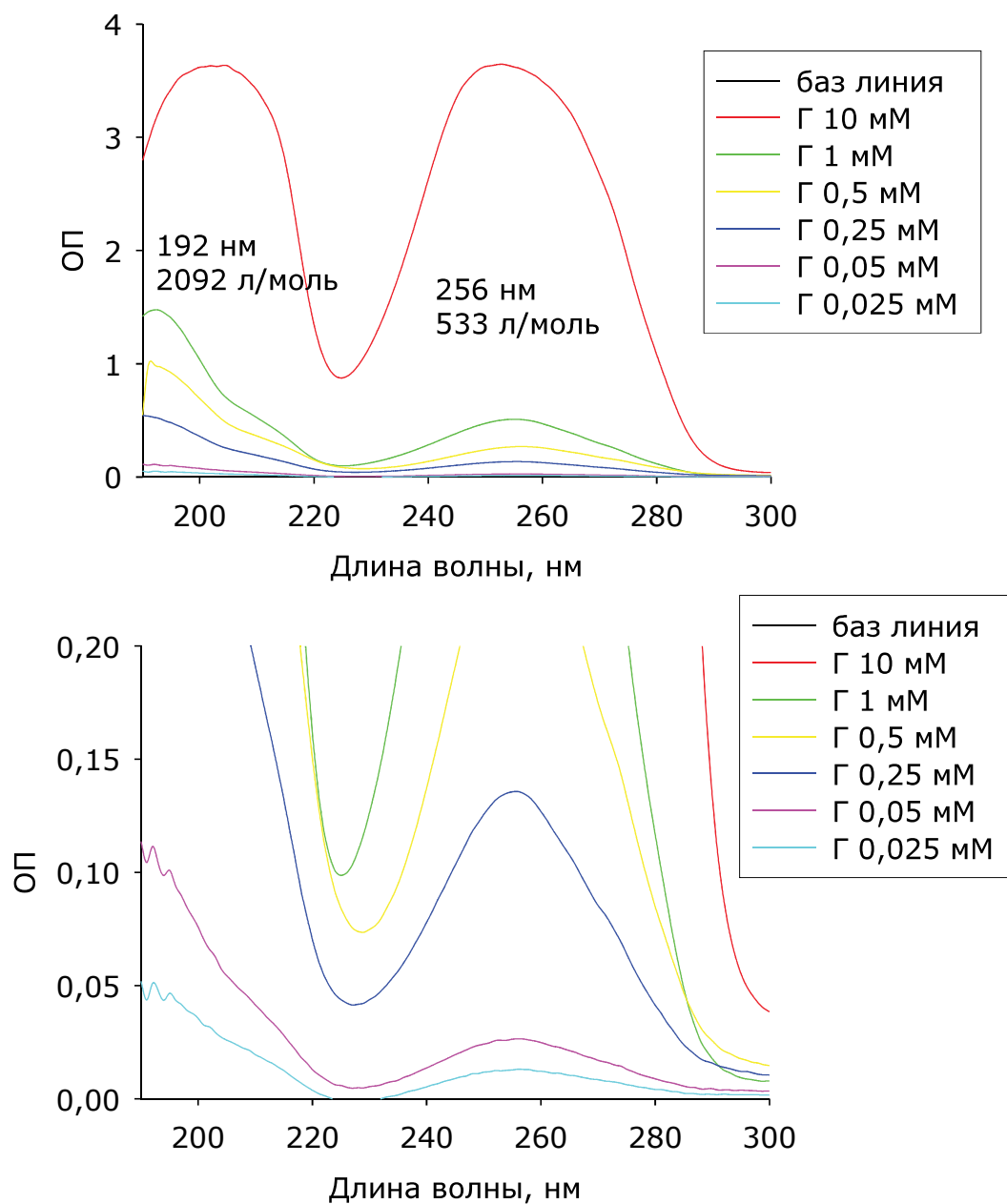


Рисунок 53. Спектральные свойства растворов гентамицина разных концентраций в фосфатно-солевом буфере (1 мМ; рН 7,4): верхний рисунок – общий вид, нижний рисунок – показана область низких концентраций

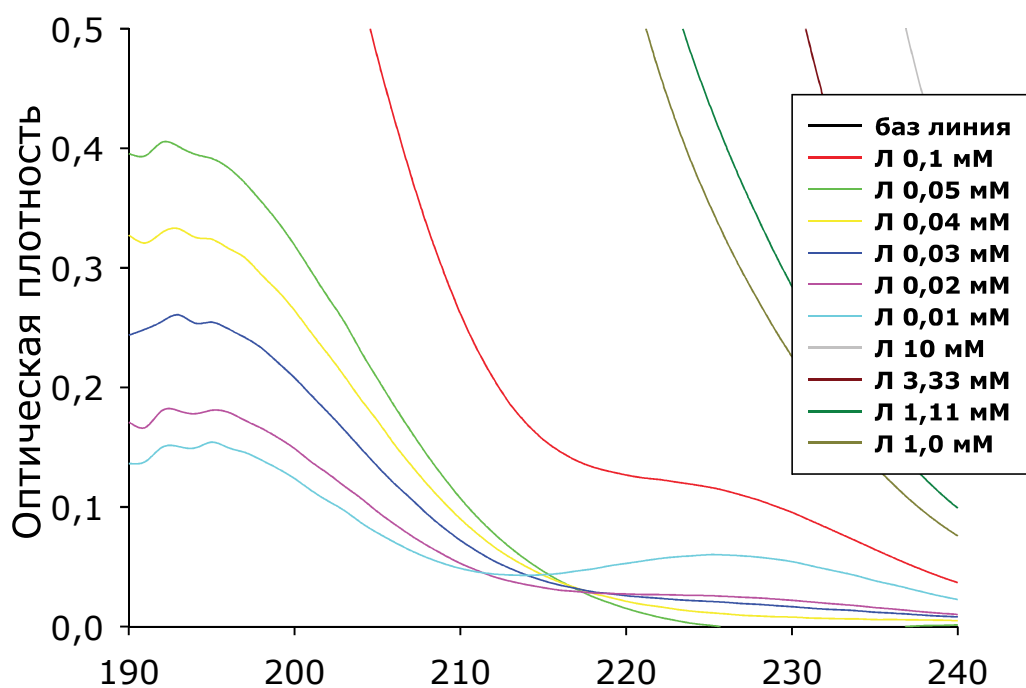
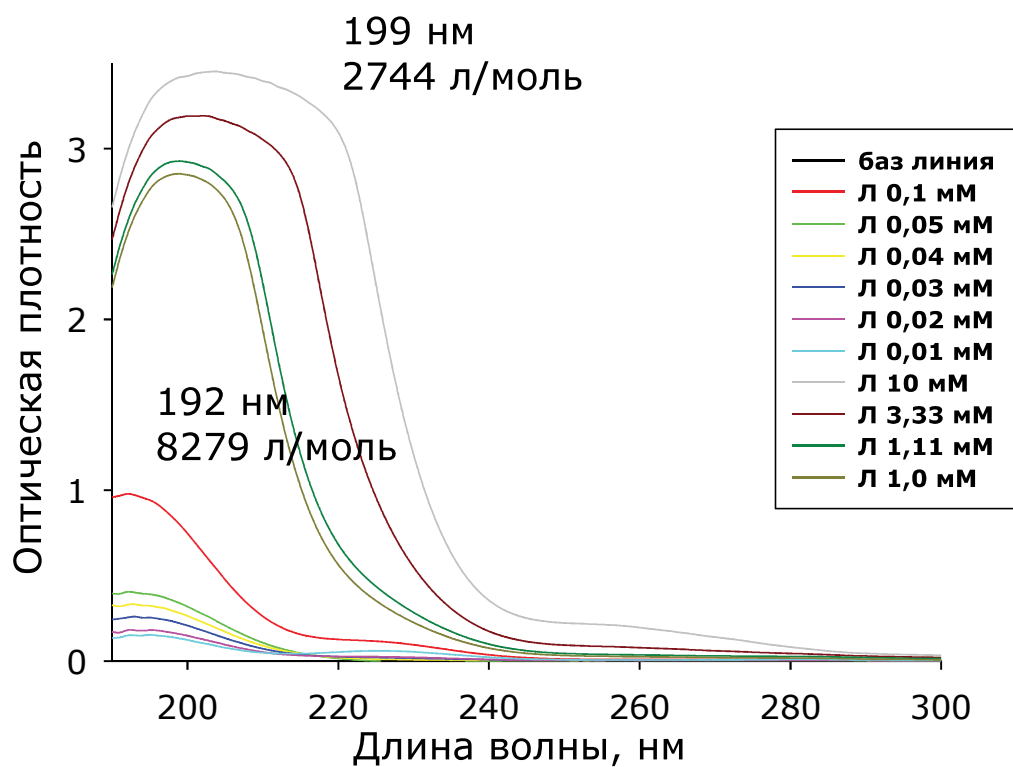


Рисунок 54. Спектральные свойства растворов линкомицина разных концентраций в фосфатно-солевом буфере (1 мМ; рН 7,4): верхний рисунок – общий вид, нижний рисунок – показана область низких концентраций

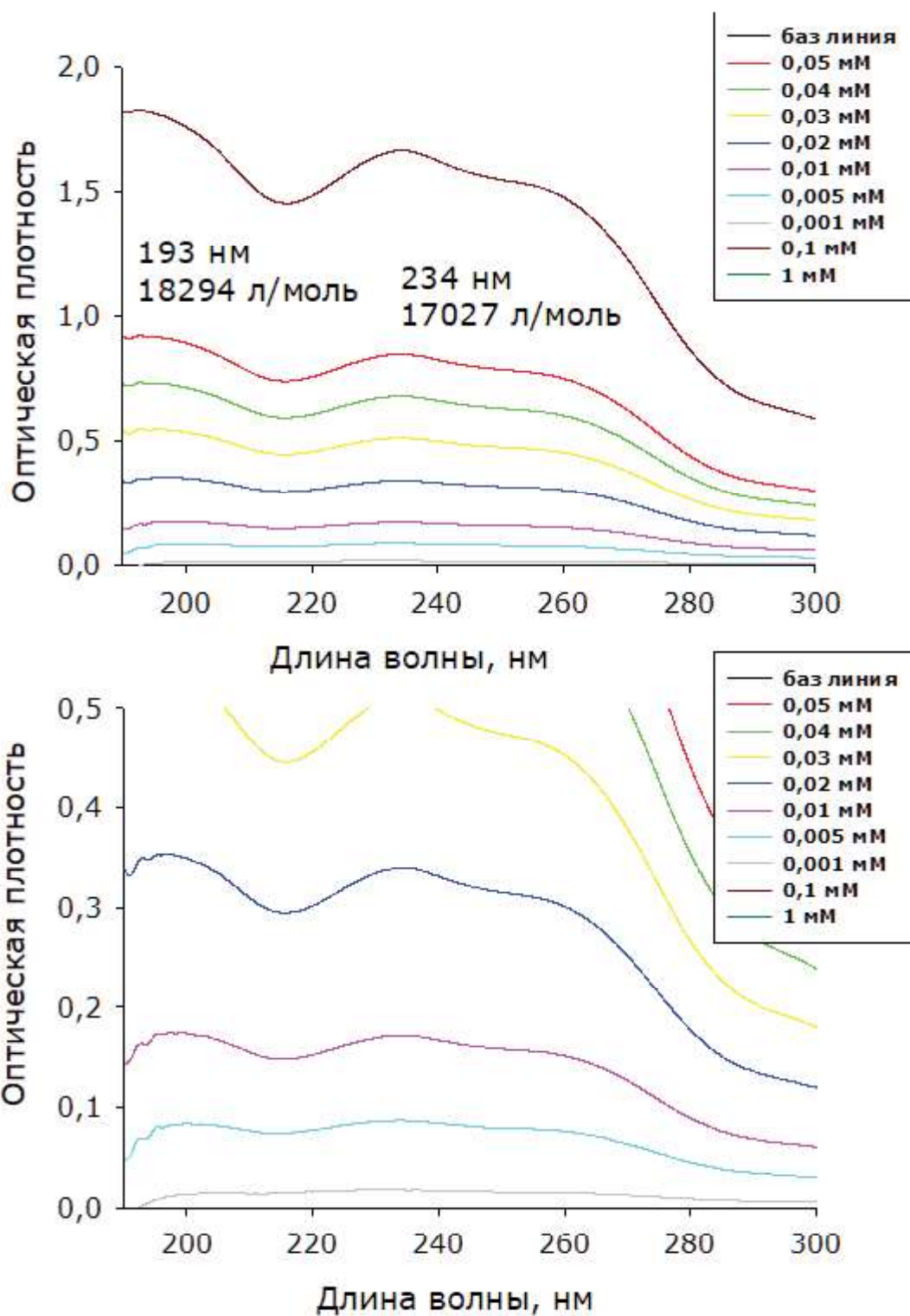


Рисунок 55. Спектральные свойства растворов цефотаксима разных концентраций в фосфатно-солевом буфере (1 мМ; рН 7,4): верхний рисунок – общий вид, нижний рисунок – показана область низких концентраций

Таблица 4. Коэффициенты молярного поглощения гентамицина при 256 нм

ОП	Концентрация, М	X_{256} , л/моль
0,5085	1,0000e-3	508,4806
0,2686	5,0000e-4	537,2127
0,1357	2,5000e-4	542,8506
0,0265	5,0000e-5	530,0384
0,0131	2,5000e-5	523,1627

X_{256} в диапазоне концентраций 0,000025- 0,000500 в среднем равен $533,3 \pm 4,3$ л/моль. То есть погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 0,8 %.

Таблица 5. Коэффициенты молярного поглощения гентамицина при 192 нм

ОП	Концентрация, М	X_{192} , л/моль
3,1170	0,0100	311,6950
1,4748	1,0000e-3	1474,7901
0,9952	5,0000e-4	1990,3935
0,5274	2,5000e-4	2109,7589
0,1115	5,0000e-5	2229,4550
0,0509	2,5000e-5	2037,1079

X_{192} в диапазоне концентраций 0,000025- 0,000500 в среднем равен $2091,7 \pm 52,1$ л/моль. То есть погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 2,5 %.

Определены коэффициенты молярного поглощения для линкомицина (Табл. 6).

Таблица 6. Коэффициенты молярного поглощения линкомицина при 192 нм

ОП	Концентрация, М	X_{192} , л/моль
0,9780	1,0000e-4	9780,1039
0,4050	5,0000e-5	8099,8173
0,3294	4,0000e-5	8235,1049
0,2550	3,0000e-5	8501,3972
0,1805	2,0000e-5	9026,6688

X_{192} в диапазоне концентраций 0,000020- 0,000100 в среднем равен $8278,8 \pm 204,3$ л/моль. То есть погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 2,5 %. При более высоких концентрациях в случае линкомицина наблюдается некоторое отклонение от закона Бера, что как мы увидим в дальнейшем приносит некоторые неудобства.

Таблица 7. Коэффициенты молярного поглощения цефотаксима при 193 нм

ОП	Концентрация, М	X_{193} , л/моль
1,8258	1,00E-04	18258,4803
0,9200	5,00E-05	18399,3527
0,7328	4,00E-05	18320,3172
0,5459	3,00E-05	18196,9598
0,3490	2,00E-05	17448,5862
0,1632	1,00E-05	16322,2369
0,0691	5,00E-06	13826,7040

X_{193} в диапазоне концентраций 0,00001- 0,001 в среднем равен 18294,3 л/моль. Погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 2,5 %.

Таблица 8. Коэффициенты молярного поглощения цефотаксима при 234 нм.

ОП	Концентрация, М	X_{234} , л/моль
0,67883	4,00E-05	16970,8261
0,51178	3,00E-05	17059,2588
0,33997	2,00E-05	16998,6870
0,17182	1,00E-05	17182,2272
0,0871	5,00E-06	17419,0990
0,01812	1,00E-06	18116,0643
1,663	1,00E-04	16629,9919

X_{234} в диапазоне концентраций 0,000001- 0,0001 в среднем равен 17027,1 л/моль. Погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 2,5 %.

Анализируя данные по коэффициентам молярного поглощения (таблицы 4-8), можно предположить, что погрешность определения концентраций для каждого материала разная.

Сводные результаты, иллюстрирующие динамику выхода антибиотиков из покрытий, созданных на основе хитозана и кислот представлены на рис. 56-60. Анализируя результаты, представленные на рис. 56-60 можно предположить, что с увеличением рН экстракция происходит более трудно. Причем если выход линкомицина из покрытия, созданного на основе хитозана и соляной кислоты почти не зависит от рН, то динамика выхода линкомицина из покрытия, созданного на основе хитозана и глутаминовой кислоты различается при рН 5,8 и 9,0 почти в 5 раз. В других случаях динамика выхода антибиотиков из покрытий зависит от рН не более чем в 50-90%.

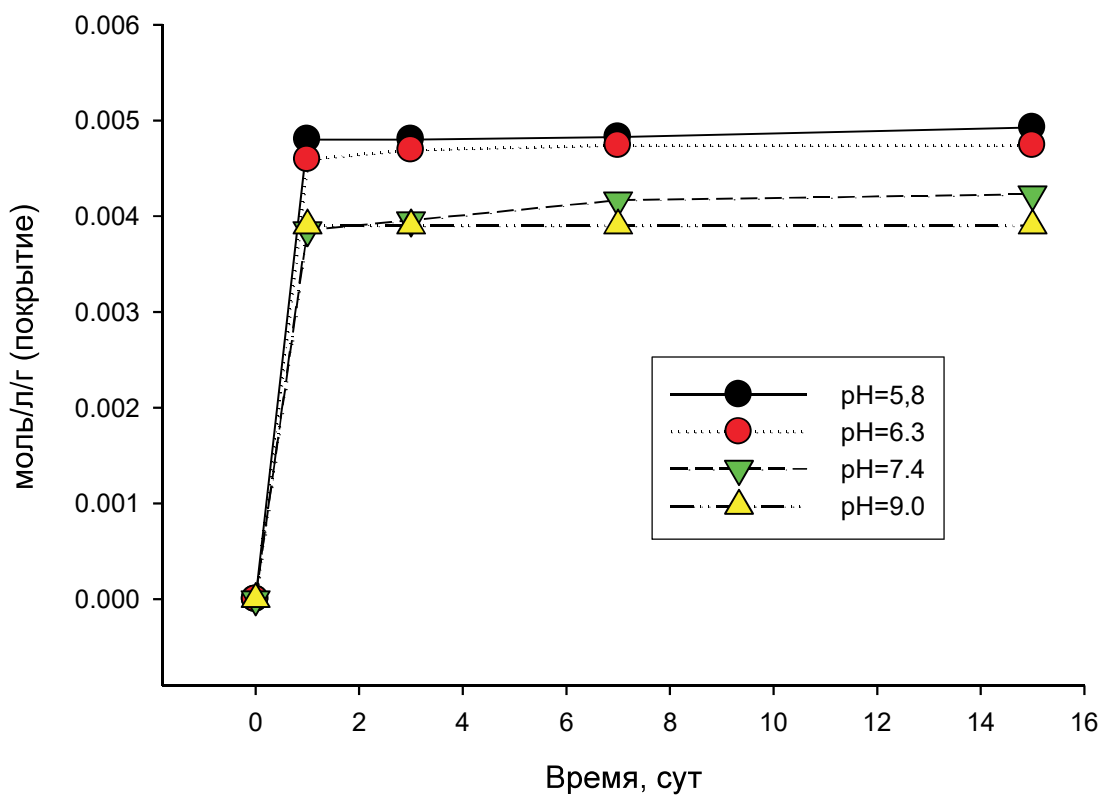


Рисунок 56. Динамика выхода цефотаксима из пленок, созданных на основе хитозана и глутаминовой кислоты

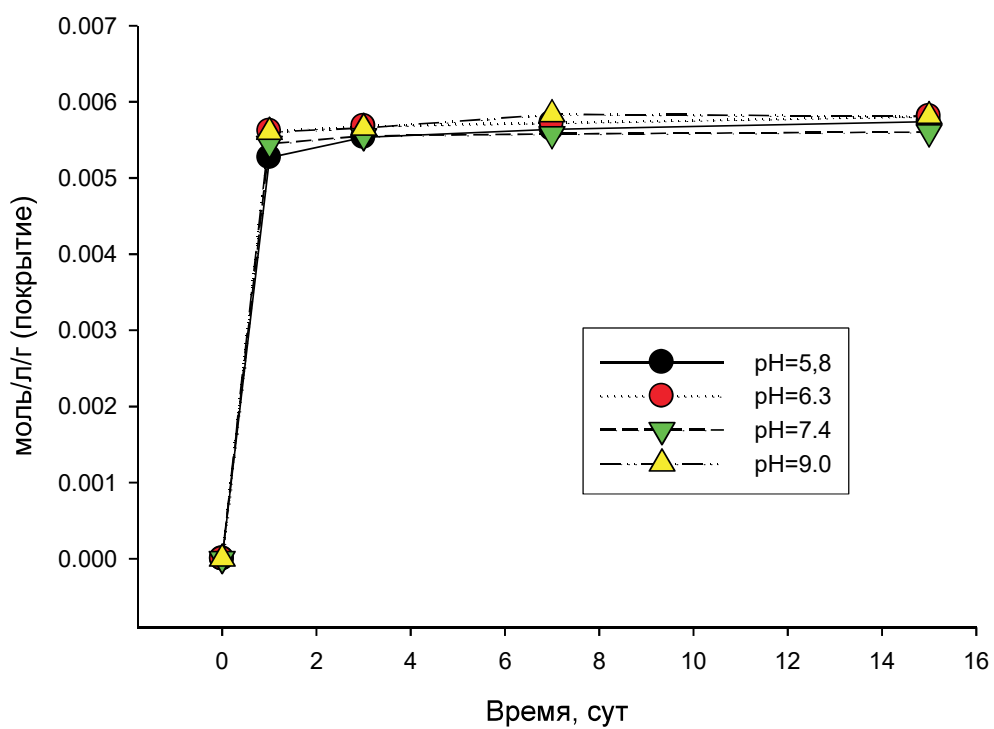


Рисунок 57. Динамика выхода линкомицина из пленок, созданных на основе хитозана и соляной кислоты

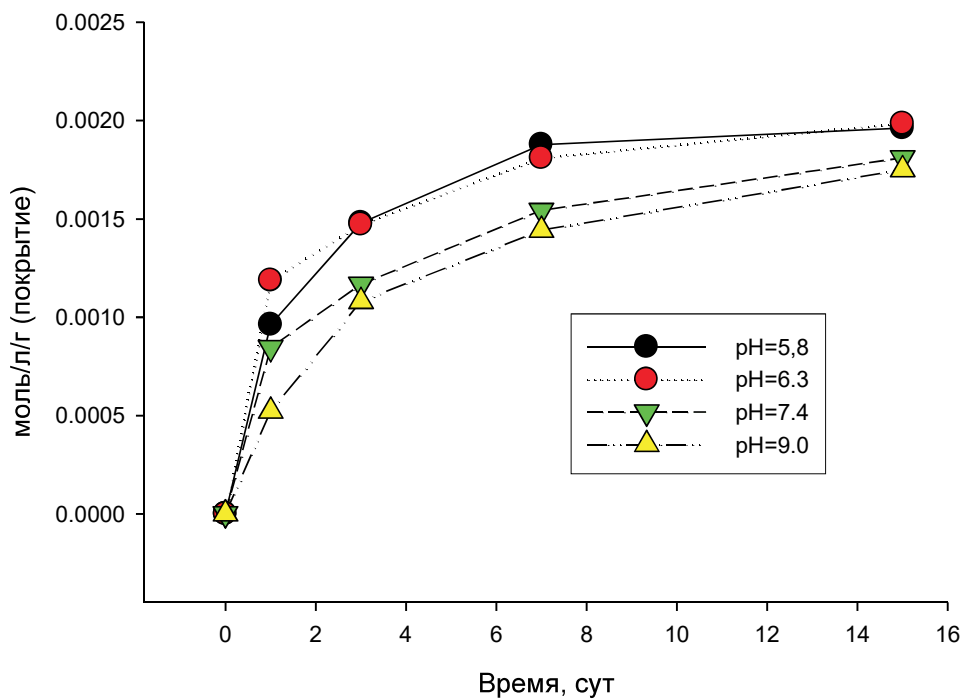


Рисунок 58. Динамика гентамицина из пленок, созданных на основе хитозана и глутаминовой кислоты

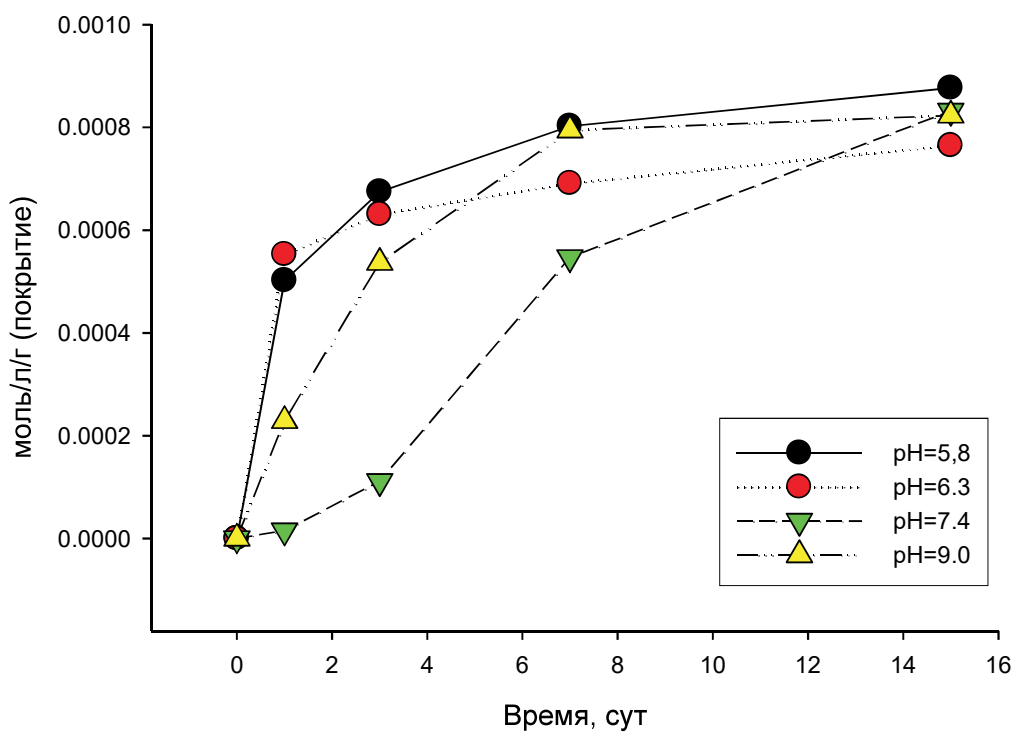


Рисунок 59. Динамика выхода линкомицина из пленок, созданных на основе хитозана и глутаминовой кислоты

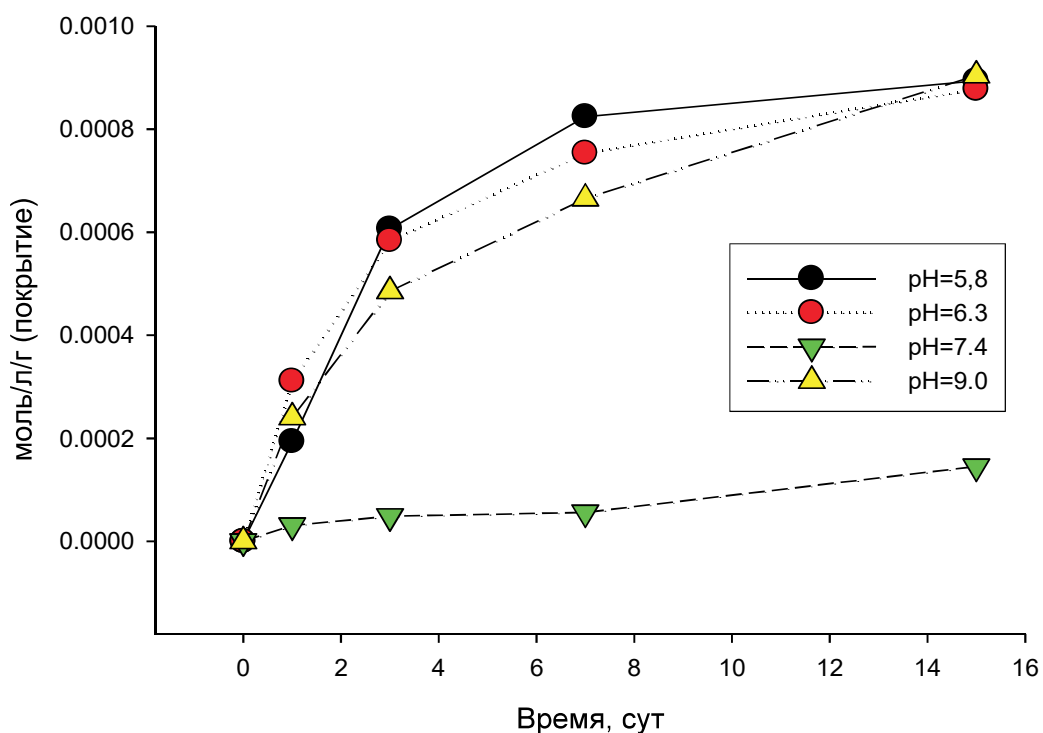


Рисунок 60. Динамика выхода линкомицина из пленок, созданных на основе хитозана и фосфорной

Эффективность высвобождения антибиотиков из хитозановых пленок убывает в ряду: цефотаксим < гентамицин < линкомицин.

Исследовано влияние растворителя хитозана, используемого при изготовлении пленок (соляная, уксусная, ортофосфорная и глутаминовая кислоты), 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 хитозановой пленки, созданной при помощи соляной кислоты, за трое суток. Из пленки, созданной с использованием ортофосфорной кислоты, к 3 суткам высвобождается примерно 65% антибиотика, из пленки с глутаминовой

кислотой только 40%, а из пленки, созданной с участием уксусной кислоты, только 10%.

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

4.7. Биосовместимость полученных композиционных материалов

На рис. 61 представлены результаты цитотоксического теста. Показано, что используемые образцы не оказывали достоверного токсического действия на культуру диплоидных дермальных фибробластов человека ($p > 0.05$). Число живых клеток в опытных культурах составляло 95–97 % относительно контрольных.

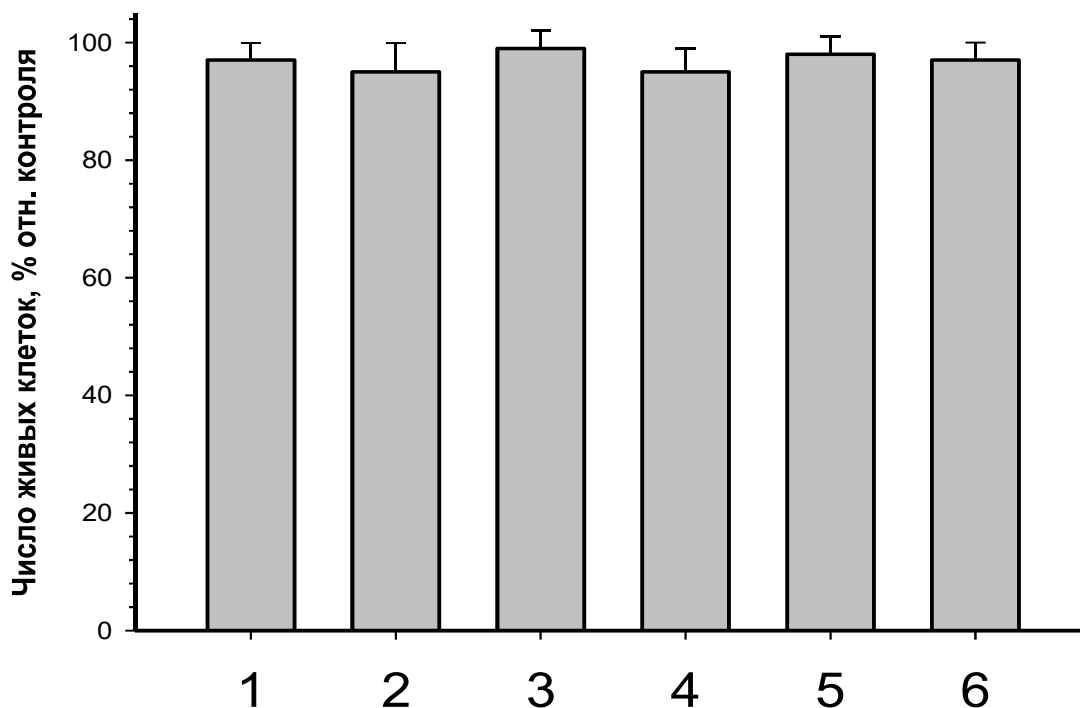


Рисунок 61. Отсутствие цитотоксического действия исследуемых образцов на диплоидные дермальные фибробласты человека: 1 – Хитозан, глутаминовая

кислота; 2 – Хитозан, фосфорная кислота; 3 – Хитозан, соляная кислота; 4 – Хитозан, линкомицин; 5 – Хитозан, цефотаксим; 6 – Хитозан, гентамицин

4.8. Выводы по главе 4

1. Создан ряд новых композиционных материалов биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана с поверхностным биodeградируемым слоем из хитозана с введенным лекарственным препаратом. Созданные композиты обладают высокой адгезионной связью между его компонентами, возможностью контролируемой локальной доставки лекарственного препарата и сохраняют требуемые механические свойства материала основы.

2. Проведены исследования по влиянию растворяющего агента на свойства получаемых хитозановых слоев. Показано отсутствие влияния исходных кислот на образование структуры пленок. При этом они существенно меняют механические характеристики получаемых полимерных пленок. Наиболее оптимальное соотношение прочность на растяжение/деформация у пленок на основе глутаминовой и соляной кислоты. Пленки с глутаминовой кислотой при прочности на растяжение 1,6 МПа деформируются на 81%, а с соляной кислотой при прочности 2,7 МПа достигают значения деформации 92 %. Такое сочетание значения прочности и деформации, дает возможность более широкого спектра использования материалов медицинского назначения с покрытием на основе хитозана.

3. 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 – прочность пленок без антибиотиков выше в 1,5-2

раза. Лучшими механическими свойствами обладают пленки с введенным лекарственным средством на основе уксусной кислоты (прочность 2,1 МПа при деформации 88 %). При этом пленки на основе других кислот по параметрам также подходят для дальнейшего создания композиционного материала.

4. Исследована динамика выхода лекарственного препарата из полимерных покрытий. Можно предположить, что с увеличением рН экстракция происходит более трудно. Самым эффективным на основе полученных данных можно считать на основе с глутаминовой кислотой и гентамицином, где наблюдается выраженный пролонгированный выход антибиотика со скоростью выхода антибиотика приблизительно 2×10^{-6} М/сут.

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

Глава 5. КОМПОЗИЦИОННЫЙ БИМЕДИЦИНСКИЙ МАТЕРИАЛ «НИКЕЛИД ТИТАНА-ПОЛИЛАКТИД С ВВЕДЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ АГЕНТОМ»

5.1. Исследование морфологии и структуры композиционных материалов

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 (рис. 62). Поэтому дальнейшие результаты приводятся для композиционного материала с введенными лекарственными средствами цефотаксим (2, 3 и 4%) и линкомицин (2, 3 и 4%).



а)

б)

Рисунок 62. Полученные полимерные пленки: а) полилактид/гентамицин(3%);
б) полилактид/ гентамицин (4 %)

На рисунке 63 показана 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 поверхностного полимерного слоя от 3 до 150 мкм в зависимости от количества наносимого полимерного раствора.

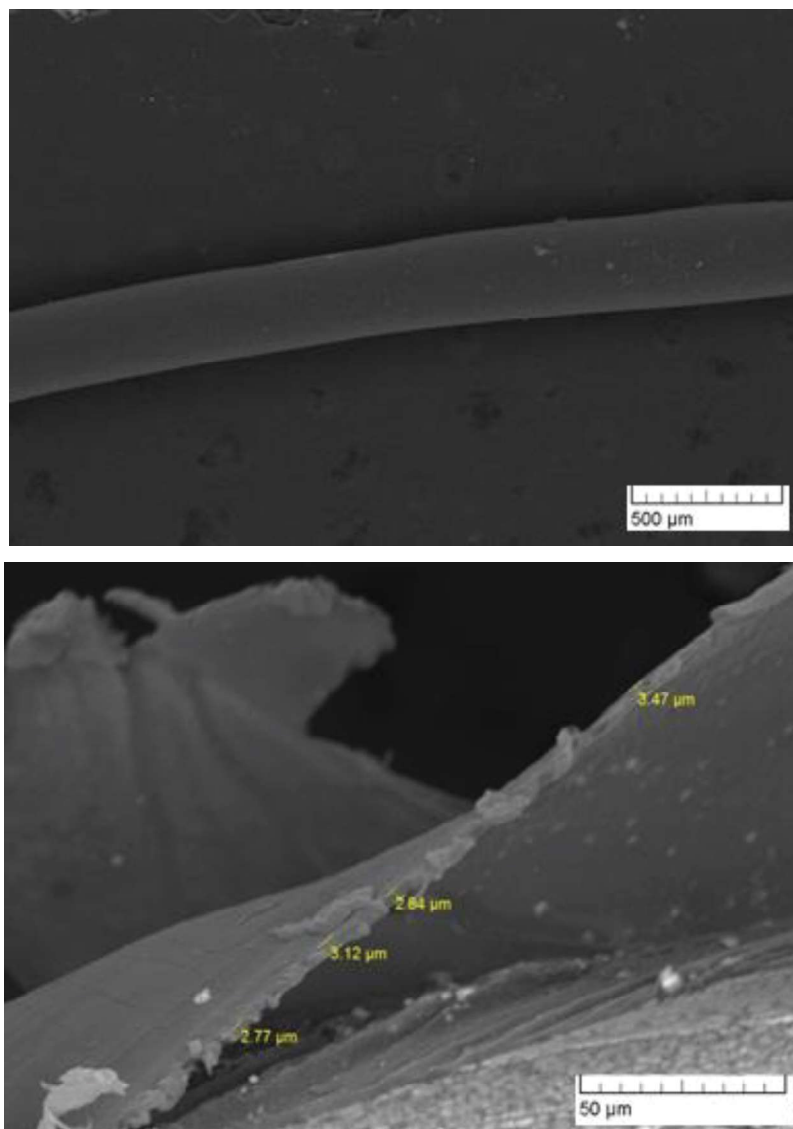


Рисунок 63. Композиционный материал «NiTi - полилактид/линкомицин(2 %)»

5.2. Исследование механических свойств композиционных материалов

На рисунке 64 представлен общий вид кривой растяжения для композиционных материалов NiTi – полилактид на примере композиционного материала NiTi - полилактид/линкомицин(2 %). Результаты испытания механических свойств композиционных материалов различного состава

приведены в таблице 9. Полимерный слой с введенным лекарственным средством не оказывает существенного влияния на материал основы. Разрушение композиционного материала, как и в случае с поверхностным полимерным слоем на основе хитозана, соответствует поведению материала основы-никелида титана.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что условный предел текучести на образцах достигает 631-651 МПа, прочность при растяжении до 1746 МПа и относительном удлинении 16%. При этом можно сказать, что материал разрушался вместе с покрытием и это свидетельствует об плотном прилегании покрытия к проволоке из никелида титана.

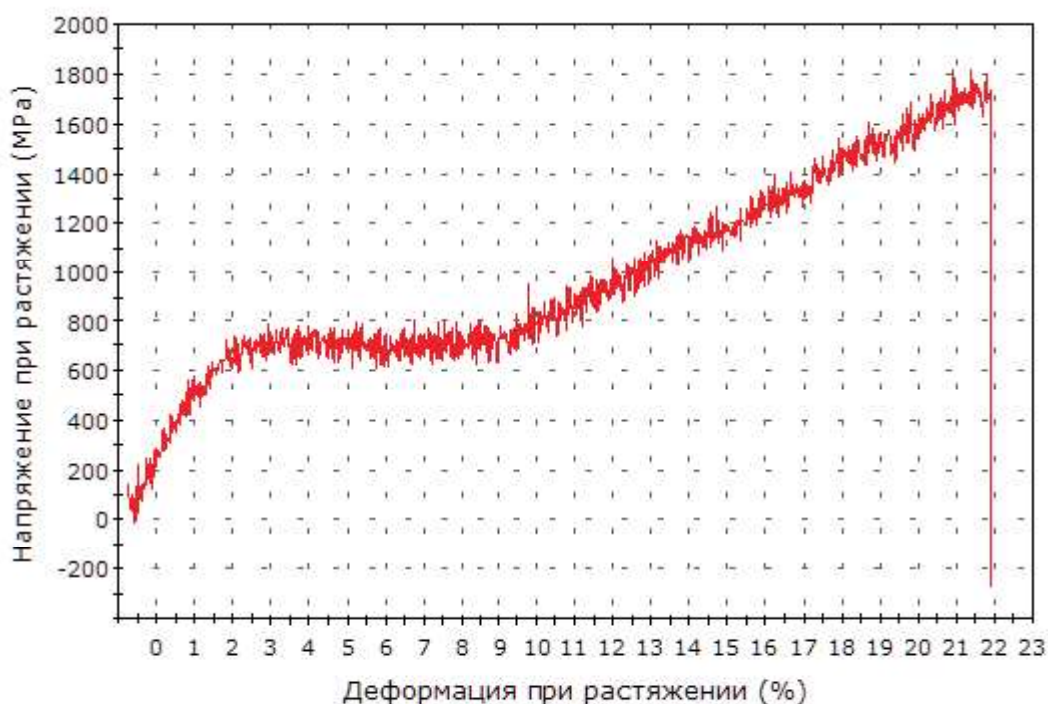


Рисунок 64. Кривая растяжения композиционного материала NiTi - полилактид/линкомицин(2 %)

Таблица 9. Механические свойства композиционного материала

Образец	$\sigma_{0,2}$, МПа	σ_B , МПа	δ , %
КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 2 масс%»	648±4	1734±3	15,1±0,5

КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 3 масс%»	647±7	1731±8	15,7±0,6
КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 4 масс%»	631±8	1746±5	15,0±0,4
КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 2 масс%»	645±6	1743±5	15,2±0,5
КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 3 масс%»	648±5	1739±4	15,3±0,6
КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 4 масс%»	651±6	1738±5	15,2±0,5

5.3. Изучение кинетики выхода лекарственного агента

Коэффициенты молярного поглощения лекарственных средств были определены в Главе 4. Используя их были построены графики динамики выхода антибиотиков из пленок, созданных на основе полилактида, в растворах с различным рН (5,8; 6,3; 7,4; 8,5;). Сводные результаты представлены на рис. 65-70.

Анализируя данные можно сделать вывод, что экстракция лекарства зависит от рН среды. Так для полимерных пленок на основе полилактида, с введенным цефотаксимом наблюдается следующая закономерность: чем ниже значение рН, тем быстрее идет выход лекарственного средства. При 2 % масс цефотаксима скорость выхода при рН 8,5 примерно в 3 раза ниже, чем при рН 5,8. Для концентраций 3 и 4 % масс цефотаксима разница менее существенна и составляет порядка 25 %. Для пленок на основе полилактида, с введенным линкомицином наблюдается обратная зависимость: с повышением значения рН среды экстракции динамика выхода лекарственного средства растет. При концентрации 2 и 3 % масс динамика выхода линкомицина при рН 8,5 примерно в 2 раза выше, чем при рН 5,8. Однако уже при концентрации линкомицина 4% масс влияние рН практически отсутствует. Таким образом, можно сделать вывод,

что увеличение концентрации лекарства в пленках на основе полилактида уменьшает влияние рН среды экстракции на динамику выхода.

Стоит отметить, что динамика выхода линкомицина растет первые 6 дней, после чего выходит на постоянный уровень. В то время как динамика выхода цефотаксима уже в первые сутки доходит до постоянного максимума при всех рН среды экстракции.

В целом кинетика выхода линкомицина из биodeградируемых биополимерных пленок на основе полилактида адекватно описывается экспоненциальным уравнением (Rise to Maximum) типа $y = a(1 - e^{-bx})$. Нужно отметить, что данный тип уравнения при подгонке имеет корреляцию с реальными результатами не менее $R^2 = 0,96$. Например, для формального описания кинетики выхода линкомицина (3% масс) из биodeградируемых биополимерных пленок на основе полилактида при рН 5,8 параметр $a = 0.0321$, $b = 0,2359$, при этом $R^2=0.98$. Кинетика выхода линкомицина(4% масс) из биodeградируемых биополимерных пленок на основе полилактида адекватно описывается двумя уравнениями, последнее из которых является уравнением описывающим максимальное насыщение системы $y = \text{const}$.

Таким образом, что 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. Композиционный материал, созданный с использованием данных биodeградируемых биополимерных пленок, по техническим параметрам пригоден для изготовления стентов и протезов с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных препаратов в окружающие ткани.

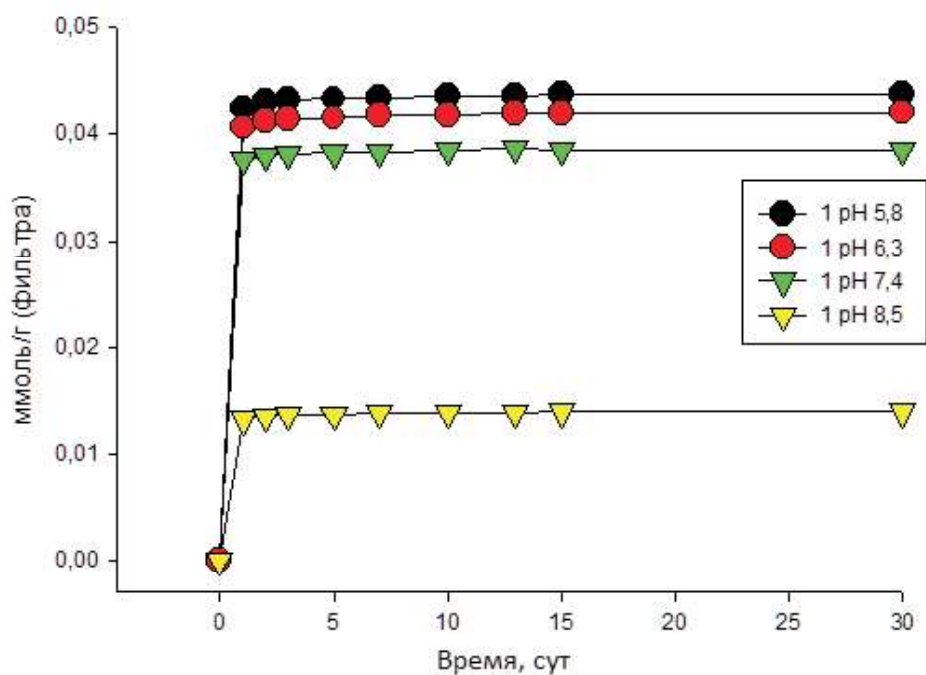


Рисунок 65. Динамика выхода Цефотаксима (2 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

2

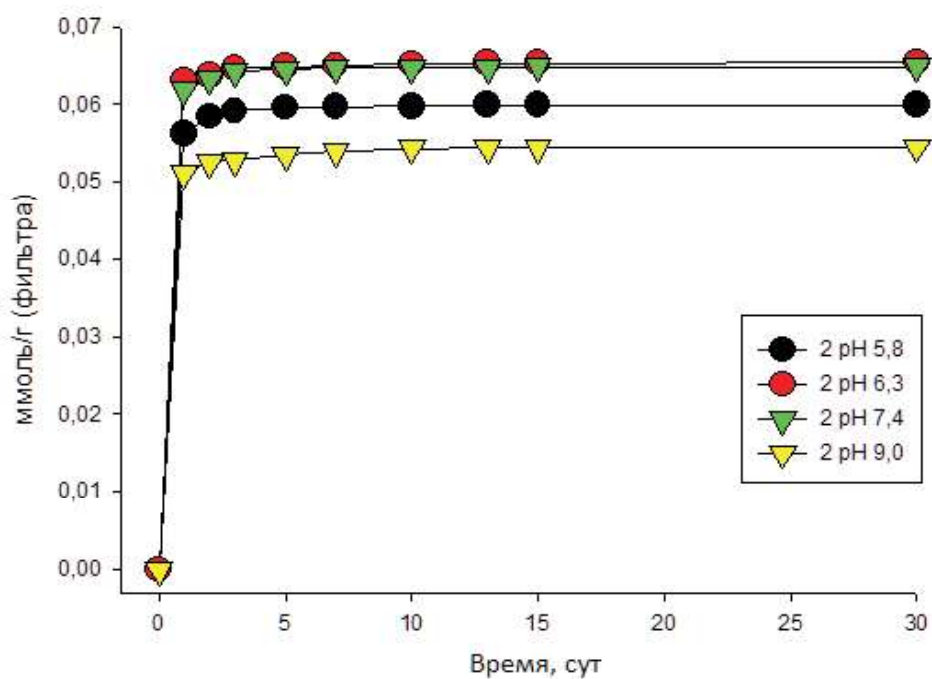


Рисунок 66. Динамика выхода Цефотаксима (3 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

4

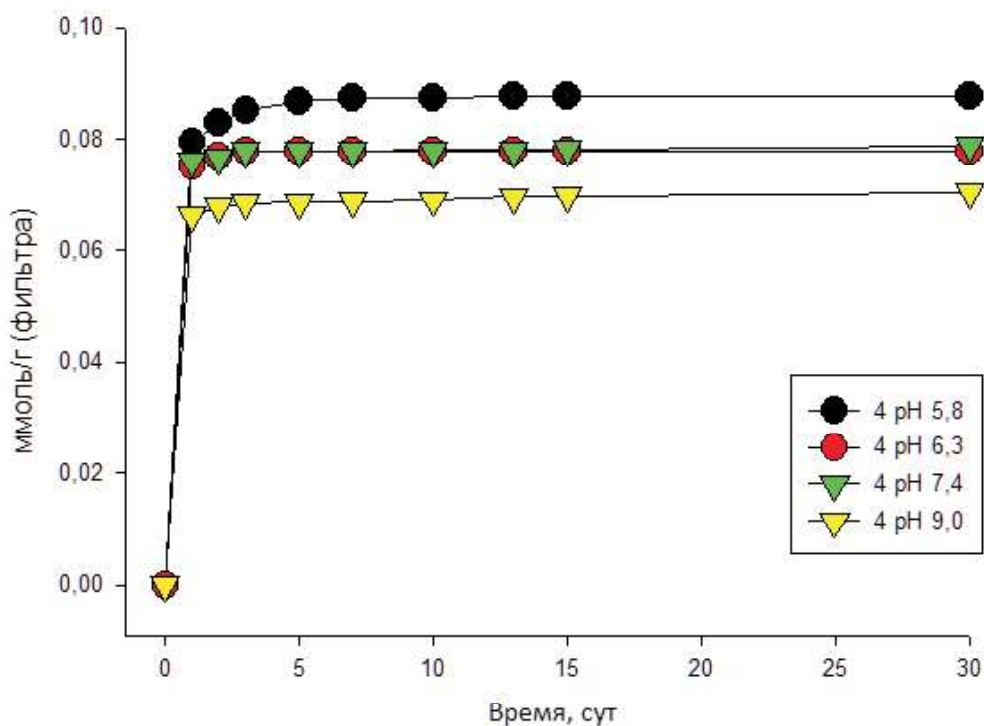


Рисунок 67. Динамика выхода Цефотаксима (4 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

7

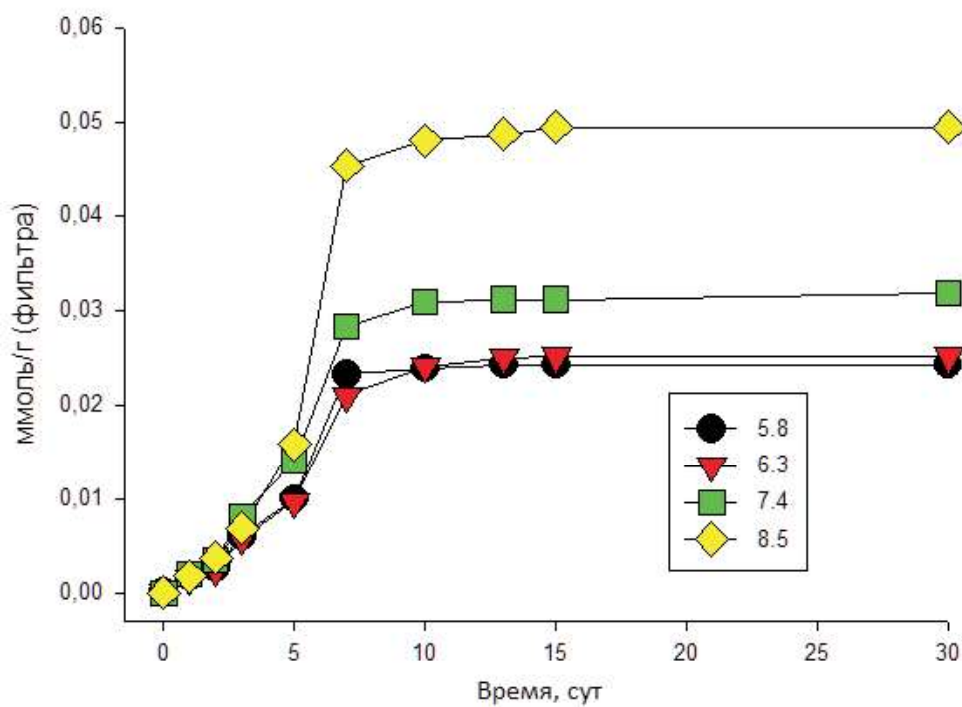


Рисунок 68. Динамика выхода Линкомицина (2 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

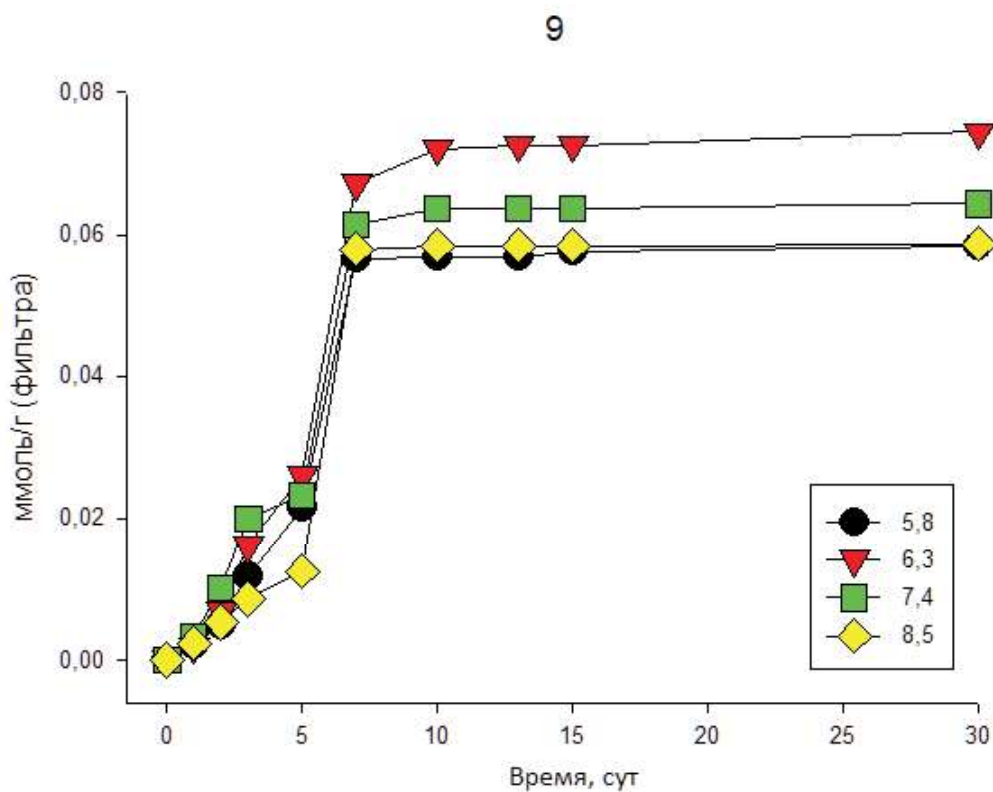


Рисунок 69. Динамика выхода Линкомицина (3 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

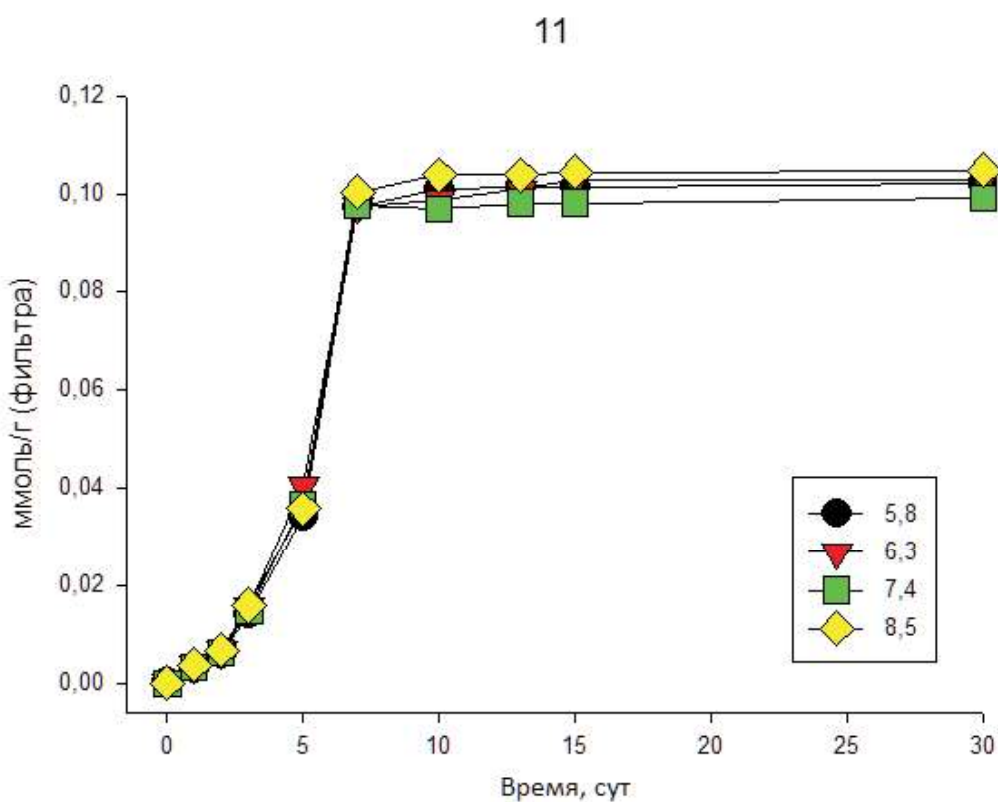


Рисунок 70. Динамика выхода Линкомицина (4 % масс) из пленок, созданных на основе полилактида

5.4. Биосовместимость композиционного материала

Результаты исследования биосовместимости полученных композиционных материалов «никелид титана-полилактид-лекарственное средство» показаны на рис. 1.12.1.1. Цитотоксический тест показал, что исследуемые образцы достоверного токсического действия на культуру диплоидных дермальных фибробластов человека ($p > 0.05$) не оказывают. Число живых клеток в опытных культурах составляло 95–98 % относительно контрольных.

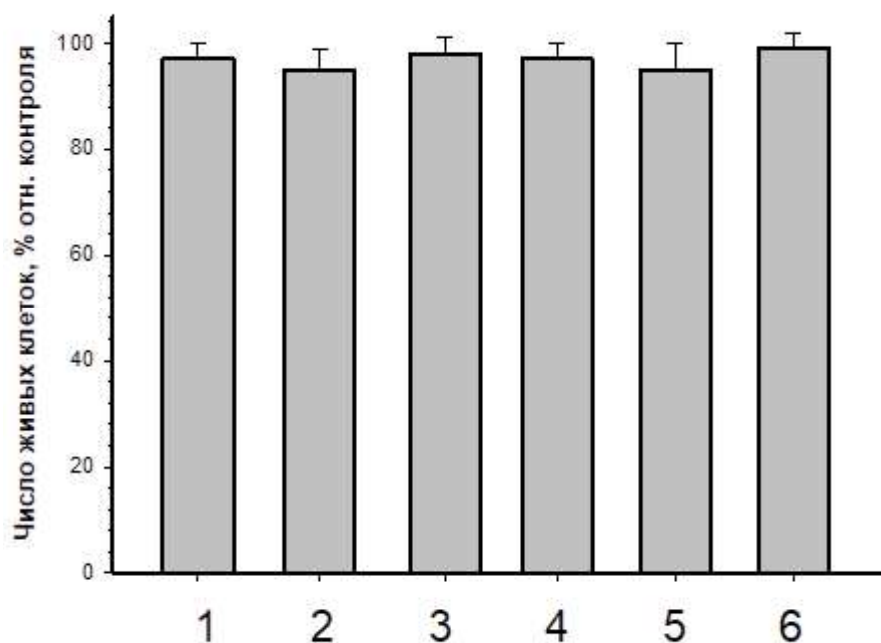


Рисунок 71. – Результаты цитотоксического теста исследуемых образцов (1-6)

на диплоидные дермальные фибробласты человека:

- 1 - КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 2 масс%»
- 2 - КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 3 масс%»
- 3 - КМ «TiNi - Полилактид/цефотаксим 4 масс%»
- 4 - КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 2 масс%»
- 5 - КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 3 масс%»
- 6 - КМ «TiNi - Полилактид/линкомицин 4 масс%»

5.5. Выводы по главе 5

1. Создан ряд новых композиционных материалов биомедицинского назначения на основе наноструктурного никелида титана с поверхностным биodeградируемым слоем (3-150 мкм) из полилактида с введенным лекарственным препаратом линкомицином и цефотаксимом. Созданные композиты обладают высокой адгезионной связью между его компонентами, возможностью контролируемой локальной доставки лекарственного препарата и сохраняют требуемые механические свойства материала основы.

2. Проведено исследование кинетики выхода лекарственных препаратов линкомицин и цефотаксим из полученных поверхностных полимерных слоев композиционного материала. 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 пленок и условий при которых проводится экстракция, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым выходом лекарственного препарата.

3. Проведены исследования по оценке биосовместимости полученных композиционных материалов. 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 полимерными 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 обжатия волочением, контролируемую 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) $\sigma_{фт}$ и $\sigma_{в}$ 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 ($\sigma_{в} = 2,7$ 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 «ПущИнноТех». Получен патент Российской Федерации 2585576 от 11.12.2014 г. «Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия с контролируемым выходом лекарственного средства для малоинвазивной хирургии».

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Stoeckel', C. Bonsignore' and S. Duda' A Survey of Stent Designs // *Min Invas Ther & Allied Technol*- 11(4)- pp. 137-147- 2002.
2. P.W. Serruys, MJ.B. Kutryk ed., *Martin Nunitz Handbook of Coronary Stents*// 3rd Edition., London (2000).
3. Kastrati,-A; Mehilli,-J; Dirschinger,-J; Dotzer,-F; Schuhlen,-H; Neumann,-F-J; Fleckenstein,-M; Pfafferott,-C; Seyfarth,-M; Schomig,-A: Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001 Jun 12; 103(23): 2816-21
4. M.B. Horowitz, P.D. Purdy. The use of stents in the management of neurovascular disease: a historical and present status review. // *Progress in Neurological Surgery*, 2005. - Vol. 17. - P.18.
5. Hanel RA, Levy EI, Guterman LR, Hopkins LN. Advances in stent-assisted management of intracranial occlusive disease and cerebral aneurysms. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004;7(4):202–209
6. Colt HJ, Joseph GJ, Tong FC, et al. Use of tridimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-neck aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1312–1314
7. Raymond J, Guilbert F, Roy D. Neck-bridge device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms: initial experience. *Radiology* 2001;221:318–326
8. Ohyama T, Nishide T, Iwata H, Taki W. Development of gold stents for the treatment of intracranial aneurysms: an experimental study in a canine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:53–59
9. Kiyosue H, Okahara M, Yamashita M, et al. Endovascular stenting for restenosis of the intracranial vertebrobasilar artery after balloon angioplasty: two case reports and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:538–543

10. Т.Т. Горгадзе, Н.М. Данилов, А.П. Савченко, И.Е. Чазова. Эндovasкулярные методы исследования и лечения в кардиологии: время юбилеев и сомнений. // Диагностика. Системные гипертензии №2, Москва, 2008.
11. Gruntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter. // American journal of roentgenology (AJR Am J Roentgenol), 1979. - Vol. 132. - P. 547–52.
12. Daemen J, Serruys PW. Drug-Eluting Stent Update 2007. Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug-Eluting Stents: Meaningful Advances or More of the Same? Circulation 2007; 116: 316–28.
13. Lagerqvist B, James SK et al. Long-term outcomes with drug eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. New Engl J Med 2007; 356:1009–19.
14. Tu JV, Bowen J et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. New Engl J Med 2007; 357: 1393–402.
15. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2082–9.
16. Pache J, Kastrati A, Mehilli J et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1283–8.
17. Piatti P, Di Mario C, Monti LD et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2003; 108: 2074–81.
18. Rana JS, Monraats PS et al. Metabolic Syndrome and Risk of Restenosis in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.
19. Detre KM et al. Circulation 1999; 99: 316–28.
20. C.T. Dotter, P.A.C. Buschmann, M.K. McKinney, J. Rosch. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. // Radiology, 1983. - P. 147-260

21. D. Stoeckel, A. Pelton, T. Duerig. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. // *European Journal of Radiology (Eur Radiol)*, 2004. - Vol. 14. – P. 292-301.
22. Meier B. Use and Abuse of Coronary Stenting. // *Hospital Chronicles*, 2006. – P. 99–103.
23. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005; 26:1180-1187.
24. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:777-786.
25. Mehta H, Hotz R, Windecker S, Eberli FR, Meier B. Influence of frequency of stenting on acute and one-year follow-up results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:630-633.
26. Hill RA, Dunder Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004; 25:902-919.
27. E. Frimberger. Expanding spiral - a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant oesophageal stenosis. // *Endoscopy*, 1983. – Vol. 15 – P. 213-4.
28. Schatz R.A. A view of vascular stents. *Circulation* 1989;79(2):445–57.
29. Duda S, Wiskirchen J, Tepe G, Bitzer M, Kaulich TW, Stoeckel D, Claussen C Physical properties of endovascular stents: an experimental comparison. *J Vasc Interv Radiol* (2000) 11:645
30. Harnek J, Zoucas E, Stenram U, Cwikiel W (2002) Insertion of self-expandable Nitinol stents without previous balloon angioplasty reduces restenosis compared with PTA prior to stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 5:430
31. Duerig TW, Tolomeo DE, Wholey M (2000) An overview of superelastic stent design. *Min Invas Ther Allied Technol* 9:235

32. Heintz C, Riepe G, Birken L, Kaiser E, Chafke N, Morlock M, Delling G, Imig H Corroded Nitinol wires in explanted aortic endografts: an important mechanism of failure? *J Endovasc Ther* (2001) 8:248
33. Trepanier C, Venugopalan R, Messer R, Zimmerman J, Pelton AR Effect of passivation treatments on nickel release from Nitinol. *Proc Soc Biomater* (2000):1043
34. Shepherd RFJ, Vlietstra RE. The history of balloon angioplasty. In: Vlietstra RE, Holmes DR, editors. *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1987. p. 1–17.
35. Myler RK, Stertzer SH. Coronary and peripheral angioplasty: historical perspective. In: Topol EJ, editor. *Textbook of interventional cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. p. 171–85.
36. Serruys PW, Jaegere PD, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1994;331(8):489–95.
37. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New Engl J Med* 1994;331(8):496–501.
38. Holmes J. State of the art in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;91(3A):50A–3A.
39. Wolf MG, Moliterno D, Lincoff A, Topol E. Restenosis: an open file. *Clin Cardiol* 1996;19(5):347–56.
40. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol* 2000;190:300–9.
41. Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *JACC* 1996;27(2): 494–503.
42. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryk M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective

approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):733–9.

43. Ong ATL, McFadden EP, Regar E, deJaegere PPT, vanDomburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):2088–92.

44. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi G, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005;293(17):2126–30.

45. Taylor A. Metals. In: Sigwart U, editor. *Endoluminal stenting*. London: W.B. Saunders Company Ltd; 1996. p. 28–33.

46. Cardarelli F. Ferrous metals and their alloys. In: *Materials handbook*. London: Springer London Limited; 2000. p. 20–1.

47. Köster R, Sommerauer M, Kaehler J, Baldus S, Meinertz T, Hamm CW, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;356(9245):1895–7.

48. Bhargava B, Scheerder ID, Ping Q, Yanming H, Chan R, Kim HS, et al. A novel platinum–iridium, potentially gamma radioactive stent: evaluation in a porcine model. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000;51(3):364–8.

49. Trost D, Zhang H, Prince M, Winchester P, Wang Y, Watts R, et al. Three-dimensional MR angiography in imaging platinum alloy stents. *J Magn Reson Imag* 2004;20(6):975–80.

50. Buecker A, Spuentrup E, Ruebben A, et al. New metallic MR stents for artifact-free coronary MR angiography: feasibility study in a swine model. *Invest Radiol* 2004;39:250–253.

51. Wang Y, Truong TN, Yen C, et al. Quantitative evaluation of susceptibility and shielding effects of nitinol, platinum, cobalt-alloy, and stainless steel stents. *Magn Reson Med* 2003;49:972–976.

52. Park JB, Kim YK. Metallic biomaterials. In: Park JB, Bronzino JD, editors. Biomaterials principles and applications. Boca Raton: CRC Press; 2003. p. 1–20.
53. Leng YX, Chen JY, Yang P, Sun H, Wang J, Huang N. The biocompatibility of the tantalum and tantalum oxide films synthesized by pulse metal vacuum arc source deposition. Nucl Instrum Methods Phys Res Sec B: Beam Interact Mater Atoms 2006;242(1–2):30–2.
54. Zitter H, Plenk H. The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. J Biomed Mater Res 1987;21(7):881–96.
55. Johnson P, Bernstein J, Hunter G, Dawson W, Hench L. An in vitro and in vivo analysis of anodized tantalum capacitive electrodes: corrosion response, physiology, and histology. J Biomed Mater Res 1977;11(5):637–56.
56. Macionczyk F, Gerold B, Thull R. Repassivating tantalum/ tantalum oxide surface modification on stainless steel implants. Surf Coat Technol 2001;142–144:1084–7.
57. Teitelbaum G, Raney M, Carvlin M, Matsumoto A, Barth K. Evaluation of ferromagnetism and magnetic resonance imaging artifacts of the Strecker tantalum vascular stent. Cardiovasc Intervent Radiol 1989;12(3):125–7.
58. Matsumoto A, Teitelbaum G, Barth K, Carvlin M, Savin M, Strecker E. Tantalum vascular stents: in vivo evaluation with MR imaging. Radiology 1989;170:753–5.
59. Matsuno H, Yokoyama A, Watari F, Uo M, Kawasaki T. Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium. Biomaterials 2001;22(11):1253–62.
60. Haudrechy P, Foussereau J, Mantout B, Baroux B. Nickel release from 304 and 316 stainless steels in synthetic sweat. Comparison with nickel and nickel-plated metals. Consequences on allergic contact dermatitis. Corros Sci 1993;35(1–4):329–36.

61. Chen JY, Leng YX, Tian XB, Wang LP, Huang N, Chu PK, et al. Antithrombogenic investigation of surface energy and optical bandgap and hemocompatibility mechanism of Ti(Ta+5)O₂ thin films. *Biomaterials* 2002;23(12):2545–52.
62. Barth K, Virmani R, Froelich J, Takeda T, Lossef S, Newsome J, et al. Paired comparison of vascular wall reactions to Palmaz stents, Strecker tantalum stents, and Wallstents in canine iliac and femoral arteries. *Circulation* 1996;93(12):2161–9.
63. Ozaki Y, Keane D, Nobuyoshi M, Hamasaki N, Popma JJ, Serruys PW. Coronary lumen at six-month follow-up of a new radiopaque cordis tantalum stent using quantitative angiography and intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1995;76(16):1103–212. 171. Schetky, L.M. Shape-memory alloys. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* ; Wiley Interscience: New York, NY, USA, 1982.
64. Wayman, C. Shape memory alloys. *MRS Bull.* 1993 , 18 , 49–56.
65. Fremond, M. Shape memory alloy. In *Shape Memory Alloys* ; Springer: New York, NY, USA, 1996; pp. 1–68.
66. Morgan, N.B. Medical shape memory alloy applications—the market and its products. *Mater. Sci. Eng. A* 2004 , 378 , 16–23.
67. Duerig, T.; Pelton, A.; Stöckel, D. An overview of nitinol medical applications. *Mater. Sci. Eng. A* 1999 , 273 , 149–160.
68. Sumita M, Teoh SH. Durability of metallic implant materials. In: Teoh SH, editor. *Engineering materials for biomedical applications*. Singapore: World Scientific Publishing Co; 2004. p. 2-1–2-31.
69. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, et al. In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):403–9.
70. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann F-J, et al. Intercoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome. *Circulation* 2001;103(23):2816–21.

71. Rittersma S, Winter Rd, Koch K, Bax M, Schotborgh C, Mulder K, et al. Impact of strut thickness on late luminal loss after coronary artery stent placement. *Am J Cardiol* 2004;93(4):477–80.
72. Kereiakes D, Cox D, Hermiller J, Midei M, Bachinsky W, Nukta E, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003;92(4):463–6.
73. Klocke A, Kemper J, Schulze D, Adam G, Kahl-Nieke B. Magnetic field interactions of orthodontic wires during magnetic resonance imaging (MRI) at 1.5 Tesla. *J Orofac Orthop* 2005;66(4):279–87.
74. Bhat SV. Synthetic polymers. In: *Biomaterials*. 2nd ed. Harrow:Alpha Science International Ltd; 2005. p. 64–65.
75. Schurmann K, Vorwerk D, Kulisch A, Stroehmer-Kulisch E, Biesterfeld S, Stopinski T, et al. Experimental arterial stent placement. Comparison of a new nitinol stent and wallstent. *Invest Radiol* 1995;30(7):412–20.
76. Schillinger, M.; Sabeti, S.; Loewe, C.; Dick, P.; Amighi, J.; Mlekusch, W.; Schlager, O.; Cejna, M.; Lammer, J.; Minar, E. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N. Engl. J. Med.* 2006 , 354 , 1879–1888.
77. Shabalovskaya, S.; Anderegg, J.; Van Humbeeck, J. Critical overview of nitinol surfaces and their modifications for medical applications. *Acta Biomater.* 2008 May;4(3):447-67.
78. Yeung, K.W.K.; Poon, R.W.Y.; Liu, X.Y.; Ho, J.P.Y.; Chung, C.Y.; Chu, P.K.; Lu, W.W.; Chan, D.; Cheung, K.M.C. Corrosion resistance, surface mechanical properties, and cytocompatibility of plasma immersion ion implantation–treated nickel-titanium shape memory alloys. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2005 , 75 , 256–267.
79. Yoshimitsu Okazaki, Emiko Gotoh. Metal release from stainless steel, Co–Cr–Mo–Ni–Fe and Ni–Ti alloys in vascular implants. *Corrosion Science* 50. 2008.p. 3429–3438.

80. Windecker S, Mayer I, Pasquale GD, Maier W, Dirsch O, Groot PD, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001;104(8):928–33.
81. J.A. Grogan, S.B. Leen, P.E. McHugh. Influence of statistical size effects on the plastic deformation of coronary stents. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 20. 2013. p/ 61–76.
82. Caoimhe A. Sweeney, Barry O'Brien, Peter E. McHugh, Sean B. Leen. Experimental characterisation for micromechanical modelling of CoCr stent fatigue. *Biomaterials*. 2013. p. 1-13.
83. E. Hendersona, D.H. Nashb, W.M. Dempsterb. On the experimental testing of fine nitinol wires for medical devices. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. №4. (2011). p. 261 – 268.
84. B. Thierry, Y. Merhi. C. Trepanier, L. Bilodeau, L. H. Yahia, M. Tabrizian. Blood compatibility of nitinol compared to stainless steel. *Proceedings of the Int'l Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies- SMST-2000* (eds.) S. Russell, A. Pelton. 2000. p. 285-290.
85. Mosseri M, Tamari I, Plich M, Hasin Y, Brizines M, Frimerman A, et al. Short- and long-term outcomes of the titanium-NO stent registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2005 2005;6(1):2–6.
86. Windecker S, Simon R, Lins M, Klauss V, Eberli F, Roffi M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation* 2005;111(20):2617–22.
87. Biehl V, Wack T, Winter S, Seyfert U, Breme J. Evaluation of the haemocompatibility of titanium based biomaterials. *Biomol Eng* 2002;19(2–6):97–101.
88. Cooper SL, Visser SA, Hergenrother RW, Lamba NMK. *Polymers*. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors. *Biomaterials science an*

introduction to materials in medicine. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004. p. 67–79.

89. Lincoff AM, Schwartz RS, Giessen WJVD, Beusekom HMMV, Serruys PW, Holmes DR, et al. Biodegradable polymers can evoke a unique inflammatory response when implanted in the coronary artery. *Circulation* 1992;86(Suppl.4):I

90. Giessen WV, Lincoff A, Schwartz R, Beusekom HV, Serruys P, Holmes D, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94(7):1690–7.

91. Bar F, Veen FVD, Benzina A. New biocompatible polymer surface coating for stents results in a low neointimal response. *J Biomed Mater Res* 2000;52:193–8.

92. Ender Semiz, Cengiz Ermis, Selim Yalçınkaya, Oktay Sancaktar and Necmi Deger, Comparison of Initial Efficacy and Long-term Follow-up of Heparin-coated Jostent With Conventional NIR Stent, *Japanese Heart Journal*, 44, 6, (889), (2003).

93. M. Ball, A. O'Brien, F. Dolan, G. Abbas and J. A. McLaughlin, Macrophage responses to vascular stent coatings, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 70A, 3, (380-390), (2004).

94. Y. Nakayama, S. Nishi, H. Ishibashi-Ueda, Y. Okamoto and Y. Nemoto, Development of Microporous Covered Stents: Geometrical Design of the Luminal Surface, *The International Journal of Artificial Organs*, 28, 6, (600), (2005).

95. Basse Asplund, Jenny Sperens, Torbjörn Mathisen and Jöns Hilborn, Effects of hydrolysis on a new biodegradable co-polymer, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 10.1163/156856206777346331, 17, 6, (615-630), (2006).

96. Theodore Voudoukis, Evangelos N. Liatsikos, George C. Kagadis, Nicolaos Christeas, Nicolaos Flaris, Konstantinos Katsanos, Constantinos Costantinides, Petros Perimenis, Chrisoula D. Scopa, Kriton S. Filos, George C. Nikiforidis, Dimitrios Alexopoulos and Dimitrios Siablis, Application of Paclitaxel-

Eluting Metal Stents in Renal Artery of Pig Model, *Journal of Endourology*, 21, 12, (1571), (2007).

97. Gopinath Mani, Marc D. Feldman, Devang Patel and C. Mauli Agrawal, Coronary stents: A materials perspective, *Biomaterials*, 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042, 28, 9, (1689-1710), (2007).

98. R. Okner, M. Oron, N. Tal, D. Mandler and A.J. Domb, Electrocoating of stainless steel coronary stents for extended release of Paclitaxel, *Materials Science and Engineering: C*, 27, 3, (510), (2007).

99. D. Silvestri, C. Cristallini, M. Gagliardi, N. Barbani, M. D'Acunto, G. Ciardelli and P. Giusti, Acrylic Copolymers as Candidates for Drug-Eluting Coating of Vascular Stents, *Journal of Biomaterials Applications*, 24, 4, (353), (2009).

100. Subbu Venkatraman, Freddy Boey and Luciana Lisa Lao, Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired, *Progress in Polymer Science*, 33, 9, (853), (2008).

101. Subbu Venkatraman and Freddy Boey, Release profiles in drug-eluting stents: Issues and uncertainties, *Journal of Controlled Release*, 120, 3, (149), (2007).

102. Li-Ying Huang and Ming-Chien Yang, Surface immobilization of chondroitin 6-sulfate/heparin multilayer on stainless steel for developing drug-eluting coronary stents, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 61, 1, (43), (2008).

103. Tan LP, Venkatraman SS, Sung PF, Wang XT. Effect of plasticization on heparin release from biodegradable matrices. *Int J Pharm* 2004;283:89–96.

104. Mazumder M, De S, Trigwell S, Ali N, Mazumder M, Mehta J. Corrosion resistance of polyurethane-coated nitinol cardiovascular stents. *J Biomater Sci Polym Ed* 2003;14(12):1351–62.

105. Lambert T, Dev V, Rechavia E, Forrester J, Litvack F, Eigler N. Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic stent. Kinetics, distribution, and bioactivity of forskolin. *Circulation* 1994;90(2):1003–11.

106. Davis JR. In: *Handbook of medical devices*. Materials Park: ASM International; 2003.

107. Whelan D, Giessen WVD, Krabbendam S, Vliet EV, Verdouw P, Serruys P, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart* 2000;83(3):338–45.
108. Grenadier E, Roguin A, Hertz I, Peled B, Boulos M, Nikolsky E, et al. Stenting very small coronary narrowings ($\leq 2\text{ mm}$) using the biocompatible phosphorylcholine coated coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(3):303–8.
109. Galli M, Bartorelli A, Bedogni F, DeCesare N, Klugmann S, Maiello L, et al. Italian BiodivYsio open registry (BiodivYsio PCcoated stent): study of clinical outcomes of the implant of a PCcoated coronary stent. *J Invas Cardiol* 2000;12(9):452–8.
110. Lewis A, Tolhurst L, Stratford P. Analysis of a phosphorylcholinebased polymer coating on a coronary stent pre- and postimplantation. *Biomaterials* 2002;23(7):1697–706.
111. Lewis A, Furze J, Small S, Robertson J, Higgins B, Taylor S, et al. Long-term stability of a coronary stent coating post-implantation. *J Biomed Mater Res* 2002;63(6):699–705.
112. Lewis A, Stratford P. Phosphorylcholine-coated stents. *J Long Term Eff Med Implants* 2002;12(4):231–50.
113. Verheye S, Markou C, Salame M, Wan B, King S, Robinson K, et al. Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(4):1168–72.
114. Weisel JW. The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians. *Biophys Chem* 2004;112(2–3):267–76.
115. Radosevich M, Goubran H, Burnouf T. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang* 1997;72(3):133–43.
116. Undas A, Zalewski J, Krochin M, Siudak Z, Sadowski M, Pregowski J, Dudek D, Janion M, Witkowski A, Zmudka K. Altered plasma fibrin clot properties

are associated with in-stent thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Feb;30(2):276-82.

117. Holmes D, Camrud A, Jorgenson M, Edwards W, Schwartz R. Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):525–31.

118. McKenna CJ, Camrud AR, Sangiorgi G, Kwon HM, Edwards WD, Holmes DR, Jr. et al. Fibrin-film stenting in a porcine coronary injury model: Efficacy and safety compared with uncoated stents. *JACC* 1998;31(6):1434–1438.

119. Byer A, Peters S, Settepani F, Pagliaro M, Galletti G. Fibrin sealant coated stents compared with non-coated stents in a porcine carotid artery model. Preliminary study report. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001;42(4):543–9.

120. Nagai N, Nakayama Y, Nishi S, Munekata M. Development of novel covered stents using salmon collagen. *J Artif Organs* 2009;12:61–6.

121. Hu B, Wang SS, Li J, Zeng XX, Huang QR. Assembly of bioactive peptide-chitosan nanocomplexes. *J Phys Chem B* 2011;115:7515–23.

122. Singla AK, Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects—an update. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:1047–67.

123. Stack R, Califf R, Phillips H, Pryor D, Quigley P, Bauman R, et al. Interventional cardiac catheterization at Duke medical center. *Am J Cardiol* 1988;62:3F–24F.

124. Agrawal CM, Haas KF, Leopold DA, Clark HG. Evaluation of poly(L-lactic acid) as a material for intravascular polymeric stents. *Biomaterials* 1992;13(3):176–82.

125. Peres C., Matos A.I., Connot J., Sainz V., Zupančič E., Silva J.M., Graça L., Sá Gaspar R., Prétat V., Florindo H.F. Poly(lactic acid)-based particulate systems are promising tools for immune modulation // *Acta Biomater.* 2017. V.48. P. 41-57.

126. Liu S., Wang X., Zhang Z., Zhang Y., Zhou G., Huang Y., Xie Z., Jing X. Use of asymmetric multilayer polylactide nanofiber mats in controlled release of

drugs and prevention of liver cancer recurrence after surgery in mice // *Nanomedicine*. 2015. V.11. P. 1047-1056.

127. Tamai H, Gaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102(4):399–404.

128. Shih-Hang Chang, Jia-Jun Huang Biodegradability and anticoagulant properties of chitosan and sulfonated chitosan films coated on TiNi alloys // *Surface and Coatings Technology* Volume 206, Issue 23, 15 July 2012, Pages 4959–4963

129. Mei-Chin Chen, Chin-Tang Liu, Hung-Wen Tsai, Wei-Yun Lai, Yen Chang, Hsing-Wen Sung. Mechanical properties, drug eluting characteristics and in vivoperformance of a genipin-crosslinked chitosan polymeric stent. *Biomaterials*. Volume 30. Issue 29. October 2009. p. 5560–5571.

130. R. Jayakumar, M. Prabakaran, S.V. Nair, H. Tamura. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications. *Biotechnology Advances*. Volume 28. Issue 1. January–February 2010. p. 142–150.

131. Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, Sakurai E, Tabata Y. Drug delivery from ocular implants. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3(2):261–73.

132. Domb A, Maniar M, Bogdanský S, Chasin M. Drug delivery to the brain using polymers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1991;8(1):1–17.

133. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Hata T, et al. Biodegradable stents as a platform to drug loading. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5(1):13–6.

134. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis E. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs* 2000;59(6): 1223–32.

135. Saito N, Murakami N, Takahashi J, Horiuchi H, Ota H, Kato H, et al. Synthetic biodegradable polymers as drug delivery systems for bone morphogenetic proteins. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(7): 1037–48.

136. Kimura H, Ogura Y. Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica* 2001;215(3):143–55.

137. Wang P, Frazier J, Brem H. Local drug delivery to the brain. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54(7):987–1013.
138. И.Н. Бокарев, Л.В. Попова Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен Журнал «Трудный пациент». № 10. 2008.
139. Day JRS, Landis RC, Taylor KM. Heparin is much more than just an anticoagulant. *J Cardiothor Vascul Anesth* 2004;18(1):93–100.
140. Hardhammar P, Beusekom HV, Emanuelsson H, Hofma S, Albertsson P, Verdouw P, et al. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;93(3):423–30.
141. Grode G, Anderson S, Grotta H, Falb R. Nonthrombogenic materials via a simple coating process. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969;15:1–6.
142. Tanzawa H, Mori Y, Harumiya N, Miyama H, Hori M, Ohshima N, et al. Preparation and evaluation of a new athrombogenic heparinized hydrophilic polymer for use in cardiovascular system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973;19:188–94.
143. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983;11(2–3):161–73.
144. Labarre D, Jozefowicz M, Boffa MC. Properties of heparin-poly (methyl methacrylate) copolymers. *J Biomed Mater Res* 1977;11(2): 283–95.
145. Goosen M, Sefton M. Properties of a heparin-poly(vinyl alcohol) hydrogel coating. *J Biomed Mater Res* 1983;17(2):359–73.
146. Mazid MA, Scott E, Li N-H. New biocompatible polyurethane-type copolymer with low molecular weight heparin. *Clin Mater* 1991;8(1–2):71–80.
147. Yang Z, Birkenhauer P, Julmy F, Chickering D, Ranieri J, Merkle H, et al. Sustained release of heparin from polymeric particles for inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation. *J Control Release* 1999;60(2–3):269–77.

148. Stratienco A, Zhu D, Lambert C. Improved thromboresistance of heparin coated Palmaz-Schatz coronary stents in an animal model. *Circulation* 1993;88(Abstracts):I-596.
149. Sheth S, Dev V, Jacobs H, Forrester J, Litvack F, Eigler N. Prevention of subacute stent thrombosis by polymer–polyethylene oxide-heparin coating in the rabbit carotid artery. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(Abstracts):348A.
150. Serruys P, Hout BV, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparincoated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352(9129): 673–81.
151. Vrolix M, Legrand V, Reiber J, Grollier G, Schaliij M, Brunel P, et al. Heparin-coated wiktor stents in human coronary arteries (MENTOR trial). MENTOR trial investigators. *Am J Cardiol* 2000;86(4):385–9.
152. Marx S, Jayaraman T, Go L, Marks A. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circul Res* 1995;76(3):412–7.
153. Poon M, Marx S, Gallo R, Badimon J, Taubman M, Marks A. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98(10):2277–83.
154. Kipshidze N, Leon M, Tsapenko M, Falotico R, Kopia G, Moses J. Update on sirolimus drug-eluting stents. *Curr Pharm Des* 2004; 10(4):337–48.
155. US Food and Drug Administration; Center for Devices and Radiological Health, “CYPHER™ Sirolimus-eluting coronary stent—P020026”. Available from <http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p020026.html> updated 10 June 2003.
156. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6): 1110–5.
157. Moussa I, Leon M, Baim D. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS substudy. *Circulation* 2004;109:2273–8.

158. Morice M-C, Serruys P, Costantini C. Three-year follow-up of the RAVEL study: a randomized study with the Sirolimus-eluting Bx Velocity™ stent in the treatment of patients with De Novo native coronary lesions. *JACC* 2004;43(5; Suppl. 1): 87A–8A.
159. Schofer J, Schluter M, Gershlick A. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–9.
160. Wijns W. The European multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (E-SIRIUS): 1-year clinical outcomes. *Eur Heart J* 2003;24(5 Suppl 1):267.
161. Katuza GL, Gershlick AH, Park S-J, Scheerder ID, Chevalier B, Camenzind E, et al. Comparison of neointimal formation in polymer-free paclitaxel stents versus stainless steel stents from the ASPECT and ELUTES randomized clinical trial. *Am J Cardiol* 2004;94:199–201.
162. Ranade S, Miller K, Richard R, Chan A, Allen M, Helmus M. Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent. *J Biomed Mater Res A* 2004;71(4):625–34.
163. Sipos L, Som A, Faust R, Richard R, Schwarz M, Ranade S, et al. Controlled delivery of paclitaxel from stent coatings using poly(- hydroxystyrene-b-isobutylene-b-hydroxystyrene) and its acetylated derivative. *Biomacromolecules* 2005;6(5):2570–82.
164. Creel C, Lovich M, Edelman E. Arterial paclitaxel distribution and deposition. *Circ Res* 2000;86(8):879–84.
165. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364(9444): 1519–21.
166. Joner M, Finn A, Farb A, Mont E, Kolodgie F, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):203–5.

167. Ong ATL, Serruys PW. Drug-eluting stents: current issues. *Tex Heart Inst J* 2005;32(3):372–7.

168. Mohsin Shaikh, Ganessan Kichenadasse, Namita Roy Choudhury, Ross Butler, Sanjay Garg. Non-vascular drug eluting stents as localized controlled drug delivery platform: Preclinical and clinical experience. *Journal of Controlled Release*. Volume 172. Issue 1. November. 2013. p. 105–117.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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, No 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. M.A. Kaplan, Influence of annealing on mechanical properties of TiNi (55.8 mass % of Ni) wire made for medical purposes [Текст] / M. A. Kaplan, E. O. Nasakina, M. A. Sevostyanov, K. V. Sergienko, A. S. Baikin, S. V. Konushkin, A. G. Kolmakov, M. A. Smirnov, A. 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. E.O. Nasakina, Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment [Текст] / E. 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)