

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

На правах рукописи



КОНУШКИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ  
КОМПОЗИЦИОННОГО  
МАТЕРИАЛА «ОСНОВА Тi-Nb-Ta – БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ  
ПОЛИМЕР»**

Специальность 05.16.06  
Порошковая металлургия и композиционные  
материалы

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Научный руководитель:  
д.т.н., чл.-корр. РАН  
Колмаков Алексей Георгиевич

Москва – 2021г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1.1 Актуальность проблемы.....	8
1.2 Цель работы.....	10
1.3 Задачи работы.....	11
1.4 Научная новизна.....	11
1.5 Практическая ценность.....	13
1.6 Положения выносимые на защиту.....	14
1.7 Достоверность.....	15
1.8 Апробация работы.....	15
1.9 Публикации.....	16
1.10 Личный вклад автора.....	16
1.11 Структура и объем диссертации.....	17
ГЛАВА 1. Аналитический обзор литературы по теме диссертации.....	18
1.1 Развитие материалов для имплантологии.....	18
1.2 Биосовместимость медицинских материалов.....	19
1.2.1 Биохимическая совместимость.....	19
1.2.2 Биомеханическая совместимость.....	21
1.3 Материалы основы для имплантатов типа «стент».....	23
1.3.1 Нержавеющие стали.....	24
1.3.2 Сплавы Co-Cr.....	24
1.3.3 Сплавы Pt-Ir.....	24
1.3.4 Железо.....	25
1.3.5 Магний.....	25
1.3.6 Тантал.....	26
1.3.7 Титан.....	26
1.3.8 Никелид титана.....	27

1.3.9	Сплавы на основе Ti-Nb.....	30
1.3.10	Сплавы Ti-Nb-Ta.....	43
1.4	Медицинские изделия типа «стент» с полимерным покрытием .....	46
1.4.1	Полимерные материалы для покрытия имплантатов типа «стент» ..	46
1.4.2	Хитозан .....	47
1.4.3	Полигликолид .....	48
1.4.4	Полилактид.....	48
1.5	Лекарственные средства, вводимые в биodeградируемое покрытие .....	50
1.5.1	Гентамицин .....	50
1.5.2	Линкомицин .....	50
1.5.3	Цефотаксим .....	51
1.6	Выводы по 1 главе .....	52
1.7	Цели и задачи работы .....	53
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....		54
2.1	Получение проволоки из сплавов системы Ti-Nb-Ta.....	54
2.1.1	Выплавка слитков сплавов .....	54
2.1.2	Термическая обработка слитков и прутков .....	55
2.1.3	Прокатка слитков.....	57
2.1.4	Ротационная ковка проката .....	58
2.1.5	Волочение проволоки.....	59
2.2	Получение модельных полимерных покрытий без лекарственных средств.....	61
2.3	Получение модельных полимерных покрытий с лекарственными средствами .....	61
2.4	Технология получения композиционного материала .....	62
2.5	Исследование структуры слитков, пластин и проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta .....	62
2.5.1	Исследование микроструктуры с помощью светового микроскопа ..	63

2.5.2	Исследование микротвердости .....	64
2.5.3	Рентгеноструктурные исследования .....	65
2.5.4	Исследования структуры с помощью сканирующего электронного микроскопа .....	66
2.5.5	Исследование структуры с помощью ОЖЕ-спектроскопии .....	67
2.5.6	Исследование механических свойств при статических испытаниях	67
2.5.7	Исследование биологической совместимости при испытаниях <i>in vitro</i> .....	68
2.5.8	Исследование биологической совместимости при испытаниях <i>in vivo</i> .....	70
2.6	Исследование модельных полимерных покрытий .....	73
2.6.1	Исследование биодegradации в модельных растворах .....	73
2.6.2	Исследование структуры модельных полимерных покрытий .....	74
2.6.3	Исследование статических механических свойств модельных полимерных покрытий с и без лекарственных средств .....	75
2.6.4	Исследование выхода лекарственных средств из модельных полимерных покрытий в буферные растворы .....	75
2.7	Исследование структуры и свойств композиционного материала .....	81
ГЛАВА 3. Исследование сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta .....		82
3.1	Исследование сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после выплавки .....	82
3.1.1	Микроструктура слитков после выплавки и гомогенизирующих отжигов .....	82
3.1.2	Исследование фазового состава сплавов после выплавки и гомогенизирующих отжигов .....	87
3.1.3	Исследование микротвердости сплавов после выплавки и гомогенизирующих отжигов .....	91
3.1.4	Прокатка слитков .....	93



3.2	Исследование структурных, механических и биологических свойств пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta .....	95
3.2.1	Исследование структуры пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta.....	95
3.2.2	Механические свойства образцов пластин из сплавов системы Ti-(15-25)Nb-5Ta.....	98
3.2.3	Исследование фазового состава сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta.....	101
3.2.4	Фрактография сплава Ti-20Nb-5Ta.....	108
3.2.5	Изучение влияния закалки на свойства сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta...	110
3.2.6	Биосовместимость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta при исследовании <i>in vitro</i> .....	120
3.2.7	Биосовместимость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta при исследовании <i>in vivo</i> .....	122
3.3	Исследование свойств проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta.....	130
3.3.1	Исследование механических свойств проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta.....	130
3.3.2	Исследование фазового состава и структуры проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta.....	134
3.3.3	Фрактография и морфология поверхности проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta.....	137
3.4	Выводы по главе 3. ....	138
ГЛАВА 4. Композиционный Полимерный материал.....		140
4.1	Изучение биодegradации полимерных пленок .....	140
4.2	Исследование структуры пленок из полилактида .....	141
4.3	Механические свойства полимерных пленок .....	144
4.4	Исследование биосовместимости полилактида при испытаниях <i>in vitro</i> .....	145
4.5	Световая микроскопия.....	148
4.6	Исследование выхода лекарственных средств .....	151

4.7	Изучение механических свойств полимерных покрытий с лекарством	157
4.8	Выводы по 4 главе .....	160
ГЛАВА 5. Композиционный материал «основа Ti-Nb-Ta – биodeградируемый полимер» .....		
		162
5.1	Исследование морфологии и фрактографии композиционного материала .....	162
5.2	Исследование механических свойств композиционного материала .....	163
5.3	Исследование композиционного материала <i>in vivo</i> .....	167
5.4	Выводы по 5 главе .....	170
Общие выводы .....		172
Список используемой литературы .....		174
Наиболее важные публикации по теме диссертации .....		192

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СПФ – сплав с эффектом памяти формы;

ЭПФ – эффект памяти формы;

СУ – сверхупругость, сверхупругий;

## ВВЕДЕНИЕ

### 1.1 Актуальность проблемы

В настоящее время актуальной является задача разработки материалов для медицинских имплантатов. Используемые сейчас для производства медицинских имплантатов материалы, к сожалению, не обладают всей необходимой совокупностью эксплуатационных свойств.

Материалы для имплантатов должны удовлетворять целому комплексу требований, по биомеханической и биохимической совместимости с тканями человеческого организма. В основе биомеханической совместимости лежит схожее поведение материала имплантата с тканью организма пациента при нагружении-разгрузке в процессе жизнедеятельности. Так, материал имплантата должен обладать: низким модулем упругости (модулем Юнга), и проявлять эффект сверхупругости, позволяющий материалу обратимо накапливать деформацию за счет термоупругого мартенситного превращения, а также проявлять гистерезисное поведение материала имплантата при нагружении-разгрузке.

Низкий модуль упругости материала имплантата необходим для согласованной работы имплантата с тканями организма. В противном случае имплантат не деформируется одинаково с тканями организма, и прилегающая область со временем повреждается, возникают нежелательные осложнения, а имплантат может смещаться. То есть может возникнуть необходимость в повторной операции и реабилитационном периоде по восстановлению ткани.

С другой стороны, значения других механических характеристик материала имплантата должны превышать величину механических характеристик тканей организма в месте установки имплантата. Это связано с тем, что возможна

деградация функциональных свойств имплантата в процессе эксплуатации, длительность которой достигает десятков лет.

Одним из самых распространенных типов операций по установке имплантатов являются операции по установке стента - специального устройства, который помещается в просвет протоков в организме человека. Например, стент устанавливается в коронарных сосудах сердца или желчного протока, и обеспечивает расширение участка, суженного патологическим процессом.

Потребность в использовании стентов составляет сотни тысяч операций ежегодно. Материалы, из которых изготавливаются сейчас стенты, получили большое развитие за последние 30-40 лет, но по-прежнему имеют определенные недостатки. В частности, после имплантации стента существует вероятность возникновения повторного сужения (рестеноз), образования тромбов, развития воспалительных реакций. Для изготовления основы металлического стента применяют следующие сплавы и чистые металлы: сталь 316L, сплавы кобальта, сплав титана ВТ6, тантал, сплавы магния, никелид титана (нитинол). Механическими свойствами, наиболее близкими к человеческим тканям, на данный момент обладает никелид титана. Однако, под действием внутренней среды, содержащийся в данном сплаве никель, может попадать в организм, что вызывает аллергические и воспалительные реакции. Поэтому ведутся исследовательские работы по созданию новых стентов с лучшей биохимической совместимостью. Их можно разделить на 2 группы: улучшение материала основы стента (сюда относятся разработка новых сплавов и улучшение имеющихся) и создание покрытий, решающих существующие проблемы материала основы.

Таким образом, стент из биосовместимого материала с биodeградируемым покрытием, содержащим специализированные лекарственные средства, даёт возможность доставлять лекарственное средство локально к месту поражения и предотвращать послеоперационные осложнения такие как вышеуказанные тромбоз, рестеноз или воспалительные реакции.

В качестве материала-альтернативы никелиду титана предлагается использовать сплавы из Ti, Nb и Ta. Ниобий обладает отличной коррозионной стойкостью, хорошей биосовместимостью и остеогенезом как один из пяти элементов, которые не вызывают неблагоприятных реакций тканей. Кроме того, Nb является сильным  $\beta$ -стабилизатором в сплавах Ti и потенциальным материалом для замены твердых тканей, способствуя уменьшению модуля Юнга. Тантал хорошо известен как один из наиболее перспективных металлических биоматериалов благодаря его исключительной биосовместимости *in vitro/in vivo* и хорошей коррозионной стойкости. Поэтому Ta используется в качестве заменителя костного трансплантата в хирургии позвоночника, эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов и т.д.

Таким образом, известно, что данные металлы являются биосовместимыми, а сплавы системы Ti-Nb-Ta могут проявлять эффект сверхупругости и эффект запаздывания, обладают низким модулем Юнга.

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках плановой бюджетной тематики ИМЕТ РАН (тема 45.7), а также в рамках двух ФЦП Минобрнауки (Соглашение № 14.604.21.0196 от 26 сентября 2017 г. и Соглашение № 075-15-2019-1846 от 03.12.2019).

## 1.2 Цель работы

**Целью работы** является разработка состава и технологии получения нового композиционного материала в виде основы из проволоки сплавов системы Ti-Nb-Ta с композиционным биodeградируемым покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) с улучшенной биомеханической и биохимической совместимостью и возможностью адресной доставки лекарственных средств.

### 1.3 Задачи работы

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Разработка материала основы – новых сплавов системы Ti-Nb-Ta, обладающих высоким комплексом механических характеристик и биомеханической совместимостью, превосходящей применяемые в настоящее время материалы.
2. Разработка технологии получения из сплавов Ti-Nb-Ta пластин толщиной 1 мм и проволоки диаметром 280 мкм, которые могут использоваться для создания имплантатов.
3. Разработка композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), который может служить средством адресной доставки лекарственных препаратов, а также технологии его получения.
4. Разработка технологии получения композиционного материала «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-Nb-Ta с композиционным покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков», который является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств, биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

### 1.4 Научная новизна

1. Выявлены основные закономерности влияния режимов термообработки на структуру, в т.ч. размер зерен, и механические свойства сплавов Ti-Nb-Ta в неизученной области концентрации ниобия; обнаружено существенное понижение температуры нагрева под закалку до 800°C (и соответственно температуры начала рекристаллизации сплава до «взрывного» роста размеров зе-

рен) в отличие от 950°C, свойственных другим сверхупругим титановым сплавам согласно литературным данным.

2. Уточнен диапазон концентрации бета-стабилизаторов, необходимой для проявления эффекта сверхупругости, т.е. образования и долговременного существования  $\alpha''$ -фазы в титановом сплаве и наличия стабильного фазового превращения  $\alpha'' \leftrightarrow \beta$  в заданных условиях.

3. Выявлены закономерности фазовых превращений и сопутствующих механических характеристик в зависимости от термического воздействия (в области 400-800°C) для новых исследуемых составов системы Ti-Nb-Ta и зафиксировано проявление фаз ( $\alpha$ ) $\alpha'$ -Ti,  $\alpha''$ -Ti,  $\beta$ -Ti и  $\omega$ -Ti в зависимости от состава и режима термического воздействия в изучаемом диапазоне составов системы Ti-Nb-Ta.

4. Изучены кинетические зависимости выхода лекарственных средств из полимерной композиции и биосовместимость разрабатываемых материалов. Показано, что активно выход лекарственных средств происходил в первые сутки выдержки, затем скорость падала, при этом скорость выхода зависит от параметров среды организма. При исследованиях pH варьировалась от 5,3 до 9,0.

5. Изложены оптимизированные стадии (электро-дуговая вакуумная плавка, прокатка, ротационная ковка, волочение, промежуточные и стабилизирующая термообработка, формование литьем полимеров) и технологические параметры (число переплавов, масса шихты, длительность и температура подогрева, закалки, смазка, степень деформации, последовательность диаметров фильер, соотношение реагентов и т.д.) формирования многослойных композитных структур.



## 1.5 Практическая ценность

1. Исследовано влияние параметров выплавки (сила тока, напряжение, давление инертной среды, количество переплавов) слитков сплава Ti-(15, 20 и 25)Nb-5Ta (ат. %) на структуру и механические свойства. Определено, что для получения гомогенных бездефектных слитков массой 30 г требуется не менее 7 переплавов при силе тока 400-500 А. Давление инертной среды при плавке может повышаться от 0,4 до 1 атм, напряжение составляет 25-30 В. Показано, что после выплавки слитки имеют твердость около 190-250 HV, что связано с выделением  $\alpha'$ - и  $\beta$ - фаз.

2. Исследовано влияние состава сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) и параметров пластической деформации (температура и время предварительного и промежуточных отжигов, степени обжатия за проход, скорость волочения) на структуру, механические и химические свойства образцов в виде пластин и проволоки. Установлено, что прокатку слитков до пластины после выплавки и гомогенизирующего отжига следует проводить при подогреве до 600°C. Время нагрева заготовок перед первичной деформацией составляет 25 минут, промежуточный нагрев заготовок после каждого прохода проводится в течение 5 минут. При получении проволоки прокатка слитка так же осуществляется при подогреве до 600°C с деформацией до получения сечения 10x10 мм<sup>2</sup>. Ротационная ковка проводится при подогреве до 500°C при смене бойков с диаметра 13 до 2 мм. Волочение проводится при подогреве до 300°C с последовательной сменой фильер с диаметра 2 до 0,28 мм, скорость волочения составляла 2-4 м/мин. Показано, что наименьшим значением модуля упругости ( $E = 30$  ГПа), приближенным к значениям модуля упругости тканей человеческого организма, в сочетании с высокими механическими характеристиками ( $\sigma_{0,2} = 220$  МПа,  $\sigma_B = 600$  МПа,  $\delta = 10\%$ ) обладает сплав Ti-20Nb-5Ta (ат. %) в виде проволоки диаметром 280 мкм.

3. Исследовано влияние термической обработки на структуру и меха-

нические свойства пластин и проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %), являющейся основой для разработанного композиционного материала. Лучший комплекс механических характеристик достигается при закалке в воду с температуры 800 оС с предварительной выдержкой в течении 1-5 мин.

4. Проведены исследования биосовместимости сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) путем оценки *in vitro* жизнеспособности контрольных человеческих клеток и путем испытаний *in vivo* на крысах. Выявлено, что данные сплавы обладают лучшей биосовместимостью по сравнению с титаном и нитинолом.

5. Исследованы структура и механические свойства композиционного материала «полилактид с молекулярной массой 180 кДа - частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин)» в зависимости от содержания частиц. Наиболее плотная и равномерная структура (равномерное распределение частиц лекарственных средств по объему) композита достигается при содержании 3-5 мас.% частиц лекарственных препаратов. Композит имеет несколько меньшие прочностные характеристики по сравнению с чистым полилактидом, однако их уровень ( $\sigma_b = 7,7 - 16,8$  МПа,  $\delta = 53 - 130\%$ ) является достаточным для условий установки имплантата из разработанного композита и его нормального функционирования в человеческом организме.

6. Полученные результаты работы нашли применение в специализированных организациях: ООО «ПущИнноТех».

7. Определены перспективы практического использования полученного материала, технологии его получения и изделий медицинского назначения, созданных на его основе.

## 1.6 Положения выносимые на защиту

1. Основы технологии получения проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%): выплавка слитков, прокатка, ротационная ковка прутков и волоче-

нии проволоки, поверхностная обработка, очистка, промежуточные и финальная ТО.

2. Исследование свойств полилактида и композиционного материала «полилактид с лекарственным средством». Влияние концентрации на толщину покрытия, механические свойства, биodeградацию полимера, выход лекарственных средств.

3. Нанесение композиционного материала «полилактид с лекарственным средством» на проволоку Ti-Nb-Ta. Исследование свойств композиционного материала.

### 1.7 Достоверность

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

### 1.8 Апробация работы

**Результаты исследований были представлены на следующих конференциях и семинарах:**

[1] XVII Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 10 - 13 ноября 2020 г.);

[2] XVI Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 14-17 октября 2019 г.);

[3] Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.);

[4] VI Международная научная конференция для молодых ученых «Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы" (Россия, Саратов, ФМБИ СГТУ имени Гагарина Ю.А., 15-16 мая 2017 г.);

[5] Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине» (Россия, Москва, 18 декабря 2017 год).

## **1.9 Публикации**

По результатам данных проведенных исследований опубликовано 13 работ, в том числе: 6 статей в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, 2 статьи в российских журналах, включенных в перечень ВАК. Общий объем работ по теме диссертации составляет 3,81 печатных листов. Содержание диссертации достаточно полно отражено в опубликованных работах. Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках плановой бюджетной тематики ИМЕТ РАН (тема 45.7), а также в рамках двух ФЦП Минобрнауки (Соглашение № 14.604.21.0196 от 26 сентября 2017 г. и Соглашение № 075-15-2019-1846 от 03.12.2019).

## **1.10 Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в разработке методик проведения экспериментов и их аппаратурного оформления, проведении экспериментов, обсуждении результатов и их оформлении в виде научных публикаций.

### **1.11 Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка литературы и списка наиболее значимых публикаций. Работа изложена на 195 страницах, содержит 109 рисунков, 27 таблиц. Список литературы включает 147 источников.

## ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### 1.1 Развитие материалов для имплантологии

В настоящее время в имплантологии используется достаточно широкий диапазон материалов, в том числе ряд металлов и сплавов. Чистые металлы и сплавы широко используются в качестве материалов для имплантатов для замены коленных, локтевых, тазобедренных суставов, стоматологических протезов, стентов и кава-фильтров. Для создания медицинских имплантов, металлы и сплавы должны обладать определенным набором свойств, из-за особых требований для медицинского применения, таких как биохимическая и биомеханическая совместимость, возможность стерилизации и т.д. [1-6].

Строго говоря, металлические материалы для медицинских имплантов должны:

1. Быть инертными в условиях человеческого организма (нетоксичными, химически стабильными и коррозионностойкими в среде жидкостей человеческого организма), или, биорезорбируемыми, т.е. постепенно растворятся в организме пациента, без выделения токсичных продуктов растворения, т.е. проявлять биохимическую совместимость;
2. Обладать биомеханической совместимостью, т.е. его поведение при деформации (нагрузении-разгрузении), должно быть близким к поведению тканей человеческого тела;
3. Не оказывать угнетающего действия на рост клеток тканей организма пациента;
4. Быть технологичным, т.е. хорошо обрабатываться для создания персонализированного имплантата;

5. Не менять свои свойства в процессе подготовки к имплантации (стерилизации) и эксплуатации, сохранять свои свойства при циклических нагрузках (к примеру: тазобедренный имплант должен выдерживать более  $10^8$  циклов нагружения в течение срока жизни пациента [7-12]);

## **1.2 Биосовместимость медицинских материалов**

Говоря о металле/сплаве/полимере, можно выделить несколько свойств, определяющих возможность его применения в качестве материала, подходящего для изготовления имплантата. Это биомеханическая, биохимическая, биологическая совместимости данного материала с организмом [13].

Биосовместимость — способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта [14].

### **1.2.1 Биохимическая совместимость**

Биохимическая совместимость предполагает при введении имплантата в ткань отсутствие иммунных реакций и воспалительных процессов.

В зависимости от реакции ткани на имплантат можно выделить 4 категории материалов, представленных на рисунке 1.2.1.1:

1. Токсичные т.е. в случае использования такого материала, ткани, окружающие имплантат, погибают;
2. Инертные т.е. вокруг имплантатов из таких материалов в организме образуется волокнистая неприлегающая ткань;
3. Биоактивные т.е. появляется прилегающая межповерхностная связь материала имплантата и ткани, при этом инкапсуляция минимальная;

4. Биорезорбируемые т.е. материал имплантат постепенно, по мере растворения, замещается тканью организма, продукты растворения при этом должны быть нетоксичными [15].

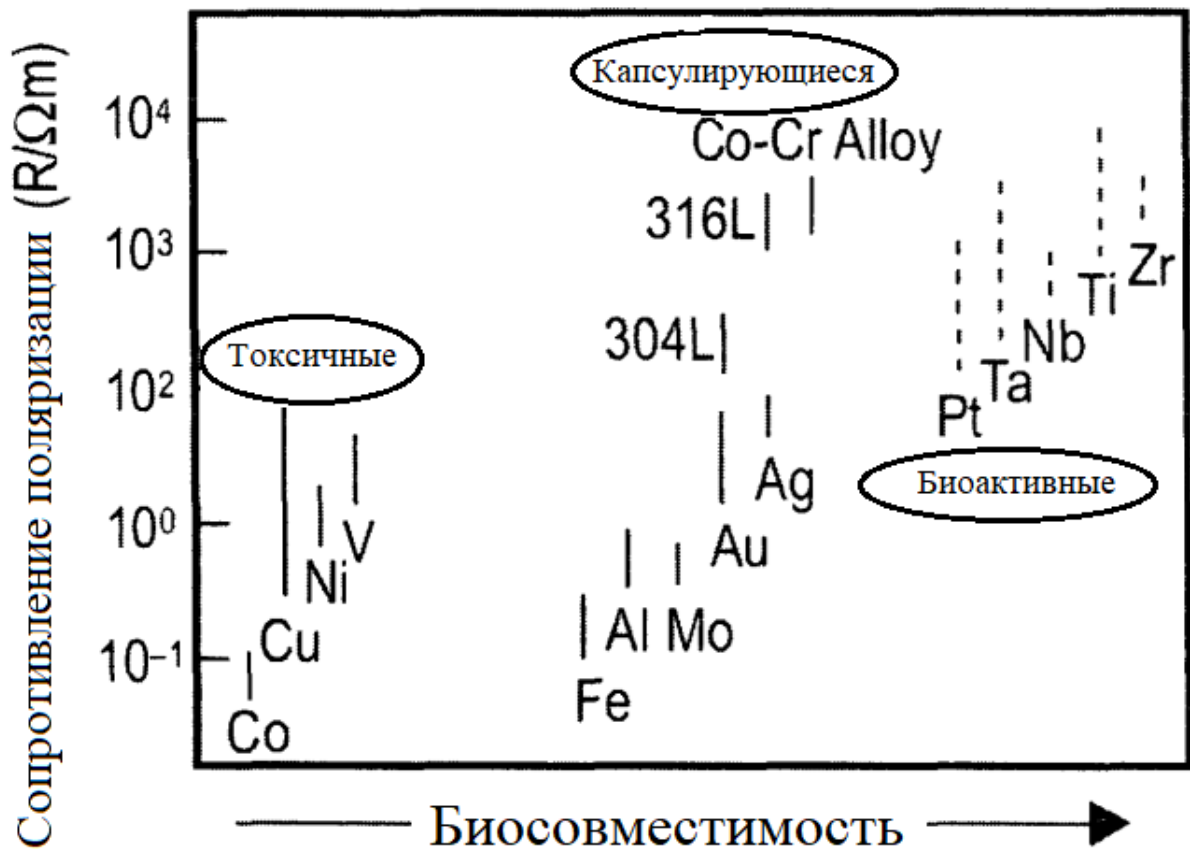


Рисунок 1.2.1.1 – Соотношение между сопротивлением поляризации и биохимической совместимостью для чистых металлов (Co, Cu, Ni, V, Fe, Al, Mo, Au, Pt, Ta, Nb, Ti, Zr), кобальт-хромовых сплавов и коррозионностойких сталей [15]

Поскольку медицинские имплантаты работают в условиях человеческого организма, к ним предъявляются особые требования по коррозионной стойкости при контакте с внеклеточными жидкостями организма. В частности, стенты устанавливаются в полые участки организма для восстановления их нормально-го (исходного) диаметра (а следовательно, и правильной циркуляции физиоло-



гических потоков) после сужения или вовсе перекрытия в сильно сжатом состоянии, а после «раскрываются» для расширения и поддержания стенок полости, то к ним предъявляются особо высокие требования коррозионной стойкости при переменных динамических нагрузках. Функционирование имплантатов протекает в условиях действия на их поверхность тканевой жидкости, крови, лимфы и других жидких компонентов, присутствующих в органах и системах организма. Данные жидкости имеют водную основу и обладают свойствами электролитов, оказывая на покрытие имплантатов коррозионное воздействие. Анодные процессы при этом характеризуются ионизацией атомов применяемых биоматериалов и их металлических примесей, диффузией ионов в окружающую биологическую среду с образованием ее металлоза. Из-за этого меняются состав и свойства поверхности имплантата, а также происходит нарушение нормальных клеточных процессов в биоструктурах, возникает опасность воспалительных явлений и отторжения имплантата, что в значительной степени связано с фазово-структурным состоянием и коррозионным поведением материала самого имплантата и его покрытия. Поэтому при разработке металлических имплантационных систем исследованию коррозионных свойств биомедицинского материала уделяется большое внимание [16-20].

### **1.2.2 Биомеханическая совместимость**

Так как медицинскому имплантату приходится работать непосредственно с тканью организма, то механические свойства материала имплантата и его дизайн должны позволять импланту деформироваться одновременно с тканью организма.

Механическое поведение материала имплантата описывается статическими и динамическим (усталостными) свойствами.

К статическим свойствам относятся: модуль Юнга ( $E$ ), предел текучести ( $\sigma_{0,2}$ ,  $\sigma_T$ ), предел прочности ( $\sigma_B$ ) и удлинение до разрыва ( $\delta$ ).

К усталостным свойствам относятся: предел выносливости ( $\sigma_r$ ), усталостная долговечность (число циклов до разрушения,  $N$ ) и чувствительность к надрезу ( $q$ ).

Механические свойства костной ткани и некоторых медицинских материалов представлены на рисунке 1.2.2.1. Как видно из рисунка, ткани организма проявляют гистерезисное поведение (эффект запаздывания) при циклической деформации, поэтому схожее поведение при деформации является одним из основных требований при выборе материала имплантата [21-25].

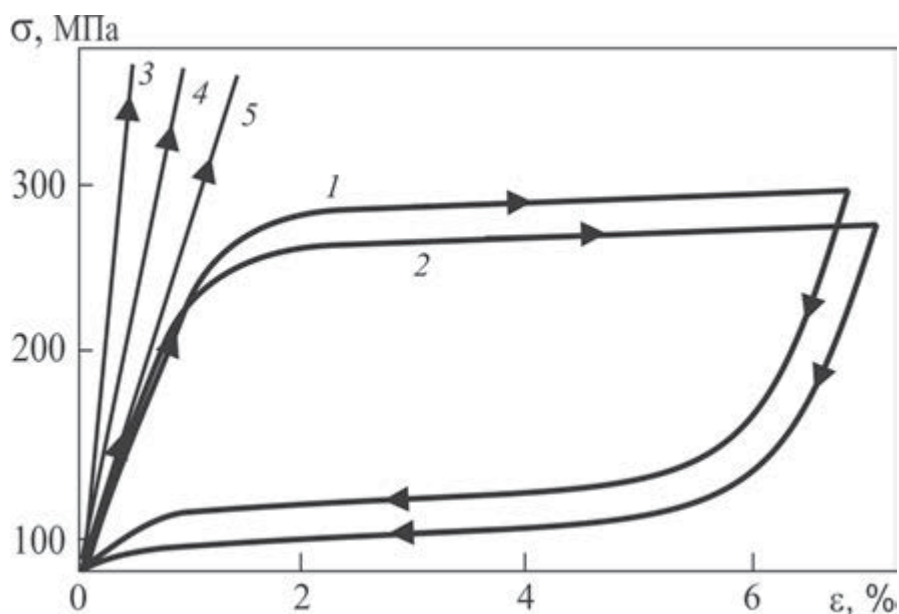


Рисунок 1.2.2.1 – Деформационные зависимости  $\sigma(\epsilon)$  в условиях нагрузки и разгрузки биологических тканей и различных медицинских материалов (качественные зависимости):

- 1 — биологическая ткань (коллаген, хрящ, кость и т.д.); 2 — никелид титана марки ТН-10;  
3 — нержавеющая сталь; 4 — тантал; 5 — титан; 6 — полимеры.

### 1.3 Материалы основы для имплантатов типа «стент»

К материалам для изготовления стентов и их дизайну предъявляются высокие требования по биомеханической совместимости: высокая упругость для легкого продвижения к месту установки по пораженному органу и обеспечения возможности раскрытия стента до необходимого размера в месте установки, высокая прочность для обеспечения радиальной устойчивости в процессе эксплуатации, высокая рентгеноконтрастность для хорошей видимости в рентгеновском томографе при проведении операции по установке стента и для последующего контроля, биохимическая совместимость с организмом для предотвращения возможных аллергической реакции и отторжения.

Свойства наиболее распространенных материалов, применяющихся для изготовления стентов представлены в таблице 1.3.1 [26-30].

Таблица 1.3.1 – Свойства металлов и сплавов, используемых для производства стентов [26-30]

Материал	E, МПа	$\sigma_{0,2} \setminus \sigma_T$ , МПа	$\sigma_B$ , МПа	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>
316L SS	190	331	586	7,9
03X17H14M3	-	196	490	7,75
Тантал (отожженный)	185	138	207	16,6
Титан (холоднокатаный 30%)	110	485	760	4,5
Нитинол аустенитная структура мартенситная структура	83 28-41	195-690 70-140	895	6,7
Кобальтохромовый сплав L605	210	448-648	951-1220	9,2
Чистое железо (Fe)	211,4	120-150	180-210	7,87
Магниевый сплав WE43	44	162	250	1,84

### 1.3.1 Нержавеющие стали

Нержавеющие стали 316 и 03X17N14M3 имеют подходящие механические свойства (таблица 1.3.1) и хорошую коррозионную стойкость и являются популярным материалов для изготовления стентов с покрытиями и без.

Однако из-за ферромагнитной природы сплава и низкая плотность ограничивают клиническое применение нержавеющей стали. Это делает нержавеющую сталь плохо видимой в рентгеновском излучении и при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Из-за содержания никеля, хрома в составе стали возможна аллергическая реакция организма. Присутствие ионов никеля, хрома и молибдена вызывает местные иммунные реакции, воспаление и некроз тканей. Для стентов из нержавеющей стали используют дополнительные металлические или полимерные покрытия для улучшения рентгеноконтрастности и биохимической совместимости [31-33].

### 1.3.2 Сплавы Co-Cr

Сплавы на основе кобальта уже достаточно долго используются в качестве материалов для изготовления стентов. Данные сплавы обладают высокими механическими свойствами, что позволяет изготавливать тонкостенные стенты, при этом обладают высокой коррозионной стойкостью. К недостаткам можно отнести высокий модуль упругости. [33-35].

### 1.3.3 Сплавы Pt-Ir

Сплавы системы Pt-Ir (90 % Pt и 10 % Ir) используются для изготовления стентов без покрытия. Данные стенты успешно прошли испытания на животных. Сплавы показывают отличную рентгеноконтрастность, что делает возможным получение трехмерных изображений при использовании магнитно-

резонансного томографа. К недостаткам можно отнести низкие механические свойства. В процессе эксплуатации этих стентов наблюдалось незначительное тромбообразование и разрастание неоинтимы, а также незначительные воспалительные реакции, при этом процент отторжения стентов из платиноиридиевых сплавов значительно выше, чем у стентов из нержавеющей сталей - 16 и 5 соответственно. Результаты клинических испытаний свидетельствуют, что использование этих стентов возможно [36-40].

### **1.3.4 Железо**

К недостаткам железа можно отнести самый высокий модуль упругости среди всех используемых для изготовления стентов материалов. Кроме того, при установке, может произойти разрушения стента из-за близких значений предела текучести и предела прочности. Однако, опыты по имплантации на кроликах показали, что такие стенты успешно устанавливаются в артерии с давлением, расширяющим баллон, от 3,5 до 10 атм. Биодegradация стента предполагает окисление железа и растворение оксида в среде организма. Кроме того, установлено, что двухвалентные ионы железа замедляют разрастание тканей [41-42].

### **1.3.5 Магний**

В целом, чистый магний нельзя использовать для изготовления стентов из-за низких коррозионных и механических свойства, но магниевые сплавы с повышенными механическими и коррозионными свойствами AE21 и WE43 используют для производства. Сплав AE21 содержит 2 % алюминия и 1 % редкоземельных металлов, сплав WE43 - 3,7-4,3 % иттрия, 0,4-0,6 % циркония и 2,4-3,4 % редкоземельных металлов. Однако, эти сплавы имеют низкую пластич-

ность, поэтому существует вероятность повреждения стентов при установке [43-46].

### 1.3.6 Тантал

Тантал имеет отличную биохимическую совместимость, высокую коррозионную стойкость и рентгеноконтрастность. Тантал часто используют для покрытия поверхности стентов из нержавеющей сталей для улучшения коррозионной стойкости, повышения биосовместимости стента и улучшения видимости в рентгеновских лучах и при МРТ. Основным недостатком чистого тантала при изготовлении стента - низкие механические свойства по сравнению с нержавеющей сталями. Предел текучести тантала близок к пределу прочности, из-за этого танталовые стенты имеют высокую вероятность поломки во время развертывания. Кроме того, к недостаткам тантала можно отнести его высокую стоимость по сравнению с нержавеющей сталями. В настоящее время отрабатываются режимы обработки тантала для получения мелкозернистой структуры и оптимальных свойств ( $\sigma_{0,2}$  до 600 МПа, и относительное удлинение около 30 %) для изготовления стентов [47-52].

### 1.3.7 Титан

Титан и его сплавы имеют отличную биохимическую совместимость, высокую коррозионную стойкость, и интенсивно используются в ортопедии для замены суставов и стоматологии для изготовления зубных протезов. К основным недостаткам чистого титана можно отнести невысокие механические свойства, высокий модуль упругости и низкую плотность, т.е. низкую рентгеноконтрастность. Для улучшения биосовместимости титан наносят на стенты из нержавеющей сталей. Такие имплантаты показывают положительные результаты в клинических испытаниях [53-55].

### 1.3.8 Никелид титана

Первоначально ЭПФ был открыт учеными Г.В. Курдюмовым и Л.Г. Хандросом в СССР в 1949 г как бездиффузионный тип фазовых превращений в сплавах.

Позднее данный эффект был экспериментально обнаружен в сплавах на основе золота, меди, кобальта, железа и никеля. В настоящее время количество марок сплавов использующих ЭПФ составляет более 200 наименований.

Свойства прямой и обратной памяти формы позволяют сохранить бездиффузионные превращения такие как «мартенсит-аустенит» при нагреве изделия из сплава с памятью формы и обратное превращение «аустенит-мартенсит» при охлаждении. Изделия из описываемых сплавов могут срабатывать как один раз, так и, при определенной тренировке, совершать более  $5 \cdot 10^5$  раз обратимые движения от одной заданной формы до другой при циклических нагревах и охлаждениях.

Зафиксировав специальной термической обработкой необходимую форму изделия любой конфигурации и охладив до температуры на  $25-30^\circ\text{C}$  ниже температуры конца аустенитного превращения, можно значительно деформировать охлажденное изделие, но не доводя до механического разрушения. Однако в любом случае после произведенных деформаций и искажения формы изделия, нагрев его до температуры конца аустенитного превращения всегда можно получить форму, заданную предварительно специальной термической обработкой.

Ограничивая внешнее воздействие на специальным образом обработанный элемент из сплава с памятью формы лишь нагревом и охлаждением в температурном интервале конца превращений «мартенсит-аустенит» и «аустенит-мартенсит», изделие будет самопроизвольно деформироваться при знакопеременных изменениях температур окружающей среды. т.е. реализовывать эффект обратимой памяти формы. Изделия из сплавов с памятью формы превосходят

биметаллические изделия т.к. при срабатывании развивают значительно большие усилия.

При этом, СПФ способны сохранять сверхупругое состояние. Например, образцы из никелида титана можно деформировать до 8-12 %, и после снятия нагрузки образец вернется к своей первоначальной форме. Остаточная деформация при этом будет равна 0,015-0,05%, что обычно находится в области погрешности измерения геометрических параметров изделия. Количество деформаций изделия в сверхупругом состоянии приближается к  $10^6$  раз.

Наибольшее популярность среди сплавов с памятью формы получили сплавы на основе системы Ti-Ni. Возможность изменять температуру аустенитного превращения в широких пределах от минус 65 до плюс 120°C в двойных сплавах никеля с титаном, и расширение интервала температур до минус 80 до плюс 145°C введением дополнительных легирующих элементов позволяет использовать эффект памяти формы никелида титана в широком интервале температур. Сочетание механических свойств на уровне высокопрочных титановых сплавов и дисперсионно стареющих сталей с защитной пленкой из оксида титана, высокой демпфирующей способностью и способностью вспоминать форму до миллиона раз делает сплавы на основе никелида титана уникальными материалами по комплексу свойств, не имеющим себе равных среди других материалов. Сплавы на основе никелида титана также называют нитинолом [56-70].

Однако, наличие никеля в составе данного материала вызывает определенное беспокойство о химической биосовместимости нитинолового имплантата с организмом из-за отрицательного воздействия ионов никеля на клетки [71]. В [72] показано ингибирующее влияние ионов никеля на рост и выживаемость клеток линии ТНР-1 монобластного лейкоза человека, полученных из Американской коллекции типовых культур. В [73] было продемонстрировано, что, как супернатант, так и осажденные коррозионные продукты проволоки для нитино-



лового стента были потенциально токсичны для клеток гладкой мускулатуры аорты крыс, особенно когда концентрация высвобожденного никеля была выше 9 ч/млн. В [74] с помощью метода лазерной абляции отмечено, что в крысах проволока из чистого никеля вызвала сильное воспаление на расстоянии до 5 мм от места имплантации с некрозом на 1 мм вокруг имплантата. Концентрации ионов никеля при этом достигали 48 мг/г вблизи имплантатов, экспоненциально падая до неопределяемых уровней на расстоянии 3–4 мм от имплантатов. В [75] был применен сканирующий микроскоп для анализа мягких тканей крысы, в которые был имплантирован образец из Ni. Область растворения Ni была четко обнаружена вокруг никелевого имплантата. Сравнение с гистологическим наблюдением показало, что дисперсная область Ni соответствовала области воспаления, а степень повреждения ткани была тесно связана с концентрацией растворенного Ni. В [76] изучалось цитотоксическое действие Ni на клетки фибробластов мыши (L-929) на уровень профилей экспрессии генов с помощью микрочипа кДНК и было показано, что Ni оказывает обширное воздействие на клетки, ингибируя пролиферацию и дифференцировку клеток, вызывая апоптоз клеток, влияя на развитие клеток и влияя на метаболизм холестерина.

Для уменьшения выделения никеля с поверхности металлических имплантатов применяются такие методы как, например, покрытие имплантата танталом или титаном [77], или измельчение структуры до нано-размеров с механической обработкой поверхности [78]. В [79] показано, что титан и тантал значительно менее токсичны с точки зрения способности к образованию активных форм кислорода, долгоживущих белковых радикалов, и что миофибробласты периферических сосудов человека и мезенхимальные стромальные клетки костного мозга человека, выращенные такими материалами, обладают почти в два раза более высоким митотическим индексом. Изделия, изготовленные из наноструктурированного нитинола, практически не вызывают выделения никеля *in vitro* и обладают более высокой коррозионной стойкостью по сравнению с

коммерческим нитинолом и на 15–25% повышенной прочностью, пластичностью и микротвердостью. Механическая полировка уменьшает выходы ионов в два-три раза.

Таким образом, токсичные свойства никеля и вероятность коррозионного разрушения материала (повреждение изделия в среде эксплуатации) ограничивают применимость нитиноловых имплантатов.

### 1.3.9 Сплавы на основе Ti-Nb

ЭПФ в сплавах на основе системы Ti-Nb был впервые обнаружен Бейкером в 1971 году в сплаве Ti-35Nb (мас.%) [80]. Эффект наблюдался при двух разных наборах условий. Во-первых, когда полностью мартенситный сплав деформируется ниже  $M_n$ , он восстанавливает свою первоначальную форму при нагревании выше  $A_n$ . Во-вторых, если сплав деформируется между  $M_n$  и  $A_n$ , образуется мартенсит деформации и при нагревании выше  $A_n$  деформация восстанавливается.

В сплавах на основе Ti-Nb, присутствуют две стабильные твердые фазы: высокотемпературная  $\beta$ -фаза и низкотемпературная  $\alpha$ -фаза с ОЦК и ГПУ решетками соответственно, что может быть видно из фазовой диаграммы Ti-Nb, представленной на рисунке 1.3.9.1 [81].

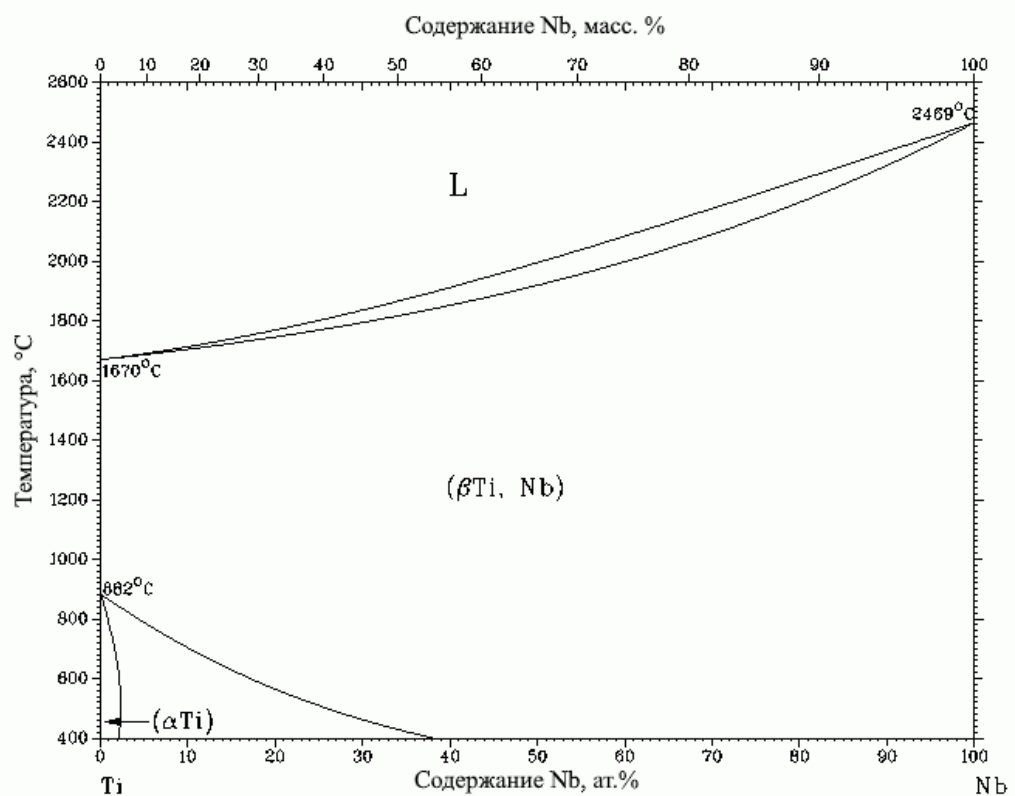


Рисунок 1.3.9.1 – Фазовая диаграмма системы Ti-Nb

Так при отжиге или закалке высокотемпературная  $\beta$ -фаза может превратиться в  $\alpha(\alpha')$ -мартенсит (гексагональный) или в  $\alpha''$ -мартенсит (орторомбический), однако только превращение  $\beta \leftrightarrow \alpha''$  является термоупругим и приводит к реализации эффекта памяти формы и сверхупругости [82].

В сплавах на основе Ti с  $\beta$ -стабилизаторами, такими как Nb, кроме характерных для чистого титана  $\alpha$ - и  $\beta$ -фаз, в результате деформации или термической обработки, можно получить:  $\alpha'$ -,  $\alpha''$ -,  $\omega$ -фазы.

$\alpha'$ -фазу с гексагональной искаженной решеткой мартенситной структуры можно получить при небольшом легировании сплавов после закалки. При добавлении в сплавы титана  $\beta$ -стабилизирующих элементов  $\alpha'$ -фаза приобретает в структуре игольчатое мартенситное строение [83].

При легировании  $\beta$ -стабилизаторами, такими как Mo, Nb, W, V, Ta, в количестве более 5%, в структуре закаленных сплавов появляется  $\alpha''$ -фаза, пред-

ставляющая собой пересыщенный твердый раствор легирующих элементов в  $\alpha$ -Ti, аналогично  $\alpha'$ -фазе, и являющейся типичной мартенситной фазой с ромбической кристаллической решеткой. Как и  $\alpha'$ -фаза,  $\alpha''$ -фаза, имеет игольчатое строение. Увеличение легирования титановых сплавов приводит к более сильному перенасыщению твердого раствора, в результате чего напряжения, вызванные перенасыщением, приводят к искажению гексагональной кристаллической решетки до ромбической. Твердость  $\alpha''$ -фазы значительно меньше  $\alpha'$ -фазы. Различить  $\alpha'$ - и  $\alpha''$ -фазы можно только рентгенографически [84].

Кроме того, при закалке или в результате отпуска переохлажденной  $\beta$ -фазы и недостаточном легировании  $\beta$ -стабилизаторами, в сплавах может выделяться  $\omega$ -фаза. Это промежуточная мартенситная фаза, ее кристаллическая решетка гексагонального типа с отношением осей  $c/a = 0,61$ .  $\omega$ -фаза является переходной фазой при превращении метастабильного твердого раствора в  $\alpha$ -фазу. Образовавшаяся при закалке  $\omega$ -фаза называется атермической, образовавшаяся в результате отпуска - термической. В первом случае образование  $\omega$ -фазы протекает чисто бездиффузионным путем, во втором случае бездиффузионному превращению  $\beta$  в  $\omega$ -фазу предшествует диффузионное перераспределение легирующих элементов в  $\beta$ -фазе. Бездиффузионное превращение  $\beta$  в  $\omega$ -фазу протекает путем коллективного перемещения атомов, на расстояния, не превышающие межатомные с сохранением ближайших соседей в исходной и образующейся кристаллических решетках. Особенностью мартенситного превращения  $\beta \rightarrow \omega$  является отсутствие макросдвигов, которые могли бы привести к образованию микрорельефа на поверхности образца.  $\omega$ -фаза имеет высокую твердость и очень низкую пластичность. Особенностью механических свойств сплавов с выделившейся  $\omega$ -фазой является также очень высокая хрупкость, поэтому на практике стараются избегать образования структуры, содержащей метастабильную  $\omega$ -фазу. Интервал образования  $\omega$ -фазы составляет примерно 200 -

600°C в зависимости от состава сплава и склонности к образованию  $\omega$ -фазы [85].

$\beta'(\beta_{мет})$ -фаза – является переохлажденной до комнатной температуры  $\beta$ -фазой, имеющей ОЦК решетку, не отличающуюся от решетки стабильной  $\beta$ -фазы.  $\beta'(\beta_{мет})$ -фаза имеет низкую твердостью и высокой пластичностью. Из-за термодинамической и механической неустойчивости, фаза может претерпевать диффузионное или бездиффузионное превращение при последующем нагреве или деформировании, с образованием  $\alpha$ - и  $\omega$ -фаз. При этом распаде, на первых стадиях отпуска при низких температурах реализуется превращение  $\beta_{мет} \rightarrow (\omega + \beta)$ , а при дальнейшем развитии процессов распада происходит образование смесей  $(\omega + \alpha + \beta)$  и затем  $(\alpha + \beta)$ . При закалке псевдо  $\beta$ -сплавов фиксируется метастабильная  $\beta$ -фаза [86].

Как уже было сказано, в основе сверхупругого поведения сплавов системы Ti-Nb лежит термоупругое мартенситное превращение высокотемпературной  $\beta$ -фазы с ОЦК решеткой в низкотемпературную  $\alpha''$ -фазу с ромбической решеткой –  $\beta \leftrightarrow \alpha''$ , т.к. легирование титана  $\beta$ -изоморфными элементами (Nb, Mo, Ta) задерживает диффузию и приводит при закалке к образованию  $\alpha''$ -фазы по мартенситному механизму [87].

На рисунке 1.3.9.2 показано влияние температуры, с которой закаливается Ti легированный  $\beta$ -стабилизаторами, на фазовый состав сплава и возможность получения  $\alpha''$ -мартенсита.

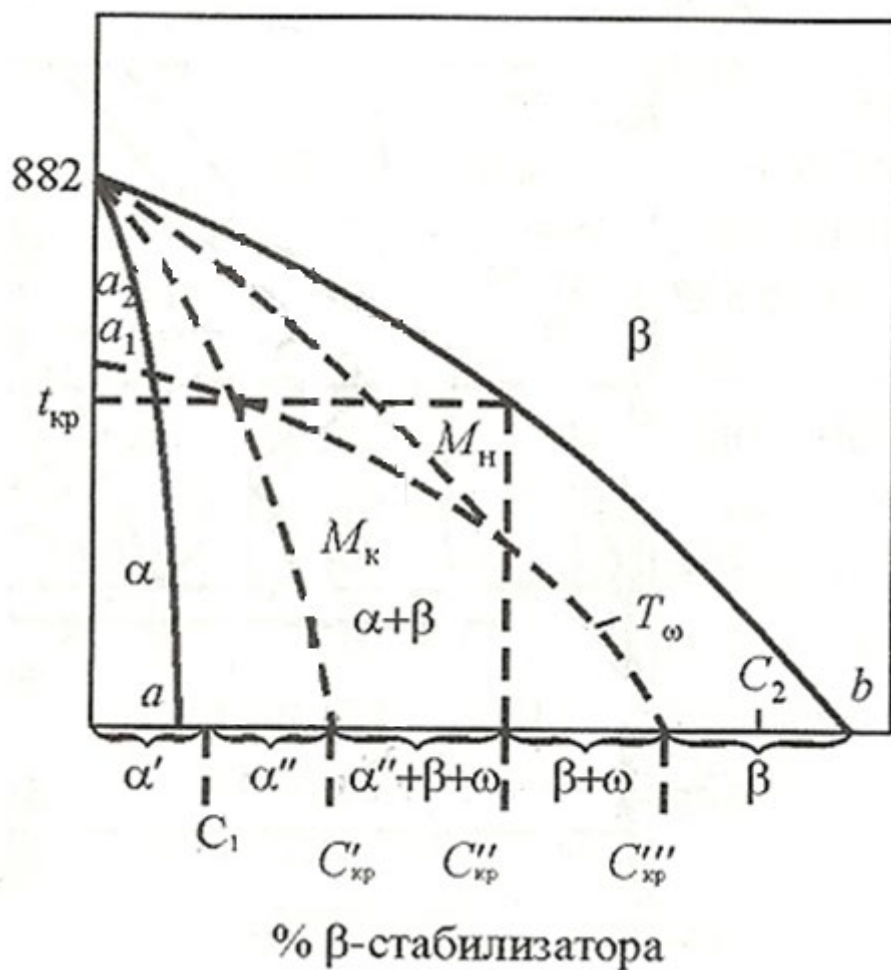


Рисунок 1.3.9.2 – Влияние  $\beta$ -стабилизатора на структуру титановых сплавов после закалки

Температуры начала мартенситного превращения  $M_n$  и температура конца мартенситного превращения  $M_k$  понижаются при увеличении количества  $\beta$ -стабилизаторов и при концентрациях  $C_{кр}'$  и  $C_{кр}''$  (первая и вторая критические концентрации) достигают комнатной температуры. Ниже температуры  $T_\omega$ , при концентрации легирующих элементов, меньшей третьей критической концентрации ( $C_{кр}'''$ ), происходит превращение  $\beta \rightarrow \omega$ , которое можно назвать «мартенситным превращением особого рода». При этом превращении происходит кооперативный сдвиг атомов на расстояния, меньшие межатомных, однако поверхностный рельеф не образуется.

Кроме того, известно, что СПФ претерпевают мартенситное превращение не только в результате термической обработки (закалки) с образованием мартенсита закалки, но и в результате упругой и пластической деформации с образованием, соответственно, мартенсита напряжения и мартенсита деформации [88].

Упрочняющая ТО для  $(\alpha+\beta)$ -титановых сплавов состоит из закалки и старения. Заготовку нагревают до температур, которые несколько ниже полного превращения  $\alpha+\beta\rightarrow\beta$ , т.к. в  $\beta$ -зоне происходит интенсивный рост зерна, выдерживают и быстро охлаждают. В зависимости от содержания  $\beta$ -стабилизаторов в закаленном сплаве могут образовываться  $\alpha'$ - и  $\alpha''$ - по бездиффузионному механизму, а также метастабильная  $\beta'$ -фаза. При высоком содержании  $\beta$ -стабилизаторов и небольших скоростях охлаждения может образоваться фаза  $\omega$ -фаза, значительно охрупчивающая сплав. При искусственном старении получают дисперсные  $\alpha$  и  $\beta$ -фазы, близкие к равновесному состоянию, образование которых вызывает дисперсионное упрочнение сплава за счет распада  $\alpha'$ -,  $\alpha''$ -,  $\beta'$ -фаз [89-90].

Максимальную деформацию решетки исходной фазы при термоупругом мартенситном превращении  $\beta\leftrightarrow\alpha''$  называют кристаллографическим ресурсом обратимой деформации, являющимся количественной характеристикой сверхупругого поведения материала. В 1980-х годах было выяснено, что вызванное напряжением мартенситное превращение из  $\beta$ -фазы в  $\alpha''$ -фазу и эффект памяти формы происходили также в сплаве Ti-10V-2Fe-3Al [91] и в сплавах Ti-Mo-Al [92]. В конце 1990-х и начале 2000-х годов сверхупругость при комнатной температуре была подтверждена в некоторых сплавах на основе Ti-Mo [93-95]. С того момента, значительное количество публикаций было посвящено разработке биомедицинских сплавов с памятью формы и эффектом сверхупругости из-за присутствия токсичного Ni в используемых сплавах Ti-Ni с памятью формы, как указано в параграфе 1.2.8. В 2000-х годах сплавы системы Ti-Nb

привлекли внимание благодаря своей превосходной биосовместимости и проявления эффекта памяти формы и эффекта сверхупругости. Была выяснена зависимость кристаллического строения и температуры мартенситного превращения двойных сплавов Ti-Nb от содержания Nb [96-100].

Багаряцким были установлены следующие ориентационные соотношения при образовании  $\alpha''$ -мартенсита [101]:  $(110)_\beta \parallel (001)_{\alpha''}$ ,  $[111]_\beta \parallel [110]_{\alpha''}$ .

На рисунке 1.3.9.3 представлена схема Багаряцкого, показывающая ориентационные соотношения между решетками  $\beta$ -,  $\alpha(\alpha')$ - и  $\alpha''$ -фаз, которые выполняются при фазовых превращениях в процессе закалки.

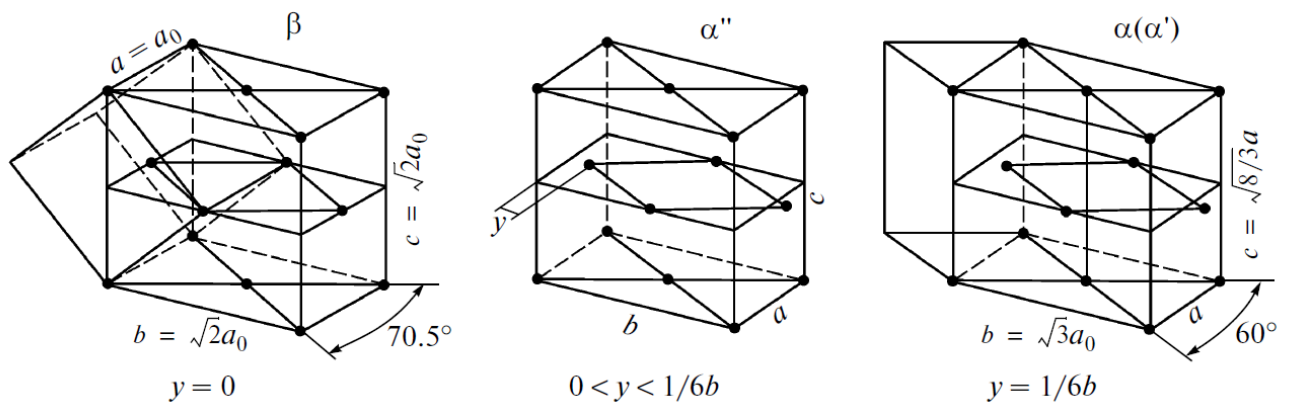


Рисунок 1.3.9.3 – Расположения атомов кристаллических решеток  $\beta$ -,  $\alpha''$ - и  $\alpha(\alpha')$  – фаз на одну элементарную ячейку с орторомбической симметрией (схема Багаряцкого)

Мартенситную  $\alpha''$ -фазу при этом можно рассматривать как промежуточную фазу в переходе  $\beta$ -фазы в  $\alpha'$ -мартенсит, что приводит к неполному атомному сдвигу в средней плоскости орторомбической ячейки, показанному на рисунке 1.3.9.3 [102-104]. Этот сдвиг требует значительно меньших смещений чем атомные, которые происходят при формировании  $\alpha'$ -фазы в ходе охлаждения.

На рисунке 1.3.9.4 показана зависимость температуры начала мартенситного превращения ( $M_n$ ) от содержания Nb в бинарных сплавах Ti-Nb [105].  $M_n$  уменьшается почти линейно с увеличением содержания Nb и достигает ком-



натной температуры, когда содержание Nb составляет около 25 ат.%.  $M_H$  уменьшается с наклоном  $\sim 40$  К/ат.% Nb для сплавов Ti-(20–28)Nb (ат.%).

На рисунке 1.3.9.5 показаны кривые напряжения-деформации, полученные при испытаниях на растяжение при нагрузке-разгрузке при комнатной температуре для двойных сплавов Ti-Nb, подвергнутых обработке на твердый раствор [106]. Стрелка с пунктирной линией обозначает восстановление формы при нагреве до  $500^\circ\text{K}$ . Как ожидается из рисунке 1.3.9.4, сверхупругость наблюдается при комнатной температуре в сплавах с содержанием Nb более 25 ат.%, Т.е. Ti-26Nb и Ti-27Nb, тогда как эффект памяти формы наблюдается в сплавах с более низким содержанием Nb как показано на рисунке 1.3.9.5. Отмечено, что кажущийся предел текучести, который соответствует напряжению мартенситного превращения, уменьшается с увеличением содержания Nb с 20 до 25 ат.%. Кажущийся предел текучести для сплавов Ti-26Nb и Ti-27Nb соответствует критическому напряжению, вызывающему мартенситное превращение.

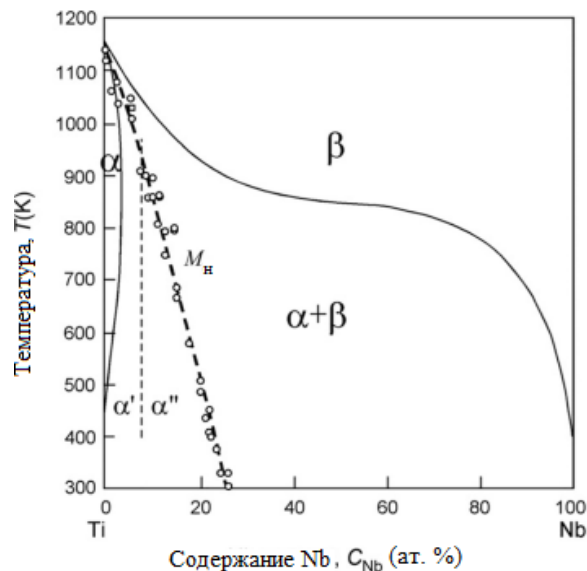


Рисунок 1.3.9.4 – Зависимость температуры начала мартенситного превращения от содержания Nb в двойных сплавах Ti-Nb

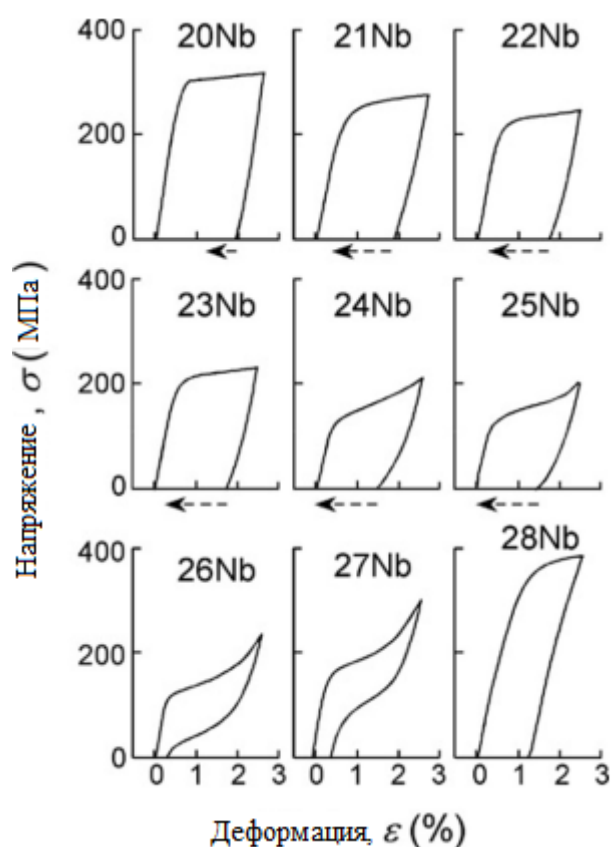


Рисунок 1.3.9.5 – Кривые напряжения-деформации, полученные при нагрузочно-разгрузочных испытаниях на растяжение двойных сплавов Ti-Nb

Температура превращения уменьшается с увеличением содержания Nb, и, таким образом, кажущийся предел текучести сплава Ti-27Nb выше, чем у сплава Ti-26Nb. Сплав Ti-28Nb не проявляет ни эффекта памяти формы, ни сверхупругости, потому что критическое напряжение для индукции мартенситного превращения выше, чем критическое напряжение для пластической деформации  $\beta$ -фазы. Сверхупругие свойства могут быть оценены с помощью испытаний на растяжение при циклическом нагружении-разгрузении. На рисунке 1.3.9.6 показаны кривые циклического напряжения-деформации обработанного на твердый раствор сплава Ti-27Nb [107].

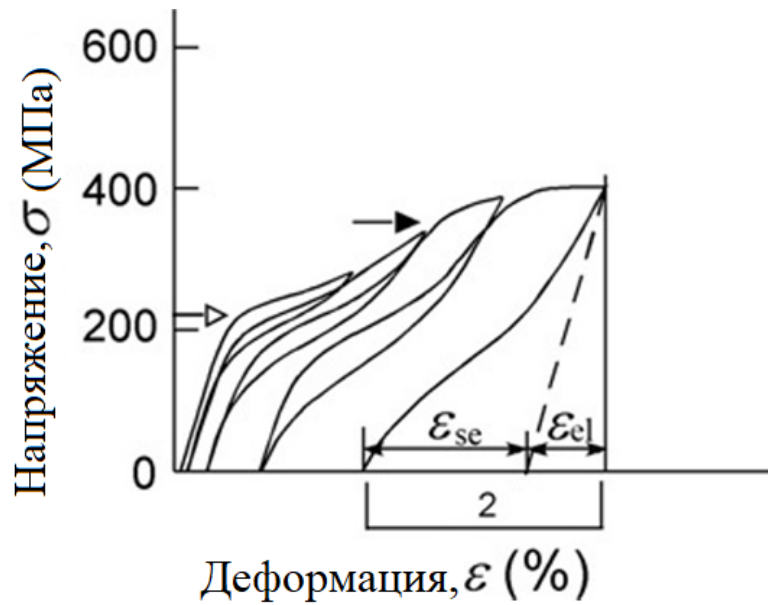


Рисунок 1.3.9.6 – Кривые напряжения-деформации, полученные при испытании на растяжение при циклическом нагружении и разгрузке сплава Ti-27Nb

Видно, что максимальная деформация сверхупругого превращения  $\varepsilon_{se}$  составляет всего 1,2% в сплаве Ti-27Nb. Эта небольшая сверхупругая деформация превращения в основном обусловлена внутренним небольшим искажением решетки, вызванным мартенситным превращением из-за деформации сплава Ti-27Nb. Для двойных сплавов Ti-Nb деформация превращения имеет сильную зависимость от состава и ориентации, как показано на рисунке 1.3.9.7 [108-110].

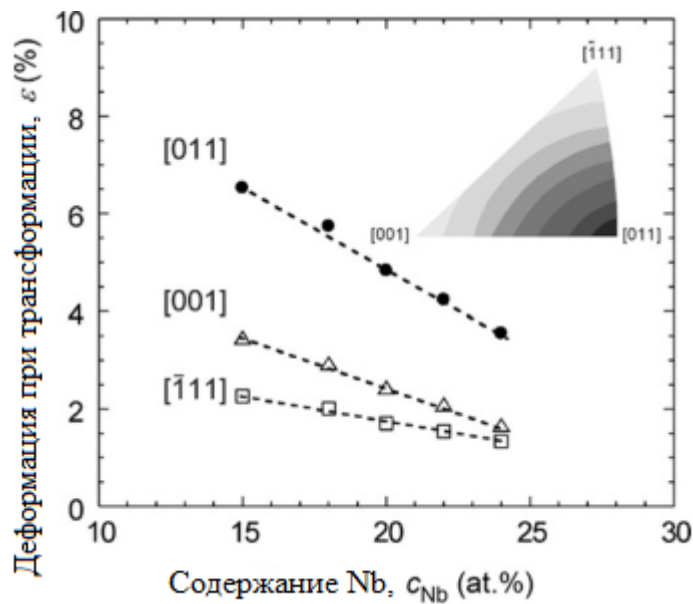


Рисунок 1.3.9.7 – Зависимость деформации превращения от содержания Nb в двойных сплавах Ti-Nb

При переходе от  $\beta$ -фазы в  $\alpha'$ -фазу наибольшую деформацию преобразования получают вдоль направления  $[011]$   $\beta$ -фазы. Деформация трансформации уменьшается линейно с содержанием Nb. Экстраполяция графика линейной регрессии показывает предполагаемую деформацию превращения в 2,6% вдоль направления  $[011]$  при 27 ат.% Nb, подразумевая, что наибольшая достижимая сверхупругая деформация превращения составляет 2,6% даже в монокристалле для сплава Ti-27Nb. Это значение намного ниже, чем у превращения B2-B19' в сплавах Ti-Ni. Эта небольшая деформация превращения является одним из недостатков сплава Ti-27Nb. Деформация при фазовом превращении может быть увеличена путем снижения содержания Nb; однако уменьшение содержания Nb повышает температуру мартенситного превращения, как показано на рисунке 1.3.9.4, и, таким образом, сверхупругость не может быть получена при комнатной температуре. Также отмечено, что низкое критическое напряжение для пластической деформации сплава Ti-27Nb является еще одним недостатком. Критическое напряжение для пластической деформации может быть повышено

посредством контроля микроструктуры, такого как старение и низкотемпературный отжиг. Однако добавление легирующих элементов необходимо для увеличения деформации превращения путем изменения постоянных решетки фаз  $\beta$  и  $\alpha''$ .

В работе [112] проведено комплексное исследование по:

- влиянию концентрации Nb (15-35 ат.%) в сплаве Ti-Nb на величину деформации кристаллической решетки при мартенситном превращении;

- влиянию времени и температуры отжига (900°C, 30 мин) и старения (200-600°C) на формирование  $\omega$ -фазы на примере холоднодеформированного сплава Ti-26Nb (ат.%)

- влиянию  $\omega$ -фазы на механические свойства;

- влиянию среднетемпературного отпуска (600°C, 10 мин) холоднодеформированных образцов (99 %) на микроструктуру и сверхупругое поведение.

По результатам работы было показано, что величина деформации кристаллической решетки при мартенситном превращении максимальна в направлении  $[011]_{\beta}$  и линейно уменьшается при увеличении концентрации легирующего элемента. В сплаве Ti-26Nb (ат. %) была обнаружена мелкодисперсная (3 нм) атермическая  $\omega$ -фаза. Размер частиц  $\omega$ -фазы и их объемная доля увеличивались при повышении температуры старения от 200 до 300°C и уменьшались - при температурах выше 400°C. Были установлены ориентационные соотношения между  $\beta$ - и  $\omega$ -фазами:  $\{0001\}_{\omega} \parallel \{111\}_{\beta}$  и  $[1120]_{\omega} \parallel [110]_{\beta}$ , при этом  $\omega$ -фаза имела эллипсоидную форму. Физический предел текучести увеличивался с увеличением размера частиц  $\omega$ -фазы и их объемной доли, из чего следовало увеличение величины возвращаемой деформации и стабильной сверхупругости. Максимальная восстановленная деформация (4,2 %) наблюдалась на образце, состаренном при температуре 400 °C в течение 1 ч. При отпуске в 600°C в течение 10 мин в образцах сформировалась тонкая субзеренная структура и высокая плотность термически перегруппированных дислокаций, что повлекло за собой

увеличение физического предела текучести. Отличная сверхупругость с восстанавливаемой деформацией 3,3 % была получена при нагрузке до 660 МПа при среднетемпературном отпуске и последующем старении при 300°C.

Для улучшения эффекта памяти формы и эффекта сверхупругости можно повысить физический предел текучести, чтобы он был выше фазового предела текучести сплава, т.е. чтобы мартенситное превращение  $\beta \leftrightarrow \alpha$  проходило до начала пластической деформации [111-113]. Один из способов достижения этой цели - термомеханическая обработка.

В работе [114] проведено исследование влияния термомеханической обработки на механические свойства и эффект памяти формы для сплава Ti-(26-28)Nb (ат. %). Образцы были подвергнуты холодной прокатке со степенью деформации 95 или 99 % по толщине, отжигу при 900°C в течение 1 ч или при 600°C в течение 10 мин, некоторые образцы были состарены при 300°C в течение различных промежутков времени. После выдержки образцы закаливались в воду.

В отожженных сплавах наблюдался ЭПФ и/или сверхупругость в интервале температур 20-40°C для Ti-26Nb, -(80-40)°C для Ti-27Nb, -(110-40)°C для Ti-28Nb. Однако идеального сверхупругого поведения при деформации более 2 % при комнатной температуре получить не удалось из-за низкого предела текучести отожженных образцов. При увеличении температуры отпуска наблюдалось снижение предела прочности на растяжение и увеличение деформации разрушения. Низкотемпературный отпуск при 600°C стабилизировал сверхупругость в сплавах Ti-(26-28)Nb. В результате отпуска при 600°C и последующего старения при 300°C увеличились предел прочности на растяжение и напряжение, необходимое для инициации мартенситного превращения. Это объясняется образованием термической  $\omega$ -фазы в сплавах Ti-(26-28)Nb. Тем не менее, относительное удлинение уменьшалось при увеличении времени старения. Идеальное сверхупругое поведение было получено при деформации до 3%

за счет отпуска при 600°C с последующим старением при 300°C в течение 1 ч в сплаве Ti-26Nb.

В работах [115-118] было показано, что фазовый предел текучести и сверхупругая деформация уменьшается, а накопленная остаточная деформация и стабильность сверхупругости увеличивается по ходу циклической деформации (сжатие, нагружение-разгружение до 2,5 %, до 500 циклов), что связано со стабилизацией мартенситной фазы.

В ряде работ изучалась тонкая структура двойных сплавов Ti-Nb, в частности, структура границы между кристаллитами  $\alpha'/\alpha''$ -фаз и границы между  $\alpha'/\alpha''$  и  $\beta$ -фазами [119], а также морфология  $\alpha'/\alpha''$ -мартенсита при самоаккомодации [120]. В последнее время, также большое внимание уделяется изучению влияния атомов внедрения, в частности, кислорода, на свойства двойных сплавов Ti-Nb (например, [121]).

### 1.3.10 Сплавы Ti-Nb-Ta

Ta считается привлекательным легирующим элементом для улучшения эффекта памяти формы и сверхупругих свойств благодаря его превосходной биосовместимости. В настоящее время было тщательно исследовано влияние легирования танталом на сверхупругие свойства и кристаллические структуры  $\beta$ - $\alpha''$ -фаз. Как показано на рисунке 1.3.10.1, сплавы Ti-19Nb-10Ta и Ti-13Nb-20Ta показали восстановление сверхупругой формы, но восстановление формы не было завершено. Кроме того, сверхупругость редко наблюдалась в сплавах, содержащих более 20 ат.% Ta.

На рисунке 1.3.10.2 показаны составы, демонстрирующие эффект памяти формы и сверхупругость на диаграмме состава Ti-Nb-Ta [122]. Эффект памяти формы и сверхупругость наблюдаются в довольно широком диапазоне составов тройных сплавов системы Ti-Nb-Ta. Из рисунка 1.3.10.2 также ясно, что Ta

снижает температуру мартенситного превращения, поскольку сверхупругость наблюдалась в сплавах с более низким содержанием Nb при добавлении Ta. Сообщалось, что добавление Ta снижает температуру начала превращения с наклоном  $30^{\circ}\text{K}/1$  ат.%. Как видно из рисунка 1.3.10.2, увеличение содержания Ta в тройных сплавах Ti-Nb-Ta уменьшает деформацию превращения в области состава, что свидетельствует о сверхупругости.

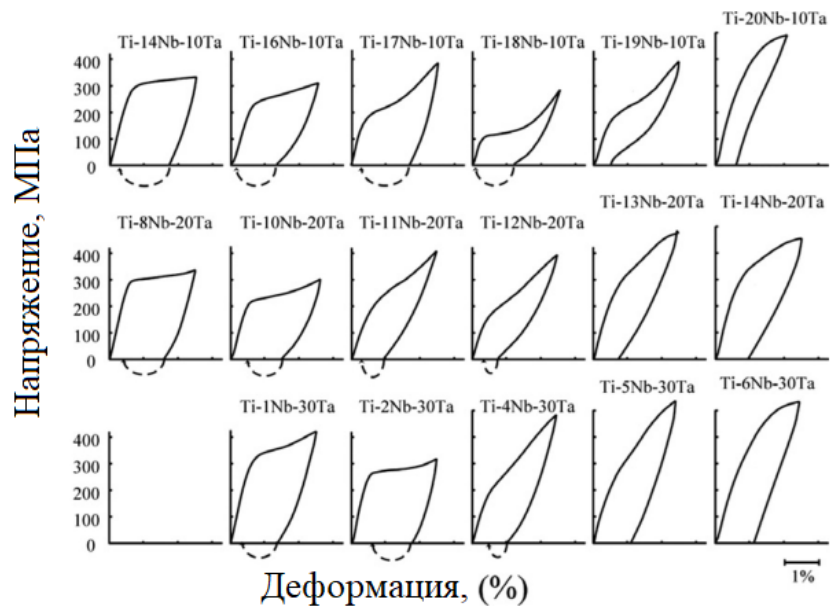


Рисунок 1.3.10.1 – Кривые напряжения-деформации, полученные при нагрузочно-разгрузочных испытаниях на растяжение для сплавов Ti-Nb-Ta

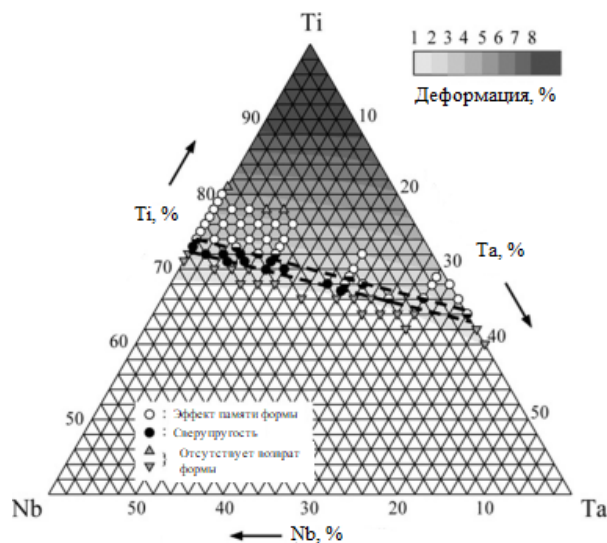


Рисунок 1.3.10.2– Зависимость деформации при фазовом переходе в направлении [011] и свойства памяти формы от состава в сплавах Ti-Nb-Ta



В работе [123] исследовано влияние тантала на механические и сверхупругие свойства сплава Ti-22Nb (ат. %). Образцы сплавов Ti-22Nb-(0-8)Ta были подвергнуты холодной прокатке со степенью деформации 95 % по толщине, отжигу при 900°C в течение 30 мин и закалке в воду. В работе было показано, что понижение температуры начала мартенситного превращения ( $M_n$ ) при добавлении Ta составило  $\sim 30^\circ\text{K} / 1 \text{ ат.}\%$ . При увеличении содержания Ta до 4 % кажущийся предел текучести уменьшался, при дальнейшем добавлении Ta - увеличивался, тогда как физический предел текучести увеличивался при увеличении содержания Ta. Также, в сплавах Ti-22Nb-(0-4)Ta (ат. %) наблюдался ЭПФ. При увеличении содержания Ta увеличивалась величина сверхупругой деформации. В сплавах Ti-22Nb-(6-8)Ta (ат. %), отожженных при 900 °C в течение 30 мин, наблюдалось почти идеальное сверхупругое поведение вплоть до деформации 2 %. В отожженном сплаве Ti-22Nb (ат. %) при комнатной температуре наблюдалась максимальная восстановленная деформация (2,7 %). Повышенный физический предел текучести и пониженное напряжение для инициации мартенситного превращения обеспечили большую величину восстанавливаемой деформации (более 3,0 %) в сплавах Ti-22Nb-(4-6)Ta.

В работе [124] проведено исследование текстуры сплава Ti-22Nb-6Ta (ат. %) после холодной прокатки (степень деформации 90, 95, 99 %) и термообработки (600°C, 10 мин и 900°C, 30 мин, закалка в воду). Было установлено, что в термообработанных образцах присутствует анизотропия распределения величины восстанавливаемой деформации. Для обработанных при 600°C в течение 10 мин, большая восстанавливаемая деформация наблюдалась вдоль и поперек от направления прокатки. С другой стороны, максимальная величина восстановленной деформации получена в направлении прокатки, и эта величина почти монотонно уменьшалась с увеличением угла между направлением растяжения и направлением прокатки (для образцов, обработанных при 900 °C в течение 30 мин).

## **1.4 Медицинские изделия типа «стент» с полимерным покрытием**

При установке имплантата в организм нередко возникает ответная реакция в виде воспаления. Воспаление может привести к повторному сужению восстановленного протока из-за размножения клеток, выстилающих внутреннюю поверхность стента. Такое может происходить, примерно, у каждого третьего пациента. Для снижения вероятности рестеноза раньше применяли противовоспалительные препараты, противоопухолевые цитостатики или локальное облучение, но эффективного метода профилактики не было. Но в 2003 г. в США не начали наносить на конструкцию стента лекарство, препятствующее разрастанию ткани из-за соприкосновения со стентом. Чтобы лекарственный слой медленнее вымывался, сверху стент покрывали полимерным слоем т.е. появились коронарные стенты с лекарственным покрытием. Такой «композит» позволил дозированно, в течение длительного времени локально создавать высокую концентрацию препарата. Данные препараты давно применялись в трансплантологии для профилактики отторжения чужеродной ткани и в онкологии для подавления роста опухолевых клеток [125-126].

### **1.4.1 Полимерные материалы для покрытия имплантатов типа «стент»**

Таким образом, за счет возможности регулировать выход лекарственных средств, биodeградируемые полимерные материалы получили широкое распространение в имплантируемых медицинских изделиях в качестве основного материала имплантата, а также в виде покрытий [127-128]. Локальное выделение лекарственных средств препятствует разрастанию неоинтимы и связанному с ним повторному сужению просвета коронарной артерии – рестенозу [129-132].

Голландские исследователи Клеменс ван Биргелен и Мунир Базалус в серии работ уделили детальное внимание инструментально-аналитическим мето-

дам при исследовании покрытий коронарных стентов [133-134]. Основываясь на результатах ранее проведенных исследований [135-137] К. ван Биргелен и М. Базалус делают вывод, что некоторые неблагоприятные клинические явления при имплантации стентов с лекарственным покрытием (СЛП), которые могут быть связаны с особенностями полимерного покрытия [138-140]. Так, уменьшение толщины полимерного покрытия или его отсутствие на отдельных участках может потенциально снизить анти-рестенотический эффект СЛП; смещение покрытия, эмболия фрагментами покрытия способно привести к микрососудистой обструкции и перипроцедурному некрозу миокарда; наконец, повышенная шероховатость поверхности СЛП может усиливать тромбогенность с высокой вероятностью тромбоза стента. С другой стороны, исследователи говорят о том, что небольшая шероховатость покрытия может оказывать благоприятные эффекты за счет ускорения эндотелизации [141].

Далее рассмотрены некоторые биodeградируемые полимеры, которые можно рассматривать в качестве покрытия стента.

### **1.4.2 Хитозан**

Хитозан – это естественный линейный катионный полисахарид, получаемый из ракообразных, моллюсков и насекомых, пока обладает относительно низкой распространенностью. Обладает рядом крайне положительных биологических характеристик, а также может соединяться с другими биологическими активными полимерами или пептидами. Для расширения сферы использования хитозана и материалов на его основе в медицине необходима его модификация, что, в частности, связано с нерастворимостью в водных средах и хрупкостью этого полимера. Химическая структура хитозана представлена на рисунке 1.4.2.1. [142]

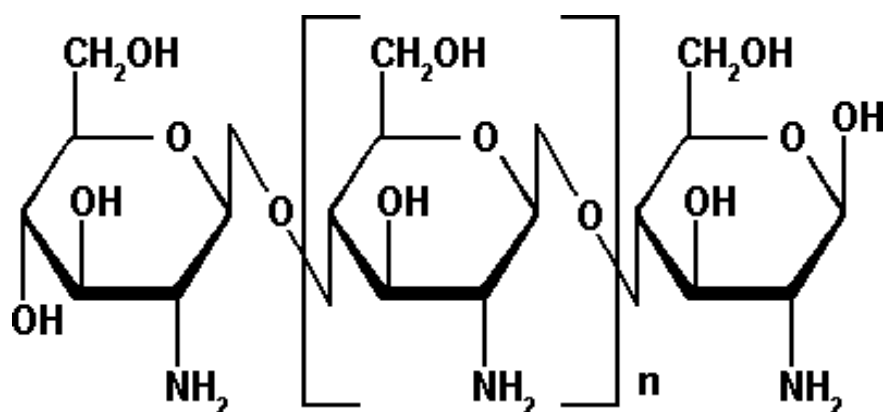


Рисунок 1.4.2.1 – Химическая структура хитозана

### 1.4.3 Полигликолид

Полигликолид, также обозначаемый как полигликолевая кислота, представляет собой биоразлагаемый термопластичный полимер и самый простой линейный алифатический полиэфир. Его можно получить, исходя из гликолевой кислоты, посредством поликонденсации или полимеризации с раскрытием кольца. Химическая структура полигликолида представлена на рисунке 1.4.3.1 [143]

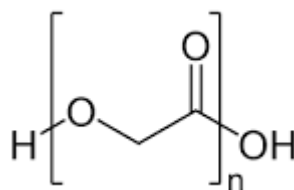


Рисунок 1.4.3.1 – Химическая структура полигликолида

### 1.4.4 Полилактид

Полилактид - биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный полиэфир молочной кислоты. Этот полимер легко перерабатывается в волокна, пленки и другие изделия, в числе, из него изготавливают шовный материал. Для него характерны высокие скорости деградации в биологических средах.

Сырьем для получения полилактида являются возобновляемые ресурсы, такие как кукуруза и сахарный тростник – углеводы, которые под действием ферментации молочнокислых бактерий превращаются в молочную кислоту. Для получения биodeградируемых полимеров с контролируемой гидро- и липофильностью синтезируют полилактиды с модифицированными концевыми группами. Регулировать физико-химические и механические свойства полилактида можно введением в состав полимерной матрицы неорганических веществ.

Существует два способа синтеза полилактида: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация лактида. В промышленности используется их комбинация. Поликонденсацией молочной кислоты можно получать только низкомолекулярный полилактид, так как в процессе выделяется побочный продукт — вода, отвести которую из реакции сложно, и поэтому растущая полимерная цепь разрушается. Получившийся низкомолекулярный полилактид деполимеризуют до димера молочной кислоты, лактида. Полученный лактид полимеризуют при высокой температуре с добавлением катализатора октаноата олова, получая высокомолекулярный полилактид. Химическая формула полилактида представлена на рисунке 1.4.4.1 [144].

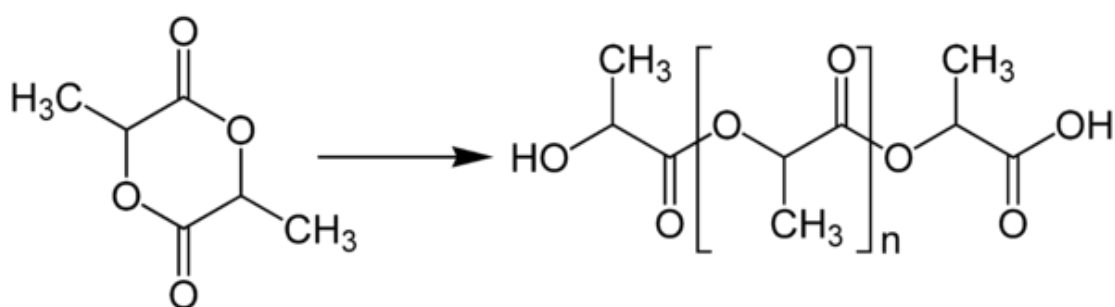


Рисунок 1.4.4.1 – Полимеризация лактида

## 1.5 Лекарственные средства, вводимые в биodeградируемое покрытие

### 1.5.1 Гентамицин

Гентамицин – антибиотик аминогликозидного ряда широкого спектра действия, подавляет бактериальный синтез белка, высокоактивен по отношению к аэробным грамотрицательным бактериям. Брутто-формула:  $C_{21}H_{43}N_5O_7$ , химическая формула представлена на рисунке 1.6.1.1. Молекулярная масса: 477 г/моль [145].

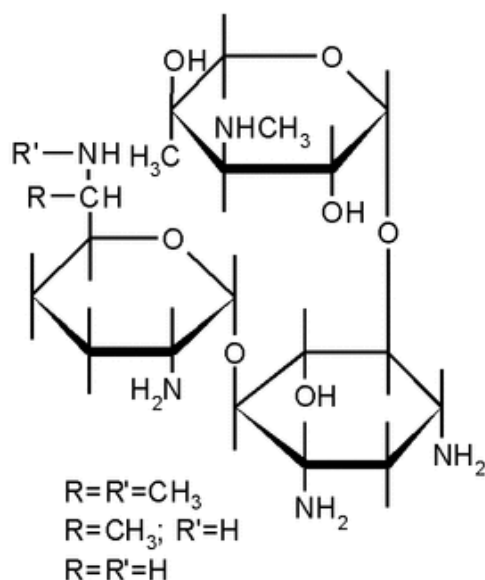


Рисунок 1.6.1.1 – Химическая структура гентамицинов

### 1.5.2 Линкомицин

Линкомицин – антибиотик группы линкозамидов. Брутто-формула:  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ , химическая формула представлена на рисунке 1.6.2.1. Молекулярная масса: 406 г/моль [146].

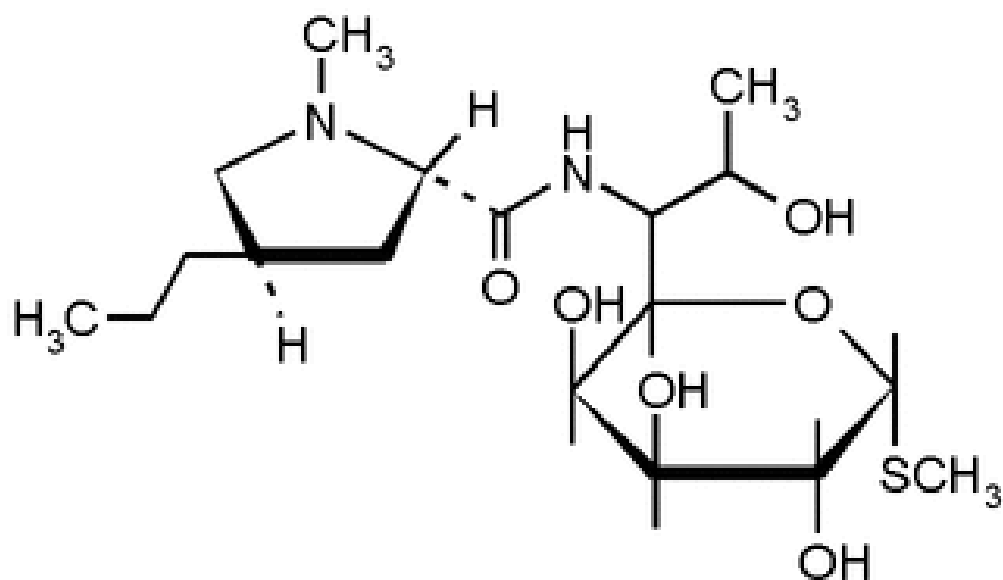


Рисунок 1.6.2.1 – Химическая структура линкомицина

### 1.5.3 Цефотаксим

Цефотаксим – полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения, широкого спектра действия. Брутто-формула:  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ , химическая формула представлена на рисунке 1.6.3.1. Молекулярная масса: 455 г/моль [147].

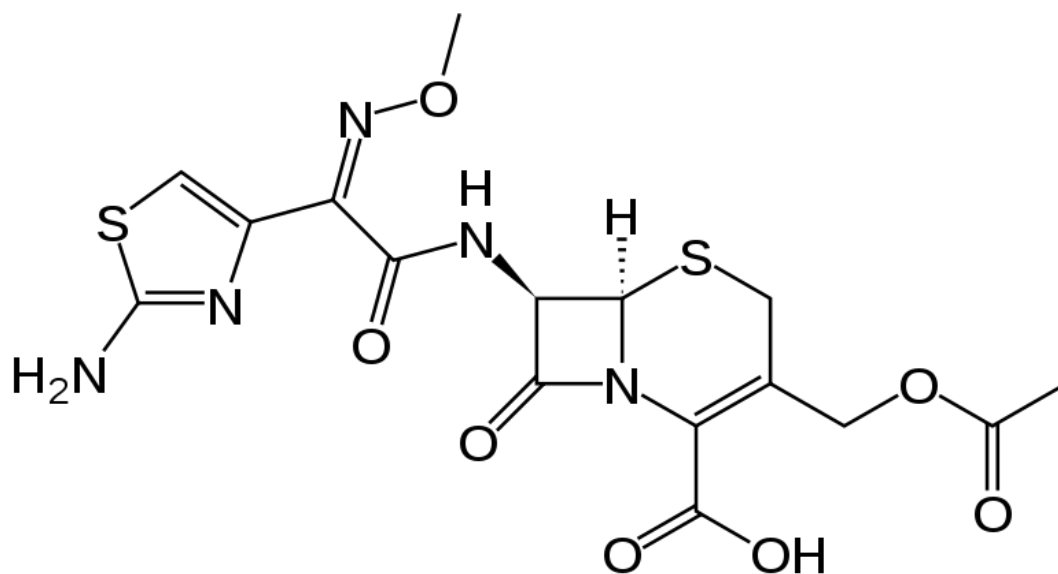


Рисунок 1.6.3.1 – Химическая структура цефотаксима

## 1.6 Выводы по 1 главе

Таким образом, в современном мире ведутся активные исследования по разработке новых материалов для производства медицинских изделий.

Материалы, в настоящее время используемые для производства имплантатов, имеют как свои достоинства и так недостатки. Перспективным подходом в данном направлении можно считать разработку новых сплавов на основе титана – ниобия, легированных танталом. Это позволит создать материал с эффектом сверхэластичности, способствующим удобной установки медицинских изделий в организме, с высокими механическими характеристиками, низким модулем упругости, в наибольшей степени по сравнению с существующими материалами соответствующим модулю упругости тканей человеческого организма, коррозионной стойкостью и биосовместимостью. На основе анализа имеющихся данных в качестве конкретных составов были выбраны сплавы Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta, Ti-25Nb-5Ta (ат. %).

Помимо разработок в области металлических изделий активно исследования ведут в направлении создания новой функциональной композиционной поверхности – антипролиферативного и антитромботического действия. Помимо этого, такие композиты могут применяться в будущем и как самостоятельные системы адресной доставки лекарств. Наиболее эффективными для закрепления лекарственных средств себя показывают биоразлагаемые полимерны и покрытия на их основе. Важным параметром для внедрения лекарственных препаратов в полимерную матрицу является выбор самих биосовместимого полимера и лекарственного средства. Наибольшим потенциалом для разработки на данный момент могут считаться композиты на базе поли-D,L-лактид с молекулярной массой 180 кДа, содержащего частицы антибиотиков (линкомицина, цефотаксима или гентамицина)



## 1.7 Цели и задачи работы

Исходя из проведенного в главе 1 анализа литературных данных, были поставлены следующие цель и задачи диссертационной работы.

**Целью работы** является разработка состава и технологии получения нового композиционного материала в виде основы из проволоки сплавов системы Ti-Nb-Ta с композиционным биodeградируемым покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) с улучшенной биомеханической и биохимической совместимостью и возможностью адресной доставки лекарственных средств.

### **Задачи работы:**

1. Разработка материала основы – новых сплавов системы Ti-Nb-Ta, обладающих высоким комплексом механических характеристик и биомеханической совместимостью, превосходящей применяемые в настоящее время материалы.
2. Разработка технологии получения из сплавов Ti-Nb-Ta пластин толщиной 1 мм и проволоки диаметром 280 мкм, которые могут использоваться для создания имплантатов.
3. Разработка композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), который может служить средством адресной доставки лекарственных препаратов, а также технологии его получения.
4. Разработка технологии получения композиционного материала «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-Nb-Ta с композиционным покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков», который является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств, биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Получение проволоки из сплавов системы Ti-Nb-Ta

Для получения проволоки из сплавов выбранных составов было отработана технологи изготовления, включающая в себя выплавку слитков, прокатку, ротационную ковку, волочение, промежуточные и финальные ТО.

#### 2.1.1 Выплавка слитков сплавов

В качестве шихтовых материалов использовались йодидный титан, ниобий марки Nb-1 и тантал марки ТВЧ.

Плавка шихты массой 30г проводилась в электродуговой вакуумной печи с нерасходуемым вольфрамовым электродом L200DI фирмы Leybold-Heraeus (Германия). Печь представлена на рисунке 2.1.1.1. Навески помещались в медный водоохлаждаемый кристаллизатор, после чего рабочая камера герметично закрывалась и вакуумировалась до давления  $1 \cdot 10^{-2}$  мм. рт. ст. После этого в камеру напускался аргон до давления 0,4 атм. Метод плавки в электродуговой печи был выбран в связи с высокой температурой плавления Ta ( $2997^{\circ}\text{C}$ ), что является недостижимой температурой в обычных индукционных печах. После 7-кратного переплава исходных навесок массой по 30г, они сплавлялись в единый слиток для дальнейшего получения проволоки.

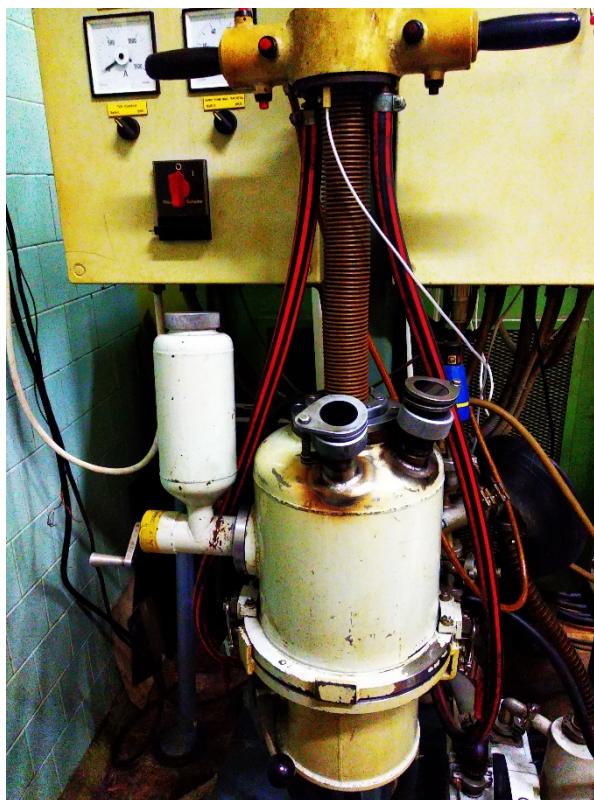


Рисунок 2.1.1.1 – Электродуговая печь L200DI фирмы Leybold-Heraeus (Германия)

### 2.1.2 Термическая обработка слитков и прутков

Для гомогенизирующего отжига слитков, промежуточного и последовательного отжига проволоки использовалась вакуумная печь ЭСКВЭ-1,7.2,5/21 ШМ13, представленная на рисунке 2.1.2.1.



Рисунок 2.1.2.1 – Вакуумная печь ЭСКВЭ-1,7.2,5/21 ШМ13 фирмы «Термотехник-МЛ» (Россия)

Промежуточный отжиг прутков осуществлялся в проходной трубчатой электропечи ПТС-2000-40-1200 фирмы ООО "Лори-Термо" (г. Подольск, Россия), представленной на рисунке 2.1.2.3.



Рисунок 2.1.2.3 – Электропечь ПТС-2000-40-1200 фирмы "Лори-Термо" (Россия)

### 2.1.3 Прокатка слитков

Первичную деформацию литых заготовок толщиной 10-12 мм проводили методом теплой прокатки при предварительном подогреве до температуры 600°C на двухвалковом стане ДУО-300, показанном на рисунке 2.1.3.1, с частными абсолютными обжатиями за проход: 1,5 мм до толщины заготовки 4,0 мм, затем 1,0 мм до толщины заготовки 2,0 мм, далее 0,5 мм до конечной толщины заготовки – 1-1,2 мм. Нагрев заготовок перед деформацией осуществляли в муфельной печи KYLS 20.18.40/10 фирмы HANS BEIMLER, представленной на рисунке 2.1.3.2, в течение 20-25 минут перед первой прокаткой и в течении 5 мин при промежуточных отжигах.



Рисунок 2.1.3.1 – Прокатный стан ДУО-300





Рисунок 2.1.3.2 – Печь KYLS 20.18.40/10 фирмы Hans Weimler (Германия)

#### **2.1.4 Ротационная ковка проката**

Для получения из проката прутка диаметром 2 мм проводилась ротационная ковка последовательно на радиальных ковочных машинах В2129.02, В2127.01, В2123.01 (Прессмаш, Таганрог, Россия) с последовательной сменой бойков диаметрами: 13; 12; 11; 10; 9; 8; 7,2; 6,5; 5,8; 5; 4,7; 4,25; 3,8; 3,4; 3; 2,7; 2,45; 2,2; 2,0 мм. Машина В2129.2 представлена на рисунке 2.1.4.1. Подогрев заготовок на воздухе непосредственно перед деформацией осуществлялся в печи ПТС-2000-40-1200 до 500°С.

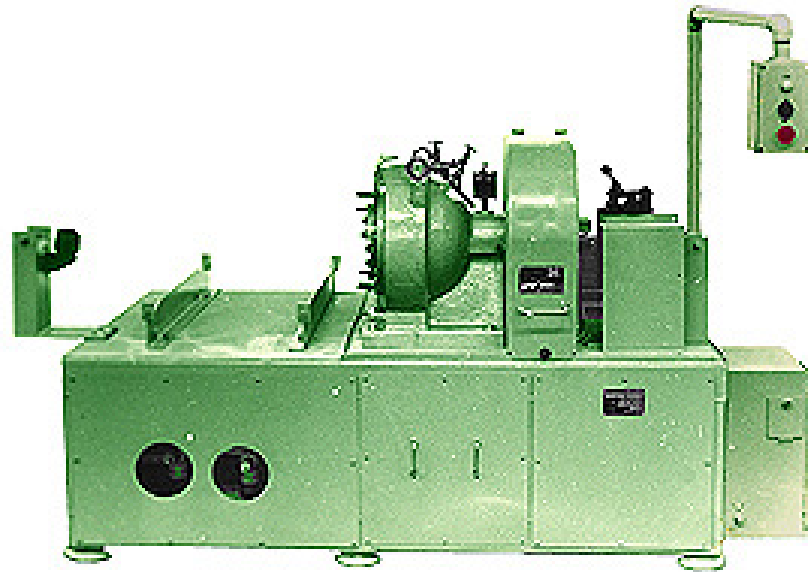


Рисунок 2.1.4.1 – Радиальная ковочная машина B2129.02 производства завода «Прессмаш» (Россия)

### 2.1.5 Волочение проволоки

С диаметра проволоки 2 мм до диаметра 0,4 мм волочение производилось на машине C7328/ZF фирмы «The Northwest Machibe Co.Ltd» (Xian, Shaanxi, China), показанной на рисунке 2.1.5.1. Волочение проходило на воздухе при подогреве фильеры до 150 °С. В качестве смазки использовался аквадаг. Скорость волочения составляла 2-6 м/мин. Шаг диаметра фильер был 0,1 мм. При волочении применяли подогрев проволоки от 300 до 500°С или отжиг в вакууме при 600°С в течении 30 мин. С диаметра проволоки 0,4 мм до диаметра 0,28 мм волочение производилось на машине UDZGW 100/8 (Германия). Скорость волочения 0,7 м/мин. С диаметра 0,4 мм до 0,28 мм шаг фильер составлял 0,02 мм. Волочение проходило на воздухе. В качестве смазки использовался аквадаг. При волочении применяли подогрев проволоки от 80-100°С.



Рисунок 2.1.5.1 – Волочильный стан C7328/ZF фирмы «The Northwest Machibe Co.Ltd» (Китай)

Закалка проволоки проводилась в муфельной печи фирмы «Термокерамика» с управляющим блоком «Термолюкс-010». Фотография печи представлена на рисунке 2.1.5.2.

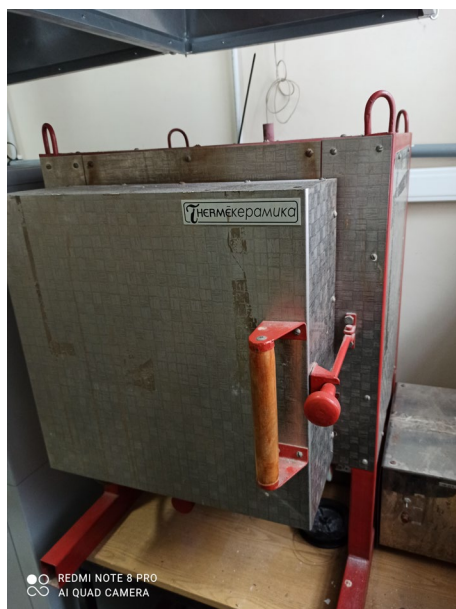


Рисунок 2.1.5.2 – Закалочная печь фирмы «Термокерамика» (Россия)



## **2.2 Получение модельных полимерных покрытий без лекарственных средств**

В качестве исходных материалов для изготовления покрытия использовали следующие реактивы: поли-D,L-лактид (180 кДа, ООО «МЕДИН-Н, Россия), хлороформ (ОСЧ, поставщик ООО «Компонент-Реактив», Россия).

Для создания покрытий готовились навески полимеров массой 1, 3 и 5 г ( $\pm 0,001$  г). Хлороформ объемом 100 мл помещался в колбу объемом 200 мл и нагревался до 80°C на магнитной мешалке. Далее полученные навески полимеров растворялись до гомогенного состояния в хлороформе при 80°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании с помощью электронной верхнеприводной мешалки. По окончании растворения полимера объем раствора доводился хлороформом до 100 мл. Полученный раствор выдерживался 5 мин при 80°C и разливался по стеклянным поддонам. Сушка осуществлялась в течение 2-х суток на воздухе под вытяжкой при комнатной температуре 22°C. По окончании сушки полученные пленки снимались и нарезались на образцы для дальнейших испытаний.

## **2.3 Получение модельных полимерных покрытий с лекарственными средствами**

Растворы полилактида готовили на основе особо чистого хлороформа объемом 100 миллилитров, который наливали в колбу объемом 300 миллилитров и нагревали до 50°C на магнитной мешалке. После нагрева в колбу помещался полимер (полилактид 180кДа) навеской массы 3 грамма ( $\pm 0,001$  г). Для достижения гомогенного состояния раствор полимера в течении 1 часа перемешивается на электронной верхнеприводной мешалке при температуре 50°C. Затем полученному гомогенному раствору давали остыть до 30-35°C и вводили в него лекарственное средство (гентамицин, цефотаксим или линкомицин) в

количестве 1, 3, 5, 8% от массы полимера (в раствор с 3000 мг полимера добавляется 30,303 мг – 1%, 92,784 мг – 3%, 157,895 мг – 5% или 260,870 мг - 8% лекарства). Измельчение лекарства в растворе и достижение гомогенности осуществляется с помощью диспергатора при скорости 5000 об/мин в течении 10 минут.

#### **2.4 Технология получения композиционного материала**

Перед нанесением биodeградируемого полимерного поверхностного слоя из полилактида проводилась термическая обработка проволоки из сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta для фиксации формы и стабилизации свойств. Затем поверхность обезжиривали ацетоном и сушили при температуре 60°C в течение 2-х часов.

Обезжиренный проволоку окунается в охлажденный (+5°C) раствор полилактида с лекарственным средством и выдерживается в течение 5 минут. Затем проводится извлечение проволоки из раствора и сушка при температуре 37°C в течение 24 часов.

#### **2.5 Исследование структуры слитков, пластин и проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta**

Исследования сплавов проводились с помощью световой оптической микроскопии, исследования микротвердости, рентгеноструктурных исследований, сканирующей электронной микроскопии, оже-спектроскопии, статических механических испытаний, биологических исследований *in vitro* и *in vivo*.

### 2.5.1 Исследование микроструктуры с помощью светового микроскопа

Подготовку образцов для металлографического исследования проводили путем последовательного шлифования после запрессовки на алмазном диске Piatto с зернистостью P120 в течении 3-5 мин, P220 в течении 8-10 мин, P600 в течении 10-15 мин, на алмазном диске тонкого шлифования Aka-Allegran-3 с суспензией DiaMaxx Poly с размерами алмазных частиц 6 мкм, на бархате Akasel NAPAL с суспензией DiaMaxx Poly с размерами алмазных частиц 3 и 1 мкм. Для полировки использовалась полировальная машина Phoenix 400 фирмы Buehler (США), показанная на рисунок 2.5.1.1.



Рисунок 2.5.1.1 – Полировальная машина Phoenix 4000 фирмы Buehler (США)

Микроструктуру выявляли травлением в растворе плавиковой и азотной кислот с дистиллированной водой в соотношении  $\text{HF}:2\text{H}_2\text{SO}_4:7\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{HF}:2\text{HNO}_3:7\text{H}_2\text{O}$ . Шлифы протирали раствором в течении 20-30 с, промывали водой и этиловым спиртом. Исследования проводили с помощью светового микроскопа Neophot 2 производства Carl Zeiss Jena, представленном на рисунке

2.5.1.2, позволяющего проводить наблюдения методом светлого и темного поля, а также в поляризованном свете. Микроскоп оснащён двухкоординатным предметным столиком с возможностью поворота образцов вокруг своей оси от 0° до 360°; в стабилизированном источнике света используется галогенная лампа 12В – 100Вт; специализированной цифровой видео камерой AmScore MU1403 высокого разрешения (14 мегапикселей); лицензионным программным обеспечением AmScore для получения изображений. Комплект объективов позволяет получать увеличения кратностью от 10 до 2000.



Рисунок 2.5.1.2 – Световой микроскоп Neophot 2 фирмы Carl Zeiss Jena (Германия)

## 2.5.2 Исследование микротвердости

Для исследования микротвердости использовался метод Виккерса. Нагрузка составляла 300г, выдержка 15 сек. Использовался микротвердомер 401/402-MVD фирмы Instron Wolpert Wilson Instruments, представленный на рисунке 2.5.2.1.



Рисунок 2.5.2.1 – Микротвердомер 401/402-MVD фирмы Instron Wolpert  
Wilson Instruments

### 2.5.3 Рентгеноструктурные исследования

Перед исследованием поверхность образцов очищали наждачной бумагой с последующей отмывкой в ацетоне и дистиллированной воде. Рентгеновские дифрактограммы получены на приборе ARL X'TRA, представленном на рисунке 2.5.3.1, в излучении  $\text{CuK}_\alpha$  в геометрии параллельного пучка. Прибор был откалиброван по стандартному образцу NIST SRM-1976a, погрешность положения рефлексов не превышала  $0,01^\circ 2\theta$ . Параметр кристаллической решетки уточняли экстраполяцией на  $\theta=90^\circ$  по методу Нельсона-Райли в программе «Origin-2017», величину микродеформации кристаллической решетки основной фазы определяли по методу Вильямсона-Холла в программе «HighScore Plus» (PanAnalytical). Количественное содержание кристаллических фаз оценивали по методу корундовых чисел.



Рисунок 2.5.3.1 – Рентгеновский дифрактометр ARL X'TRA фирмы Thermo Fisher Scientific

#### **2.5.4 Исследования структуры с помощью сканирующего электронного микроскопа**

Исследование микроструктуры проводили на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-IT500 с приставкой энергодисперсионного микроанализа INCA ENERGY, показанном на рисунке 2.5.4.1. Для исследования в растровом режиме морфологии частиц образцы наклеивались на медную подложку при помощи проводящего углеродного клея и напыляли на них слой платины или золота с помощью напылительной установки Univex300 фирмы Leybold (Германия) и Fine Coat фирмы JEOL (Япония)



Рисунок 2.5.4.1 – Сканирующий электронный микроскоп JSM-IT500 фирмы JEOL (Япония)

### 2.5.5 Исследование структуры с помощью ОЖЕ-спектроскопии

Оже-спектроскопия проводилась на установке JAMP-9500F, представленной на рисунке 2.5.5.1. JAMP-9500F - ОЖЕ-микроанализатор или ОЖЕ-микронзонд (JAMP - JEOL Auger Micro Probe) для исследования поверхности производства компании JEOL (Япония). Оже-микронзонд JAMP-9500F сочетает в себе свойства высокоточного Оже-анализатора с энергетическим разрешением ( $\Delta E/E=0.05\%$ ) и хорошего растрового электронного микроскопа с разрешением во вторичных электронах не хуже 3 нм на 24-миллиметровом рабочем отрезке.



Рисунок 2.5.5.1 – Оже-микроанализатор JAMP-9500F фирмы JEOL (Япония)

### 2.5.6 Исследование механических свойств при статических испытаниях

Статические и динамические механические испытания проводились на универсальной испытательной машине INSTRON 3382 со скоростью растяжения 1 мм/мин, представленной на рисунке 2.5.6.1. Обработка результатов испытаний при определении характеристик механических свойств проводились в соответствии с ГОСТ 1497-84 с помощью программного обеспечения INSTRON Bluehill 2.0.



Рисунок 2.5.6.1 – Испытательная механическая машина Instron 3382 фирмы Instron (США)

### **2.5.7 Исследование биологической совместимости при испытаниях *in vitro***

В работе используются клетки нейробластомы SH-SY5Y, культивируемые в среде DMEM (Gibco) с добавлением 10% бычьей сыворотки (FBS, Gibco) и 15 мкг/мл гентамицина. Для поддержания линии клетки высеивают на культуральные матрасы 600-800 тыс.клеток/25см<sup>2</sup> дважды в неделю. Клетки снимают с помощью TripleExpress и перед посевом клетки отмывают центрифугированием. Для подсчета клеток используют камеру Горяева. Для эксперимента образцы помещают в культуральные планшеты (каждую в индивидуальную лунку) и высеивают клетки из расчета 20000 к-к/см<sup>2</sup> в 100 мкл культуральной среды. Суспензию равномерно распределяют по поверхности пластины и помещают в CO<sub>2</sub>-инкубатор (95% воздуха, 5% CO<sub>2</sub>, влажность 100%) для прикрепления клеток. Через 30 мин неприкрепленные клетки смывают, а объем культуральной среды увеличивают таким образом, чтобы столб культуральной



среды возвышался над образцом с клетками на 2 мм. Культуру оставляют в CO<sub>2</sub>-инкубаторе на 72 часа.

Клетки прокрашивают флуоресцентными красителями Hoechst 33342 (Ное, 5 мкМ), Propidium Iodide (PI, 3 мкМ), MitoTracker Deep Red FM (MTDR, 0,3 нМ) 20 мин в среде Хенкса с добавлением 20 мМ HEPES, pH = 7,36, затем отмывают 10 мин в среде Хенкса без красителей и помещают культурой клеток вниз в измерительную ячейку, дно которой – круглое покровное стекло диаметром 25 мм и толщиной 0,17 мм. Далее ячейку устанавливают на предметный столик микроскопа. Исследования проводят с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа Leica DMI6000 B (Leica Microsystems GmbH, Германия) с использованием объектива Leica HCX PL APO 63x/1.40-0.60na OIL, представленного на рисунке 2.5.7.1. Используют следующие наборы светофильтров: для Ное – возбуждение BP 420/30, дихроичное зеркало 436, фильтр эмиссии BP 457/22, для PI – возбуждение BP 560/40, дихроичное зеркало 595, фильтр эмиссии BP 645/75; MTDR – возбуждение BP 620/60, дихроичное зеркало 660, фильтр эмиссии BP 700/75. Регистрацию флуоресценции проводят с помощью камеры Hamamatsu C9100-02. В каждом образце случайно выбирают не менее чем 3 области. Выбор происходит случайно, но не ближе 1 мм к краю образца. Итого для трех образцов одинакового состава получают 9 стеков изображений. Для каждой из них получают Z-stack из 4-12 изображений с интервалом  $1 \pm 0,5$  мкМ по оси Z для того чтобы все объекты на том или ином кадре серии были в фокусе. Каждое изображение имеет размер 1000×1000 пикселей, что соответствует квадратному полю зрения со стороной 183,82 мкм. Полученный стек складывают в режиме «максимальной проекции».

Подсчет прокрашенных ядер производят в программе ImageJ с помощью плагина Cell Counter. Оценивают количество клеток на площади в 1 мм<sup>2</sup> (по количеству ядер, окрашенных Hoechst 33342, который проникает через плазматическую мембрану и связывается с ДНК в ядре), процент клеток, находящихся в

состоянии деления (митотический индекс, МІ, определяется по наличию видимых хромосом), количество мертвых клеток (по флуоресценции Propidium Iodide, который не проникает в жизнеспособные клетки, но окрашивает ДНК в ядрах мертвых клеток и клеток с нарушенной проницаемостью плазмалеммы). При этом подсчитывают суммарное количество клеток в трех полях зрения. Для количественного анализа данных и построения графиков используют MS Excel 2007 и Origin 8.5 или аналогичное ПО.



Рисунок 2.5.7.1 – Инвертированный флуоресцентный микроскоп DMI6000 B фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия)

### **2.5.8 Исследование биологической совместимости при испытаниях *in vivo***

Исследование проводилось на 132 белых аутбредных, беспородных мышах JCR. Количество животных 9 в группе, возраст животных 2-3 месяца, что соответствует массе 20-25 гр.

Операция проводилась под общей анестезией: Золетил 8 мг/кг (действующие вещества — золазепам гидрохлорид, тилетамид гидрохлорид в равных пропорциях) и Ксила 0,42 мл/кг (действующее вещество — ксилазина гидрохлорид 2 % раствор) внутривентрально. Перед имплантацией шерсть в операционной области удалялась при помощи крема Veet, кожа обрабатывалась антисептиком.

Антибиотикотерапия: непосредственно перед операцией всем животным вводили 0,4 мг цефтриаксона внутривенно, после операции – 0,8 мг цефтриаксона внутривенно.

Производился разрез кожи и фасции бедра по наружной поверхности. Раздвигались мышечные волокна, и глубоко в рану помещались экспериментальные образцы, после чего рана ушивалась и обрабатывалась антисептиком. Этапы операции представлены на рисунке 2.5.8.1.

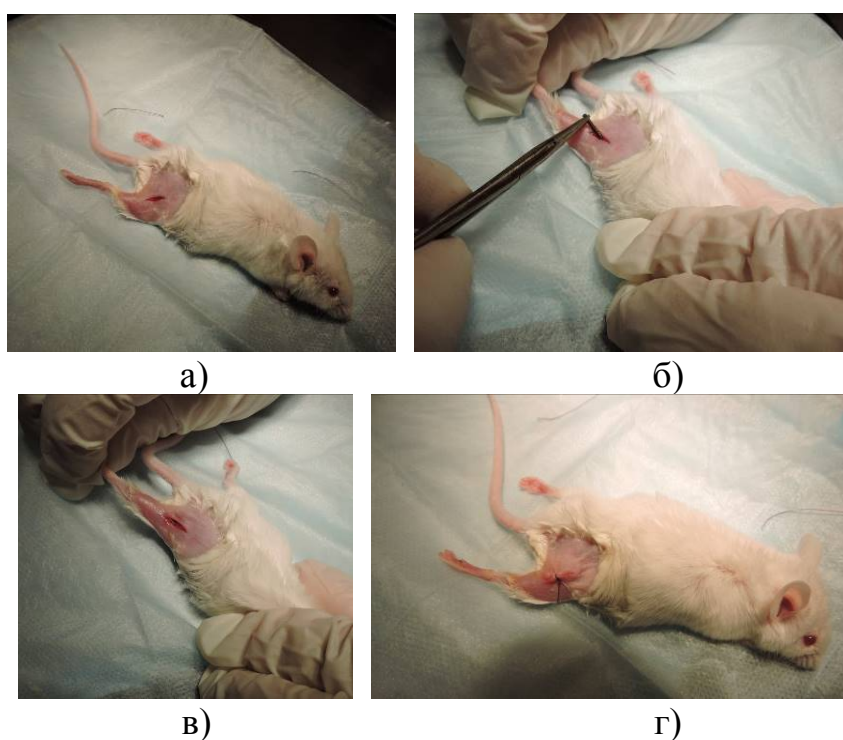


Рисунок 2.5.8.1 – Этапы имплантации

Для проведения гистологического исследования осуществлялась эвтаназия путем введения летальной дозы анестетика Золетил — 200 мг/кг массы тела.

Оперированная конечность с имплантатом, почки и печень отправлялись на гистологическое исследование.

Гистологическое исследование тканей проводилось в трех временных точках: на 1, 4, 12 неделе после операции, что соответствует ранней, средней и поздней фазам после имплантации. На точку наблюдения приходилось 3 мыши.

Материал, подлежащий исследованию (конечность, почки, печень), фиксировали в 10% нейтральном (забуференном) формалине в течение 10 – 24 часов. После вырезки фрагменты ткани обрабатывались в гистопроцессоре Leica TP1020, представленном на рисунке рисунок 2.5.8.2, по стандартному протоколу, после чего производилась заливка в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3 – 5 мкм получали при помощи микротом Leica RM2245, показанном на рисунке 2.5.8.3, изготовленные гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином в гистостейнере Leica Autosteiner XL, представленном на рисунке 2.5.8.4.



Рисунок 2.5.8.2 – Гистопроцессор TP1020 фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия)



Рисунок 2.5.8.3 – Микротом RM2245 фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия)



Рисунок 2.5.8.4 – Гистостейнер Autostainer XL фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия)

Изучение готовых гистологических препаратов и микрофотосъемку производили при помощи микроскопа Leica DM1000 и цифровой фотокамеры Leica ICC50E, показанных на рисунке рисунок 2.5.8.5.



Рисунок 2.5.8.5 – Микроскопа DM1000 фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия)

## **2.6 Исследование модельных полимерных покрытий**

### **2.6.1 Исследование биodeградации в модельных растворах**

Изучение биodeградации полимерных покрытий проводили по методике согласно ГОСТ Р ИСО 13781-2011. Для изучения были подготовлены образцы размером 20x20 мм<sup>2</sup>, которые высушивались в эксикаторе до достижения по-

стоянной массы при комнатной температуре. Далее образцы взвешивались на аналитических весах с точностью 0,01% и помещались в инертную пластиковую емкость с буферным раствором объемом 60 мл.

Буферный раствор готовился смешением раствора 1/15 моль/л  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , приготовленный путем растворения 9,078 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  в 1 л воды, и раствора 1/15 моль/л  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , приготовленный путем растворения 11,876 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 1 л воды, в объемных долях 18,2% и 81,8%. Показатель кислотности буферного раствора составлял  $7,4 \pm 0,2$ . Уровень pH буферного раствора измерялся по меньшей мере в двух разных емкостях в каждый период исследования. Если по меньшей мере в одной емкости показатель кислотности сдвигался за установленные пределы, уровень pH во всех емкостях измерялся и приводился к pH  $7,4 \pm 0,2$ , используя раствор с  $(\text{NaOH})=0,1$  моль/л.

Образцы выдерживались в термостате при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 1; 3; 7; 14; 21; 28; 60; 90 и 182 дней по 3 образца на каждый промежуток. По истечении срока образцы извлекались из раствора, высушивались под вакуумом при комнатной температуре и взвешивались на весах, далее промывались в деионизированной воде три раза, используя фильтр для удерживания возможных частей образца. Далее высушивали деградированный исследуемый образец и фильтр под вакуумом при комнатной температуре до достижения постоянной массы и определяли общую массу исследуемого образца и фильтра.

### **2.6.2 Исследование структуры модельных полимерных покрытий**

Структурные исследования полимерных пленок проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа. Для исследования в растровом режиме морфологии образцы наклеивались на медную подложку при помощи проводящего углеродного клея. Перед изучением на поверхность образцов методом ионно-плазменного распыления наносили тонкую сплошную пленку Au

(толщина 10-20 нм), которая, с одной стороны, имеет хорошую электрическую проводимость и обеспечивает стекание наводимого электростатического заряда, с другой - высокий коэффициент вторичной эмиссии существенно повышает яркость и контраст СЭМ- изображения.

### **2.6.3 Исследование статических механических свойств модельных полимерных покрытий с и без лекарственных средств**

Статические механические испытания проводились на универсальной испытательной машине INSTRON 3382 со скоростью растяжения 1 мм/мин. Обработка результатов испытаний при определении характеристик механических свойств проводились в соответствии с ГОСТ 1497-84 с помощью программного обеспечения INSTRON Bluehill 2.0.

### **2.6.4 Исследование выхода лекарственных средств из модельных полимерных покрытий в буферные растворы**

Максимальная концентрация в растворе для изготовления пленок составляла для цефотаксима 0,088 моль/л, линкомицина 0,099 моль/л, гентамицина 0,084 моль/л. Для получения одного фильтра (пленки), использовалась чашечка Петри (диаметр 35мм) в которую наливались 4 мл раствора для изготовления пленок. То есть в одном фильтре (пленке) содержалось не более 352 мкмоль цефотаксима, 396 мкмоль линкомицина, 336 мкмоль гентамицина.

При экстракции 5% процентов вещества, находящегося в фильтре 10 мл растворителя, концентрация вещества в растворе достигала для цефотаксима 0,00176 моль/л, линкомицина 0,00198 моль/л, гентамицина 0,00168 моль/л. При экстракции 100% процентов вещества, находящегося в фильтре 10 мл растворителя концентрация вещества в растворе достигала для цефотаксима 0,0352 моль/л, линкомицина 0,0396 моль/л, гентамицина 0,0336 моль/л. Таким обра-

зом, вероятные измеряемые концентрации антибиотиков были не более 40 мМ, а в 100 раз меньше не более 0,4 мкМ. Наиболее оптимальными для исследуемых концентраций были спектральные методы исследований.

Все изучаемые соединения являлись органическими, имели достаточно сложную структуру и поглощали электромагнитное излучение в ультрафиолетовой области спектра. В связи с этим для исследования зависимости концентрации антибиотиков в растворе от времени использовалась дифференциальная спектроскопия с помощью спектрофотометра Cary-100 фирмы Varian, представленного на рисунке 2.6.4.4.



Рисунок 2.6.4.4 – Спектрофотометр Cary-100 фирмы Varian (США)

Суть метода заключалась в изучении спектральных свойств двух и более растворов, отличающихся по какому-либо одному признаку. В нашем случае 1). Полимер+лекарство+вода; 2). Полимер+вода; 3) Вода. Каждая группа являлась парой для следующей, так как отличается от нее на один компонент. Для этого необходимо было знать коэффициенты молярного поглощения антибиотиков при конкретных длинах волн, что позволяло оценивать концентрации антибиотиков в растворе. На следующем этапе данные коэффициенты были определены. Для этого были исследованы спектры антибиотиков в различных концентрациях, отправной точкой для служили ранее посчитанные концентрации, од-



нако хотелось иметь более высокую чувствительность и более низкий порог детекции.

Для растворов поглощающих веществ в непоглощающих свет растворителях показатель поглощения может быть записан как:  $K_{\lambda} = X_{\lambda} \times C$ , где  $X_{\lambda}$  - коэффициент, характеризующий взаимодействие молекулы поглощающего растворенного вещества с излучением (светом) с длиной волны  $\lambda$  (приведен на 1 см оптического пути),  $C$  – концентрация растворённого вещества в размерности моль/л.

При определении концентрации используют следующую формулу.  $C = K_{\lambda} / X_{\lambda}$  Согласно закону Бера  $X_{\lambda}$  не зависит от  $C$ , то есть на способность молекулы поглощать свет не влияют другие окружающие её молекулы этого же вещества в растворе, в нашем случае воды и полилактида.

Таблица 2.6.4.1 – 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 2.6.4.2 – 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±52,1 л/моль. То есть погрешность определения концентрации с помощью полученного коэффициента не более 2,5 %.

Таблица 2.6.4.3 – 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 0,00002-0,0001 в среднем равен 8278,8±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 2.6.4.4 – 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 2.6.4.5 – 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 %.

Исследуемые образцы полимерной пленки представлена в таблице 2.6.4.6.

Таблица 2.6.4.6 – Исследуемые образцы

№	Наименование	Количество полимера		Лекарство	Количество лекарства	
		%	мг		%	мг
1	Полилактид	99	3000	Гентамицин	1	30,303
2	Полилактид	97	3000	Гентамицин	3	92,784
3	Полилактид	95	3000	Гентамицин	5	157,895
4	Полилактид	92	3000	Гентамицин	8	260,870
5	Полилактид	99	3000	Цефотаксим	1	30,303
6	Полилактид	97	3000	Цефотаксим	3	92,784
7	Полилактид	95	3000	Цефотаксим	5	157,895
8	Полилактид	92	3000	Цефотаксим	8	260,870
9	Полилактид	99	3000	Линкомицин	1	30,303
10	Полилактид	97	3000	Линкомицин	3	92,784
11	Полилактид	95	3000	Линкомицин	5	157,895
12	Полилактид	92	3000	Линкомицин	8	260,870

На основе спектрограмм, полученных на оборудовании при изучении растворов, омывавших фильтры, были построены диаграммы, на которых показана динамика выхода антибиотика из фильтров при разных временных экспозициях.

## **2.7 Исследование структуры и свойств композиционного материала**

Полученные композиционные материалы испытывались аналогично чистой проволоки без покрытия и модельным полимерным покрытиям. Были проведены исследования механических свойств композиционных материалов, морфологии поверхности и фрактографии, биологической совместимости *in vivo*.

### ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЛАВОВ Тi-(15-25)Nb-5Ta

#### 3.1 Исследование сплавов Тi-(15-25)Nb-5Ta после выплавки

##### 3.1.1 Микроструктура слитков после выплавки и гомогенизирующих ОТЖИГОВ

Микрофотографии структуры слитков сплавов Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta, Ti-25Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов при 800, 900 и 950°C представлена на рисунках 3.1.1.1 – 3.1.1.3 (а- г).

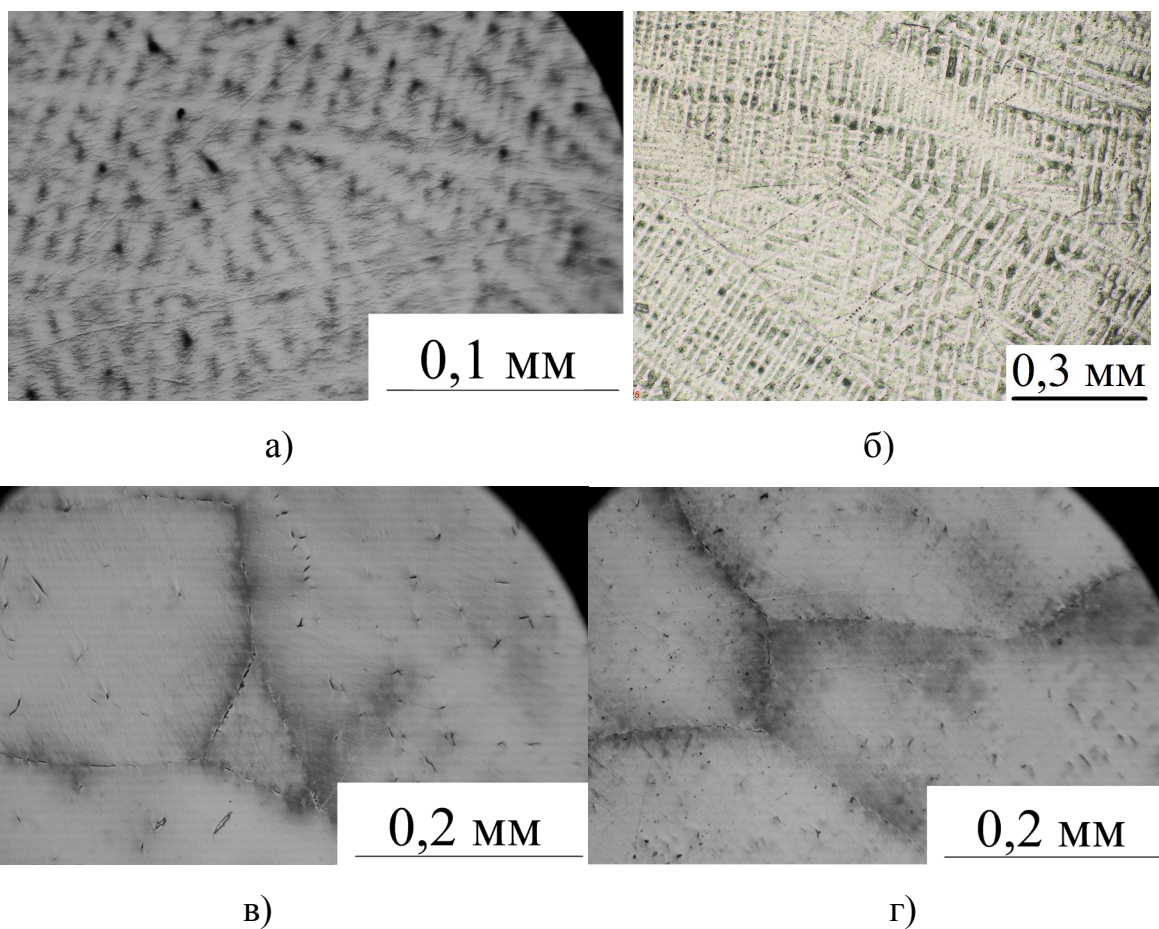
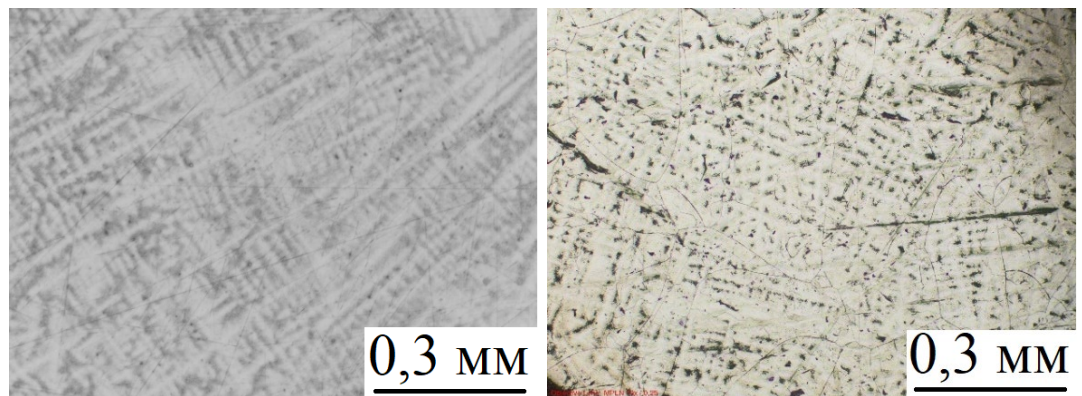
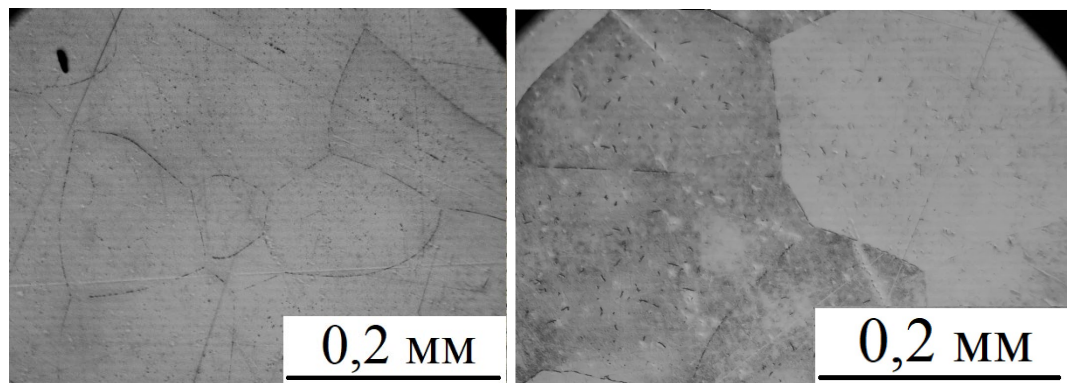


Рисунок 3.1.1.1 – Микроструктура слитков сплавов Ti-15Nb-5Ta после выплавки (а), отжига при 800°C в течении 12 ч (б), отжига при 900°C в течении 12 ч (в), отжига при 950°C в течении 12 ч (г)



а)

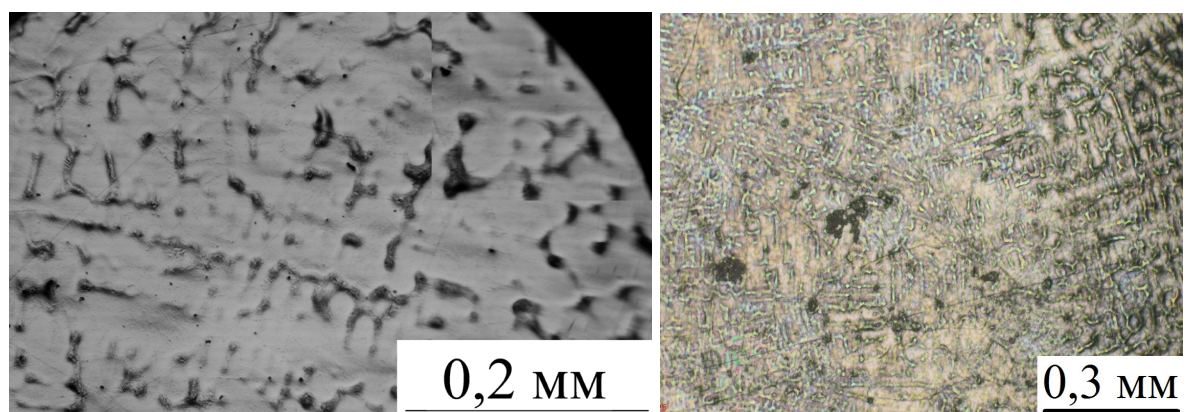
б)



в)

г)

Рисунок 3.1.1.2 – Микроструктура слитков сплавов Ti-20Nb-5Ta после выплавки (а), отжига при 800°C в течении 12 ч (б), отжига при 900°C в течении 12 ч (в), отжига при 950°C в течении 12 ч (г)



а)

б)

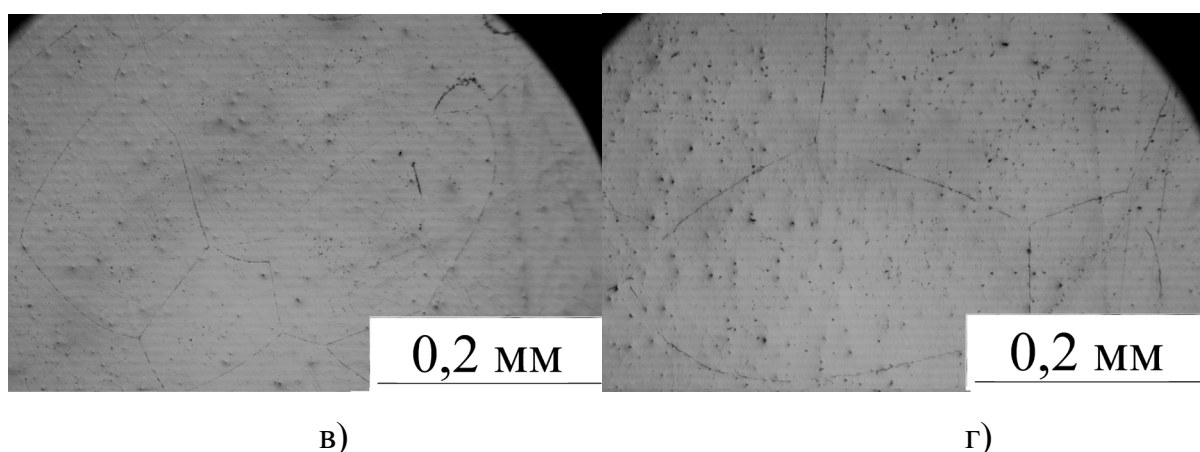


Рисунок 3.1.1.3 – Микроструктура слитков сплавов Ti-25Nb-5Ta после выплавки (а), отжига при 800°С в течении 12 ч (б), отжига при 900°С в течении 12 ч (в), отжига при 950°С в течении 12 ч (г)

Как видно из рисунков 3.1.1.1-3.1.1.3(а-г), после выплавки слитки сплавов имеют дендритную структуру, т.е. присутствует неоднородность химического состава (ликвация). После гомогенизирующего отжига при 800°С дендритная структура частично сохраняется, но начинается происходить рекристаллизация сплавов. После отжига при 900°С дендритная структура полностью разрушается, появляются равноосные, полностью рекристаллизованные зерна с размерами ~0,1-0,2 мм. При дальнейшем увеличении температуры гомогенизирующего отжига рост зерен продолжился до ~0,5 мм, что в дальнейшем может негативно сказаться на возможность пластической деформации. Поэтому в качестве гомогенизирующего отжига было решено использовать отжиг при 900°С в течении 12 ч.

Количество переплавов и параметры гомогенизирующего отжига кроме световой микроскопии, также определяли, используя оже-спектроскопию. После выплавки или отжига с помощью оже-спектроскопии исследовали распределении элементов по сечению полученного слитка. По результатам микроструктурного и элементного анализа определяли необходимость дополнительного переплава или повышение температуры отжига. На рисунке 3.1.1.4 представлен



пример элементного анализа с помощью оже-спектрометрии слитка сплава Ti-20Nb-5Ta после 7-и кратного переплава.

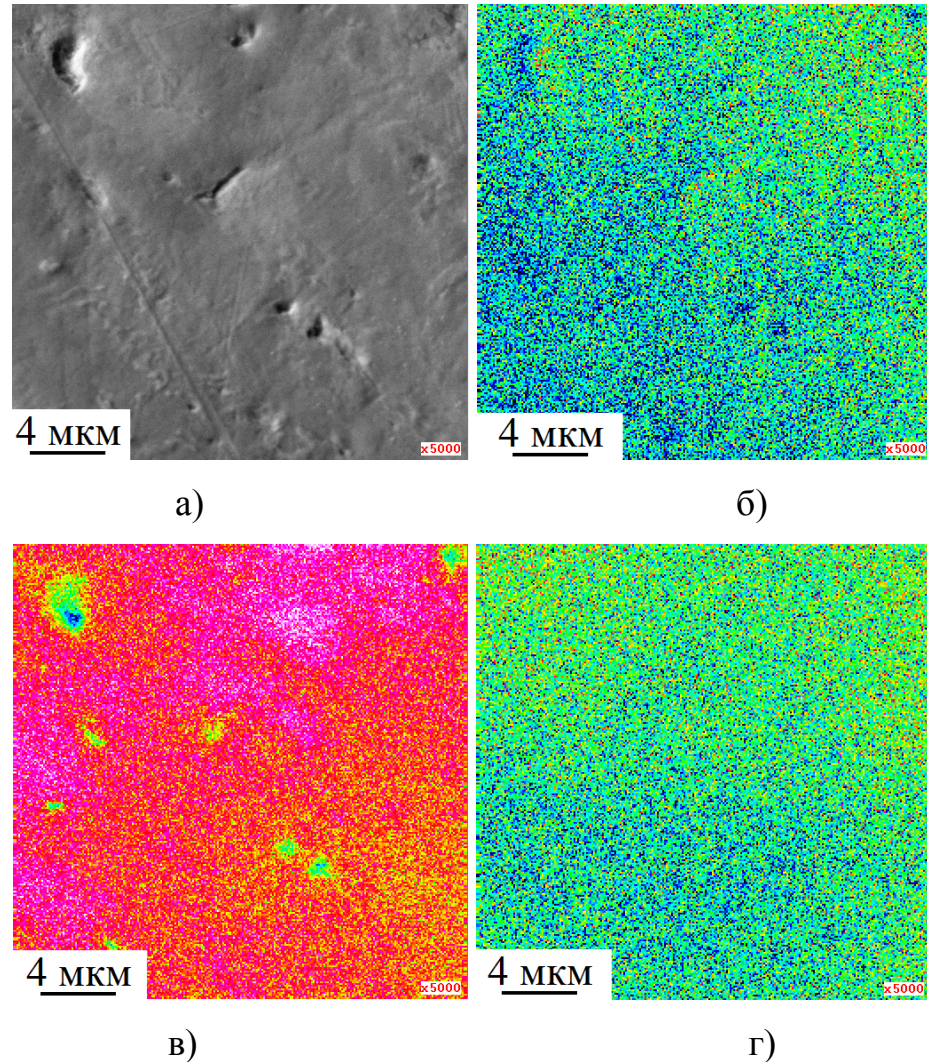


Рисунок 3.1.1.4 – Результат элементного анализа слитка сплава Ti-20Nb-5Ta после выплавки: а – поверхность шлифа, б – распределение Nb; в – распределение Ti; г – распределение Ta

Из рисунка 3.1.1.4 видно, что после выплавки Ta распределен достаточно равномерно, неравномерность наблюдается для Ti и Nb.

Для контроля распределения элементов по сечению слитка, кроме картирования слитка на небольшом участке, применялся элементный состав в точках в соответствии со схемой на рисунке 3.1.1.5.

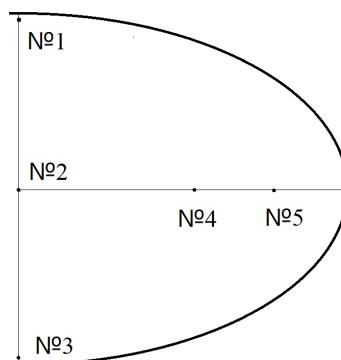


Рисунок 3.1.1.5 – Схема расположения точек в сечении слитка для определения химического состава

Результаты исследования элементного состава слитков сплавов Ti-20Nb-5Ta представлены в таблице 3.1.1.1. Теоретические значения для сплава Ti-20Nb-5Ta: Ti- 56,5 мас. %, Nb – 29,3 мас. %, Ta – 14,2 мас. %.

В целом можно отметить неравномерное распределение Ti и Ta после выплавки. Ликвация химического состава частично выравнивается за счет гомогенизирующих отжигов. Для оставшихся сплавов картина распределения элементов после выплавки и гомогенизирующих отжигов имела схожий вид.

Таблица 3.1.1.1 – Исследование элементного состава слитков сплавов Ti-20Nb-5Ta по сечению

Состав	№ точки	Элементы	Состояние		
			После выплавки, мас. %	Отжиг 900°C, 12 ч, мас. %	Отжиг 950°C, 12 ч, мас. %
Ti-20Nb-5Ta	1	Ti	60,7	59,8	61,7
		Nb	28,0	30,7	28,5
		Ta	11,2	9,4	9,8
	2	Ti	64,7	65,8	62,8
		Nb	27,1	26,0	27,0
		Ta	8,2	8,2	10,2
	3	Ti	63,6	61,3	58,9
		Nb	27,6	29,4	28,3
		Ta	8,7	9,3	12,8
	4	Ti	61,4	64,0	64,0
		Nb	27,0	26,2	26,2
		Ta	11,6	9,8	9,8
	5	Ti	59,7	62,8	61,3
		Nb	28,6	27,0	29,4
		Ta	11,7	10,2	9,3

### 3.1.2 Исследование фазового состава сплавов после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Для исследования фазового состава, параметров кристаллических решеток слитков сплава после выплавки и термической обработки был проведен РФА полученных образцов. Результаты исследования фазового состава пред-

ставлены на рисунках 3.1.2.1-3.1.2.9 и в таблице 3.1.2.1.

Таблица 3.1.2.1 – Фазовый состав и параметры кристаллической решетки слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Состав	Состояние	Параметры кр. решетки	Фазовый состав	Объемная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	Исх.	$A^* = 3,28004 \pm 0.00024 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	41,0 $\pm$ 0,3	37,3 $\pm$ 0,3
		$A = 3,13057 \pm 0.00049 \text{ \AA}$	$\alpha''$ -Ti	41,0 $\pm$ 0,3	62,7 $\pm$ 0,3
		$B^* = 4,87745 \pm 0.00075 \text{ \AA}$			
		$C^* = 4,65741 \pm 0.00105 \text{ \AA}$			
	900°C, 12 ч	$A = 3,27892 \pm 0.00018 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	79,5 $\pm$ 0,4	79,6 $\pm$ 0,4
		$A = 4,66927 \pm 0.00063 \text{ \AA}$	$\omega$ -Ti	20,5 $\pm$ 0,4	20,4 $\pm$ 0,4
		$C = 2,82111 \pm 0.00049 \text{ \AA}$			
	950°C, 12 ч	$A = 3,27945 \pm 0.00019 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	75,2 $\pm$ 0,2	75,4 $\pm$ 0,2
		$A = 4,68060 \pm 0.00047 \text{ \AA}$	$\omega$ -Ti	24,8 $\pm$ 0,2	24,6 $\pm$ 0,2
		$C = 2,82356 \pm 0.00035 \text{ \AA}$			
Ti-20Nb-5Ta	Исх.	$A = 3,28148 \pm 0.00015 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
	900°C, 12 ч	$A = 3,28295 \pm 0.00012 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
	950°C, 12 ч	$A = 3,28108 \pm 0.00015 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
Ti-25Nb-5Ta	Исх.	$A = 3,28811 \pm 0.00003 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
	900°C, 12 ч	$A = 3,29815 \pm 0.00005 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
	950°C, 12 ч	$A = 3,29506 \pm 0.00009 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0

\*0 - A, B, C – параметры кристаллических решеток

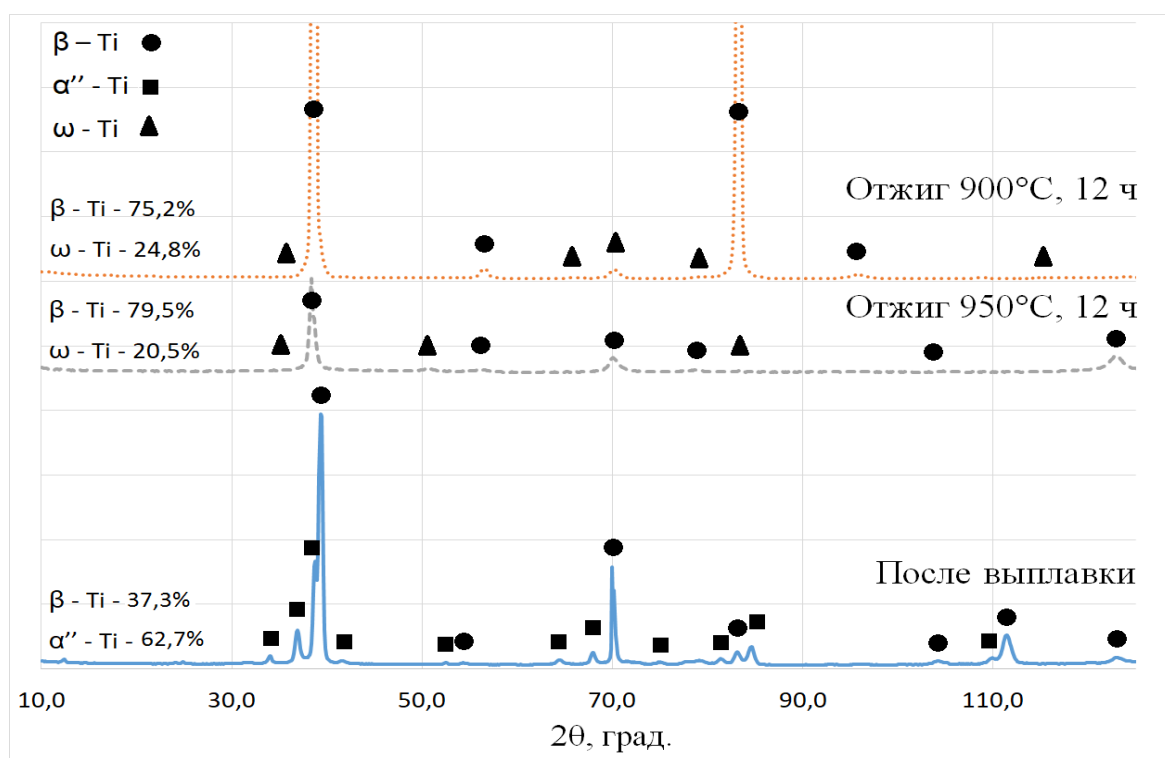


Рисунок 3.1.1 – Рентгенограммы сплава Ti-15Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

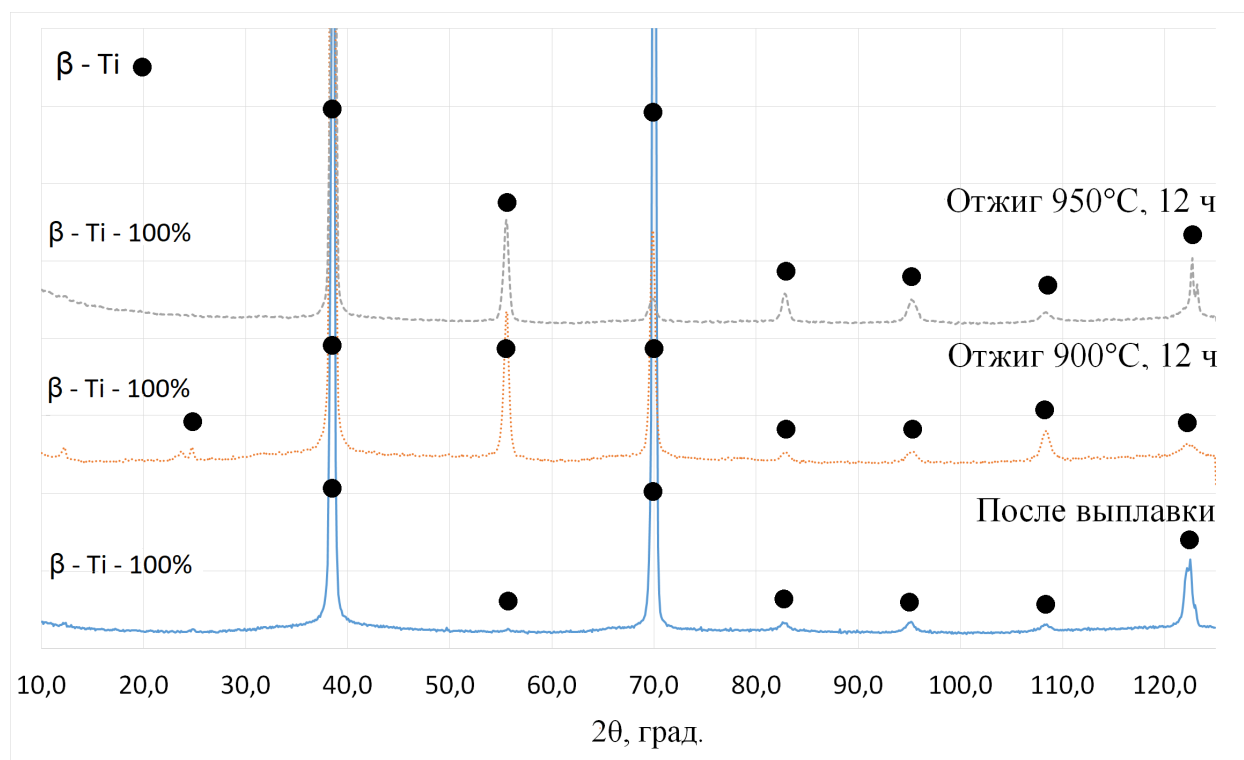


Рисунок 3.1.2 – Рентгенограммы сплава Ti-20Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

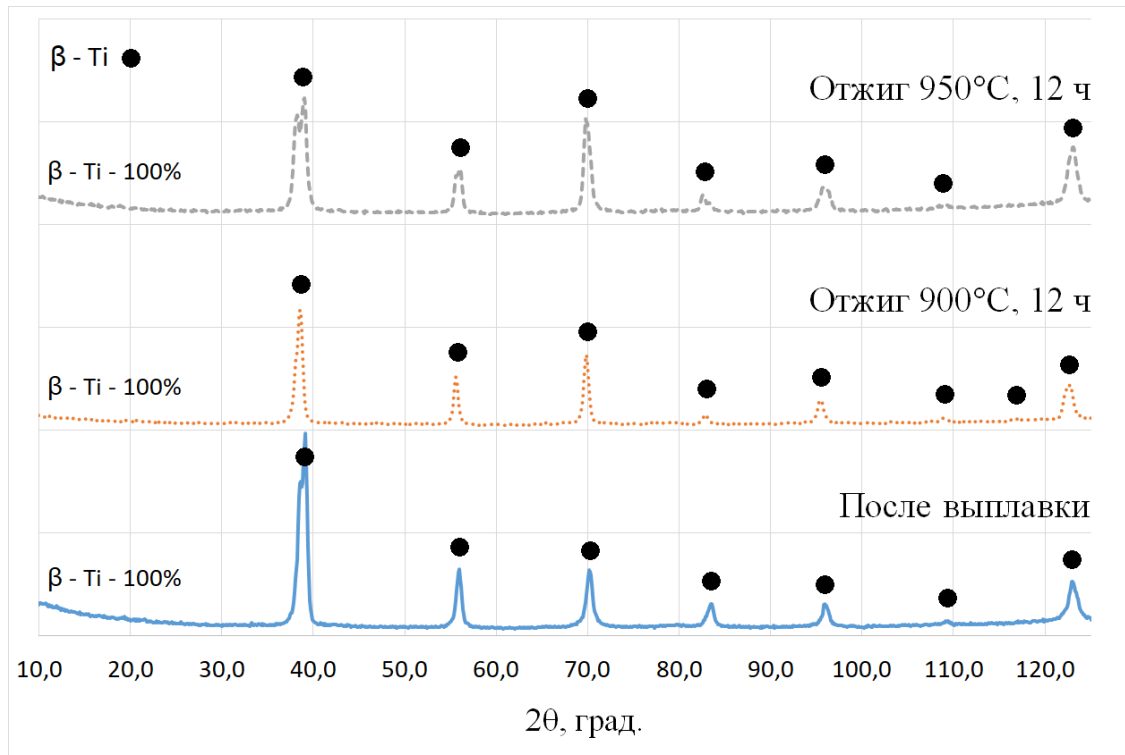


Рисунок 3.1.3 – Рентгенограммы сплава Ti-25Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Из таблицы 3.1.2.1 видно, что наименее легированный сплав Ti-15Nb-5Ta после выплавки имеет в своем составе  $\alpha'$ -Ti. Это связано с недостаточной стабилизацией  $\beta$ -Ti при комнатной температуре из-за малого количества  $\beta$ -стабилизаторов, которыми являются Nb и Ta. После длительного отжига в данном сплаве начинает выделяться  $\omega$ -Ti. Это, скорее всего связано, с медленной скоростью охлаждения (с печью) при гомогенизирующем отжиге и недостаточным легированием  $\beta$ -стабилизаторами, чтобы полностью подавить выделение  $\omega$ -фазы. Для сплавов Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta количество легирующих элементов оказалось достаточным для стабилизации  $\beta$ -Ti при комнатной температуре после выплавки и гомогенизирующих отжигов.

### 3.1.3 Исследование микротвердости сплавов после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Для анализа влияния выделения  $\alpha''$ -Ti и  $\omega$ -Ti на механические свойства сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta была исследована микротвердость слитков после выплавки и гомогенизирующих отжигов. Результаты исследований представлены в таблице 3.1.3.1 и на рисунке 3.1.3.1.

Таблица 3.1.3.1 – Микротвердость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Состав	Состояние	Микротвердость, HV
Ti-15Nb-5Ta	После выплавки	249±9
	900°C, 12 ч	366±6
	950°C, 12 ч	372±7
Ti-20Nb-5Ta	После выплавки	241±4
	900°C, 12 ч	262±3
	950°C, 12 ч	260±3
Ti-25Nb-5Ta	После выплавки	187±5
	900°C, 12 ч	184±3
	950°C, 12 ч	190±4

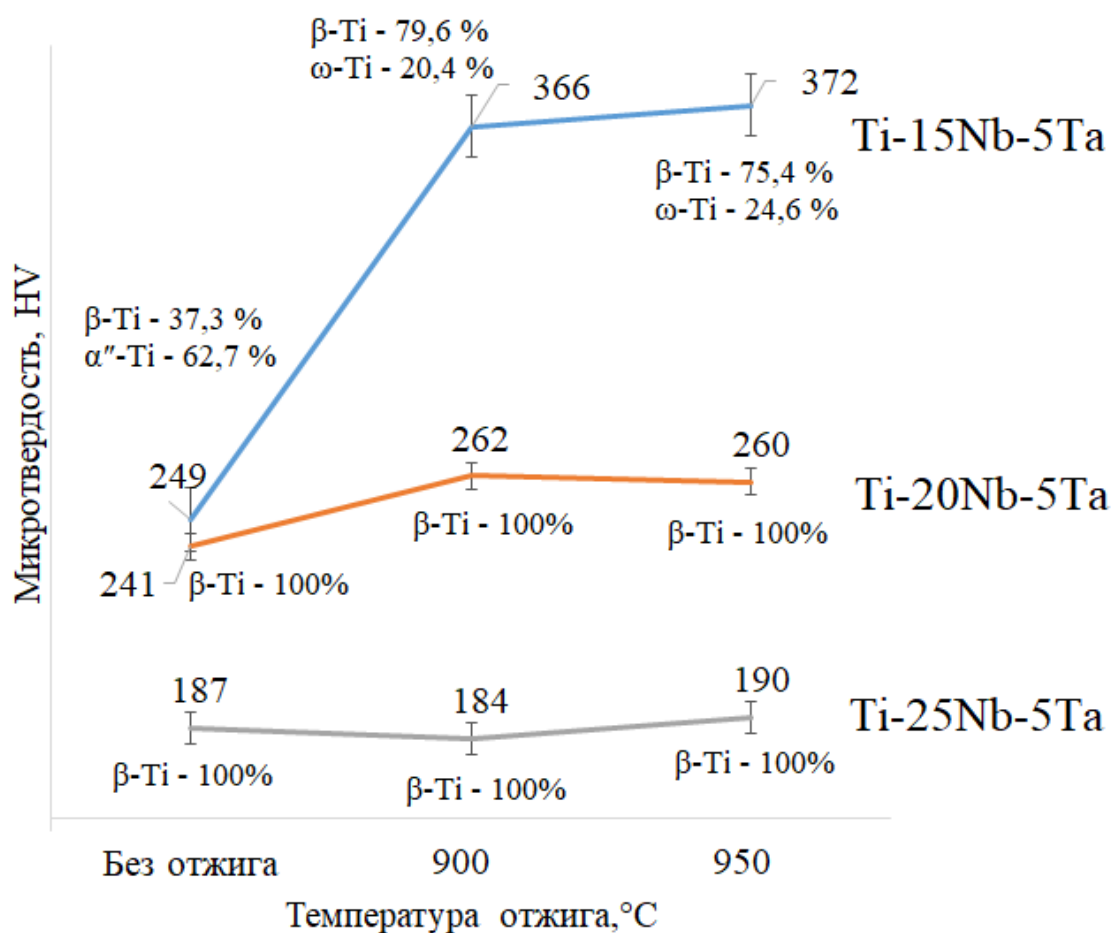


Рисунок 3.1.3.1 – Микротвердость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов

При исследовании микротвердости было отмечено, что в состоянии после выплавки сплавы обладают наименьшей твердостью, что связано со стабилизацией  $\beta$ - и  $\alpha''$ -фаз Ti (для сплава Ti-15Nb-5Ta), которые считаются более мягкими, чем  $\alpha$ -Ti. При гомогенизирующем отжиге микротвердость сплавов Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta возрастает незначительно (в пределах погрешности измерений). Для сплава Ti-15Nb-5Ta наблюдается резкий рост микротвердости, что связано с выделением  $\omega$ -фазы, отмеченное при РФА, для которой характерна высокая твердость и хрупкость.



### 3.1.4 Прокатка слитков

Для получения пластин сплавов выбранных составов, подходящих для дальнейших биологических и механических исследований, была отработана технология прокатки слитков до толщины в 1 мм.

В ходе отработки технологии варьировалась температура подогрева перед прокаткой (комнатная, 300, 400, 500 и 600°C). При этом было отмечено, что образцы сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta удалось прокатать до толщины 1÷2 мм только при температуре подогрева перед деформацией в 600°C в течении 20-25 мин перед первой прокаткой (рисунок 3.1.4.3) и в течении 5 мин при промежуточных, в остальных случаях пластины растрескивались до получения необходимой толщины, что и показано на рисунках 3.1.4.1-3.1.4.2.

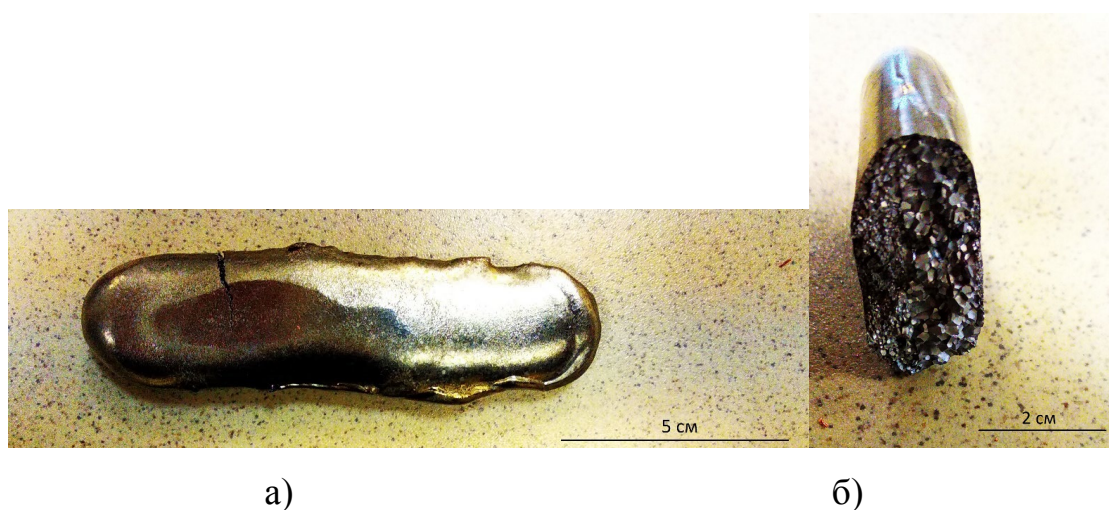


Рисунок 3.1.4.1 – Слиток сплава Ti-25Nb-5Ta после деформации при 25°C: примеры растрескивания а) вид сверху; б) вид сбоку

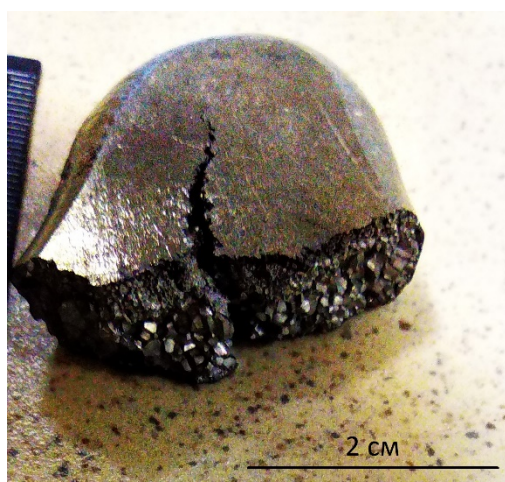


Рисунок 3.1.4.2 – Слиток сплава Ti-25Nb-5Ta после деформации при 300°C



Рисунок 3.1.4.3 – Слиток сплава Ti-25Nb-5Ta после деформации при 600°C

На месте растрескивания слитка (рисунок 3.1.4.1-3.1.4.2) можно заметить грани крупных зерен, достигающих в размере 1-2 мм, что негативно сказывается на возможность прокатки слитка.

## 3.2 Исследование структурных, механических и биологических свойств пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta

### 3.2.1 Исследование структуры пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta

Для исследования влияния пластической деформации и отжига на структуру сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta были исследованы микроструктуры прокатанных пластин.

Микроструктуры пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta(в) в направлении прокатки представлены на рисунке 3.2.1.1

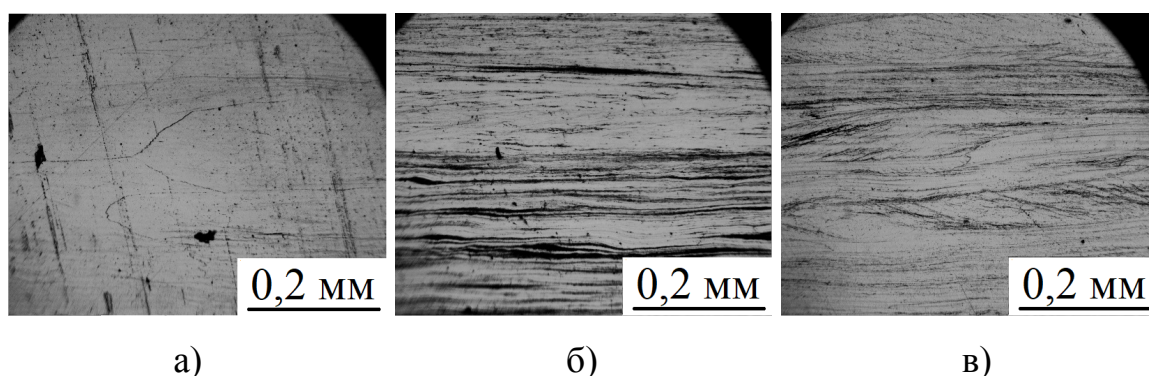


Рисунок 3.2.1.1 – Микроструктура пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta (в) после прокатки

Как видно из микрофотографии на рисунке 3.2.1.1(а) в сплаве Ti-15Nb-5Ta при отжиге в 600°C, возможно, происходит частичная рекристаллизация, из-за чего границы зерен более выраженные и сами зерна менее деформированы. Рекристаллизация в сплаве Ti-15Nb-5Ta при подогреве до 600°C успевает начаться, скорее всего, из-за меньшего количества тугоплавкого Nb ( $T_{пл. Nb} = 2467^\circ\text{C}$ ), который может значительно повысить температуру плавления и, соответственно, температура рекристаллизации сплава. Сплавы Ti-20Nb-Ta и Ti-



25Nb-5Ta имеет полосчатую структуру с плохо травящимися границами зерен, что говорит об отсутствии рекристаллизации.

После прокатки, пластины сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta подвергали отжигу для определения влияние ТО на механические свойства, структуру и фазовый состав. Микроструктура пластин сплавов после отжигов при 400, 600 и 800°C представлена на рисунке 3.2.1.2 – 3.2.1.3.

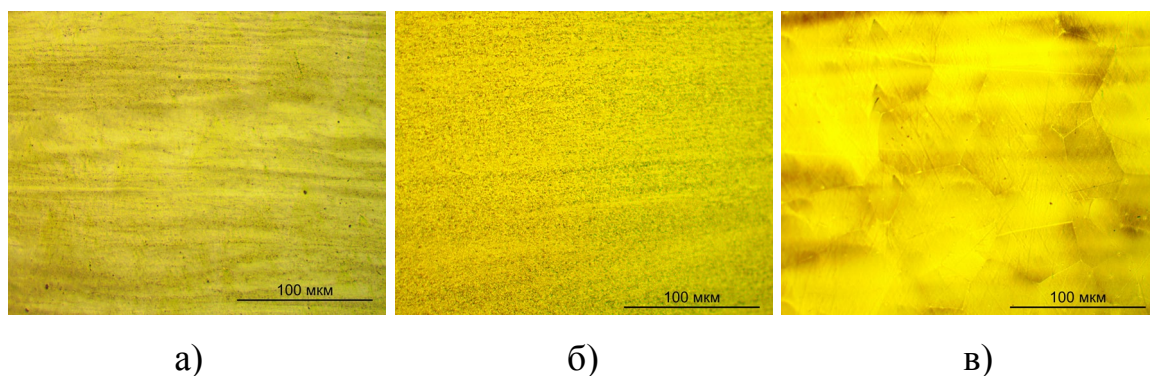


Рисунок 3.2.1.2 – Микроструктура пластины сплава Ti-15Nb-5Ta после отжига при 400°C (а), 600°C (б), 800°C (в)

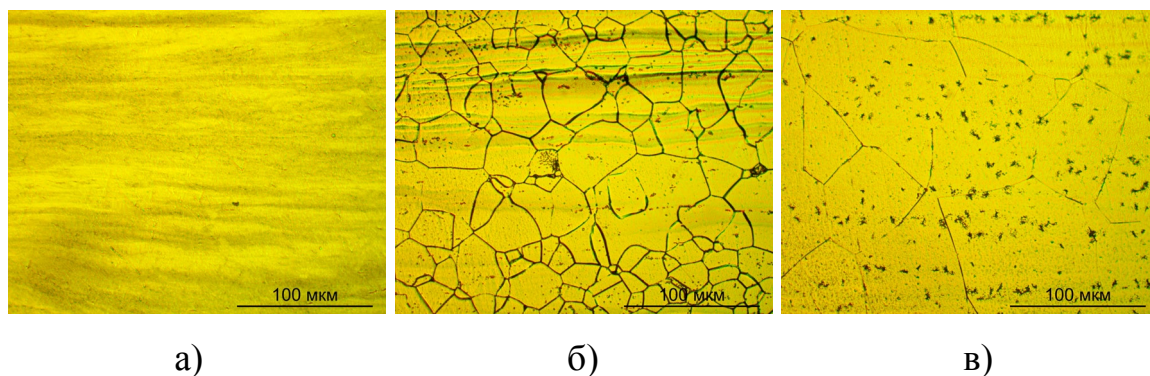


Рисунок 3.2.1.3 – Микроструктура пластины сплава Ti-20Nb-5Ta после отжига при 400°C (а), 600°C (б), 800°C (в)

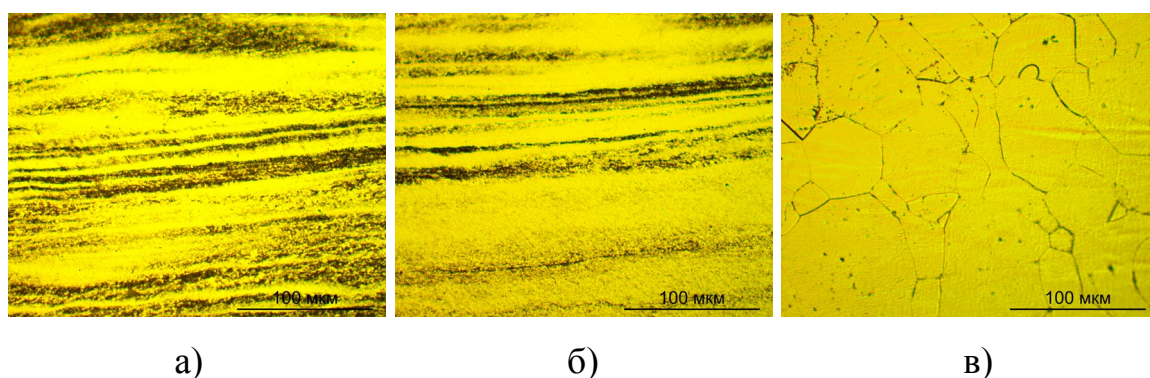


Рисунок 3.2.1.4 – Микроструктура пластины сплава Ti-25Nb-5Ta после отжига при 400°C (а), 600°C (б), 800°C (в)

При травлении образцов было отмечено, что отожженный сплав Ti-15Nb-5Ta мгновенно перетравливался составом HF:2H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:7H<sub>2</sub>O, поэтому для его травления в дальнейшем использовался состав HF:2HNO<sub>3</sub>:7H<sub>2</sub>O.

Для всех составов, отжиг при 400°C не привел к изменению структуры пластин. Дальнейшее повышение температуры отжига до 600°C, как видно из рисунка 3.2.1.2, в сплаве Ti-15Nb-5Ta не привела к рекристаллизации. Рекристаллизация начинается только при температурах выше 600°C и при отжиге в 800°C размеры новых равноосных зерен составляют 50-70 мкм. Следы слоистой характера структуры сохраняются.

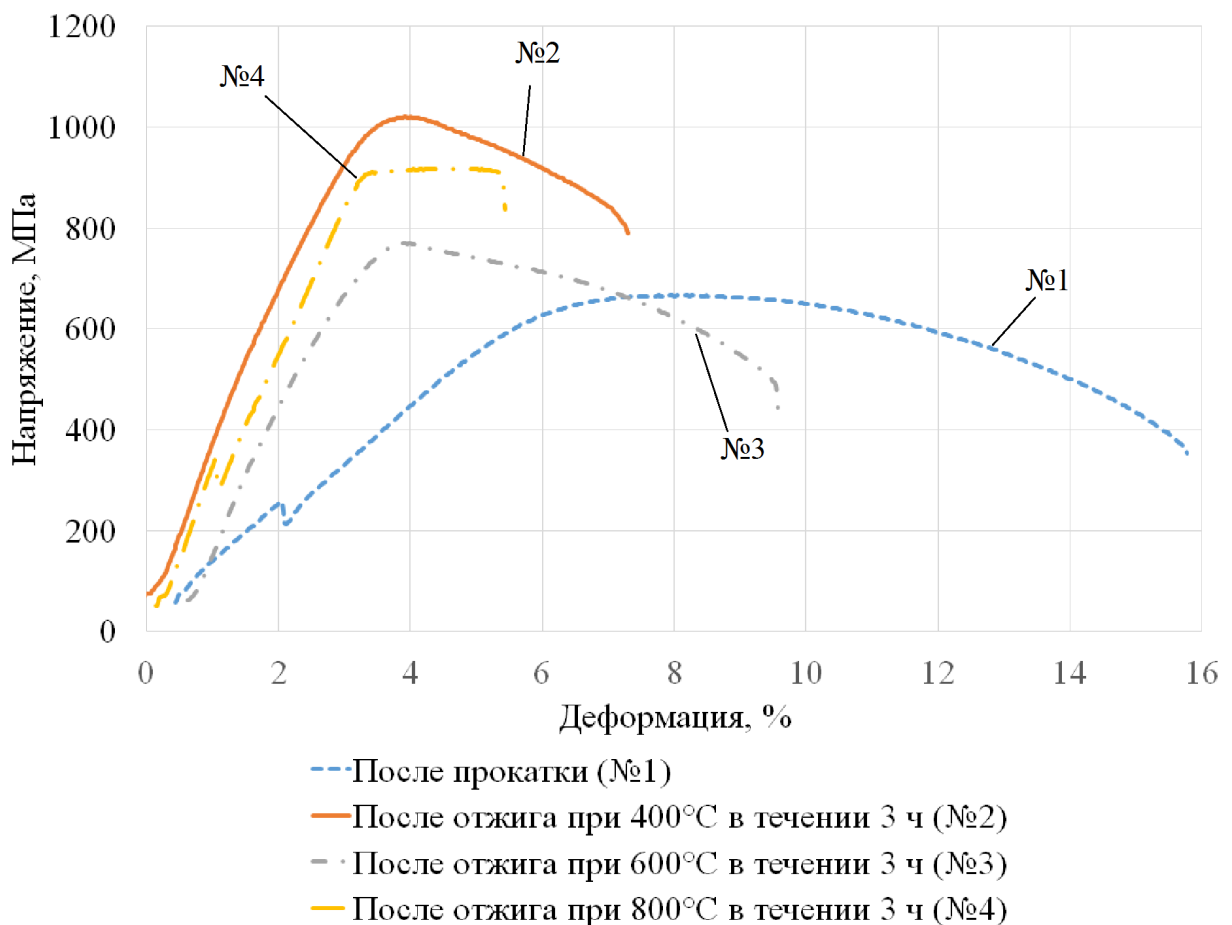
Из рисунка 3.2.1.3 видно, что первичная рекристаллизация в сплаве Ti-20Nb-5Ta при 600°C уже прошла и началась собирательная рекристаллизация. Размер зерен варьируется от 5-10 мкм до 50-70 мкм. При этом в структуре пластины по-прежнему наблюдается слоистость из чередующихся более и менее деформированных слоев. При температуре отжига 800°C размеры большинства зерен достигают 80-100 мкм. По-прежнему можно заметить остаточные следы слоистой структуры.

Как видно из рисунка 3.2.1.4, отжиг при 600°C сплава Ti-25Nb-5Ta не приводит к рекристаллизации, слоистый характер структуры сохраняется. Отжиг при 800°C приводит к рекристаллизации сплава и дальнейшей собиратель-

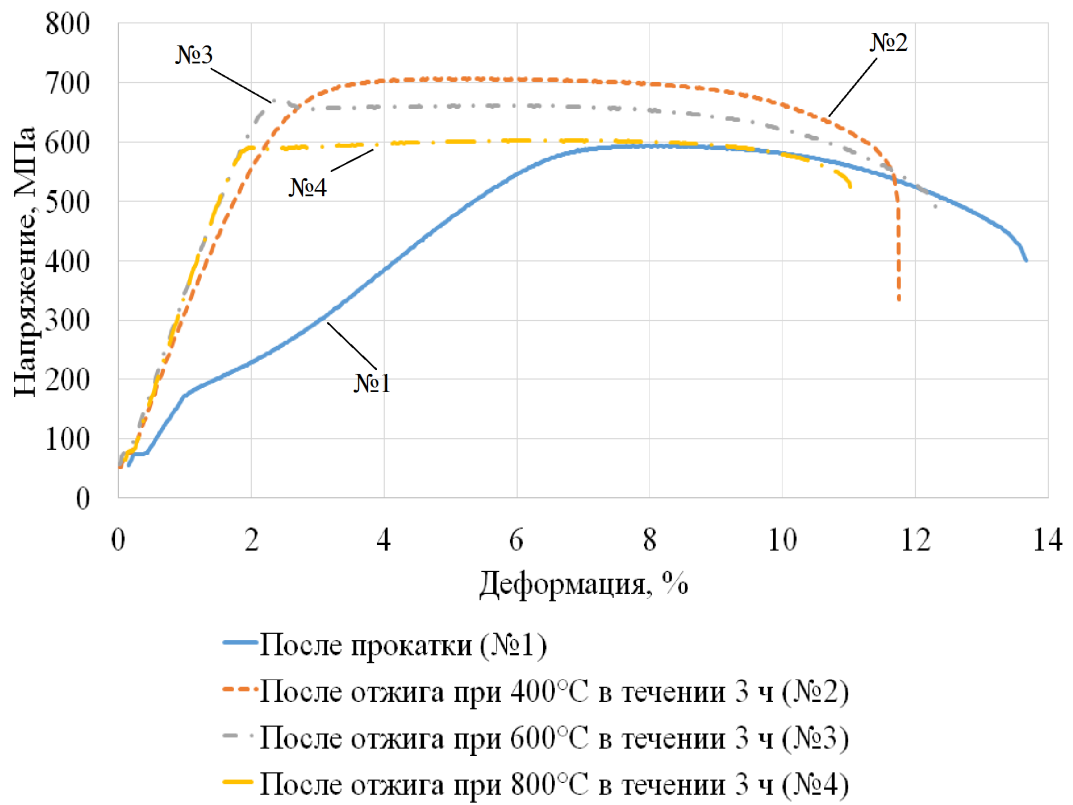
ной рекристаллизации. В структуре присутствуют как мелкие зерна с размерами около 10 мкм, так и крупные с размерами до 100 мкм.

### 3.2.2 Механические свойства образцов пластин из сплавов системы Ti-(15-25)Nb-5Ta

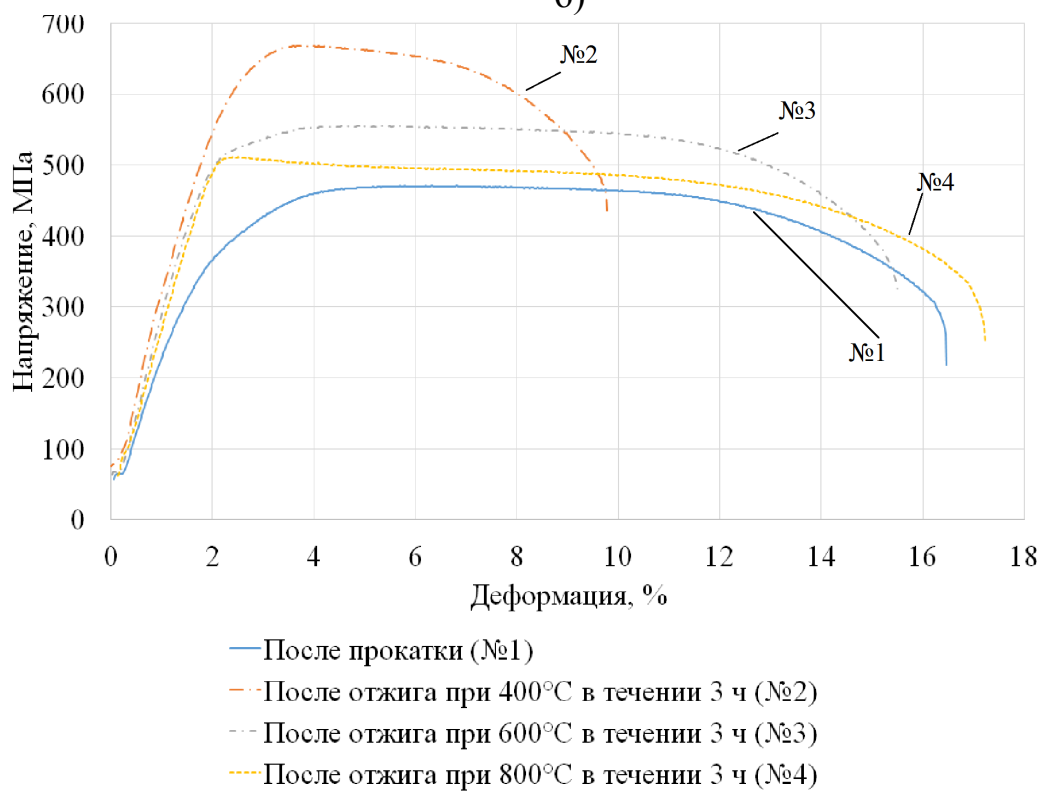
Для оценки механических свойств полученных сплавов и оценки влияния отжига, из прокатанных пластин были вырезаны образцы для испытаний на растяжение. В качестве термической обработки использовался отжиг при 400, 600 и 800°C в течении 3 ч в вакууме. Результаты механических испытаний представлены на рисунке 3.2.2.1(а-в) и таблице 3.2.2.1.



а)



б)



в)

Рисунок 3.2.2.1 – Диаграммы растяжения пластин из сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta (в)

Как видно из рисунка 3.2.2.1(а), для сплава Ti-15Nb-5Ta можно отметить наличие на диаграмме растяжения «зуба текучести», связанный либо с резким увеличением плотности дислокаций при деформации, либо с фазовым переходом. Все отжиги приводят к уменьшению пластичности сплава, при увеличении прочности. Это может быть связано со стабилизацией  $\alpha'$ -Ti вместо  $\alpha''$ -Ti в матрице  $\beta$ -Ti и следующего из этого дисперсионного упрочнения, одновременно с рекристаллизацией сплава и ростом зерен. Резкое охрупчивание сплава после отжига при 800°C, с помощью РФА, можно объяснить выделением  $\omega$ -Ti, твердой и крайне хрупкой фазы, которую стараются избегать при работе с титаном и его сплавами.

На рисунке 3.2.2.1(б) у сплава Ti-20Nb-5Ta в состоянии «после прокатки» видна небольшая площадка текучести, что свидетельствует о возможном термоупругом мартенситном превращении. Отжиги привели к исчезновению этой площадки, с одновременным уменьшением пластичности сплава и увеличением прочности. Как и в сплаве Ti-15Nb-5Ta это может быть связано со стабилизацией  $\alpha'$ -Ti в матрице  $\beta$ -Ti вместо  $\alpha''$ -Ti, образовавшегося в процессе прокатки.

На рисунке 3.2.2.1(в) в сплаве Ti-25Nb-5Ta отсутствуют признаки фазового перехода.

Численные значения механических характеристик пластин из сплавов после прокатки и отжигов представлены в таблице 3.2.2.1.

Модуль Юнга сплавов после прокатки составлял 35-45 ГПа, после отжигов – 95-110 ГПа. Скорее всего, связано с наведенной деформацией и фазовым составом, который изменяется в процессе дальнейшего отжига.



Таблица 3.2.2.1 – Влияние термической обработки на механические свойства пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta

Состав	Свойства	После прокатки	Температура отжига		
			400°С, 3 ч	600°С, 3 ч	800°С, 3 ч
Ti-15Nb-5Ta	$\delta$ , %	11,6±0,9	4,1±0,3	7,9±0,6	2,3±0,1
	$\sigma_{0,2}$ , МПа	222±9	619±9	516±8	286±9
	$\sigma_B$ , МПа	673±8	1020±7	763±11	918±9
Ti-20Nb-5Ta	$\delta$ , %	11,6±0,9	4,1±0,3	7,9±0,6	2,3±0,1
	$\sigma_{0,2}$ , МПа	222±9	619±9	516±8	286±9
	$\sigma_B$ , МПа	673±8	1020±7	763±11	918±9
Ti-25Nb-5Ta	$\delta$ , %	13,6±1,2	6,9±0,6	13,4±1,1	13,6±1,2
	$\sigma_{0,2}$ , МПа	298±7	463±7	450±8	432±6
	$\sigma_B$ , МПа	472±8	659±5	546±9	526±8

### 3.2.3 Исследование фазового состава сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta

Для подтверждения или опровержения возможности термоупругого мартенситного превращения в сплавах Ti-(15-25)Nb-5Ta за счет выделения  $\alpha'$ -Ti и объяснения изменения механических свойств в процессе отжига, был проведен РФА.

На рисунках 3.2.3.1-3.2.3.3 и в таблицах 3.2.3.1-3.2.3.4 представлены рентгенограммы, фазовый состав и параметры решетки слитков и пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta (в) после прокатки до толщины 1 мм и последующих отжигов.

Таблица 3.2.3.1 – Фазовый состав и параметр кристаллической решетки пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после прокатки

Сплав	Параметры кр. решетки	Фазовый состав	Тип решетки	Объемная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	$A = 3,29260 \pm 0,00022 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	$52,9 \pm 0,5$	$52,8 \pm 0,5$
	$A = 2,95194 \pm 0,00020 \text{ \AA}$ $C = 4,69827 \pm 0,00055 \text{ \AA}$	$\alpha'$ -Ti	A3, hP2	$25,0 \pm 0,2$	$24,9 \pm 0,2$
	$A = 4,61522 \pm 0,00045 \text{ \AA}$ $B = 3,26390 \pm 0,00074 \text{ \AA}$ $C = 4,74232 \pm 0,00060 \text{ \AA}$	$\alpha''$ -Ti	B19, oP4,	$22,2 \pm 0,4$	$22,3 \pm 0,4$
Ti-20Nb-5Ta	$A = 3,27770 \pm 0,00019 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	$33,2 \pm 0,1$	$33,1 \pm 0,1$
	$A = 4,6520 \pm 0,00054 \text{ \AA}$ $B = 3,1660 \pm 0,00045 \text{ \AA}$ $C = 4,8540 \pm 0,00045 \text{ \AA}$	$\alpha''$ -Ti	A20, oC4,	$66,8 \pm 0,1$	$66,9 \pm 0,1$
Ti-25Nb-5Ta	$A = 3,29279 \pm 0,00007 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$

Таблица 3.2.3.2 – Фазовый состав и параметр кристаллической решетки пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после прокатки и отжига при 400°C в течении 3 ч в вакууме

Сплав	Параметры кр. решетки	Фазовый состав	Тип решетки	Объемная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	$A = 3,28065 \pm 0.00010 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	75,7 $\pm$ 0,3	75,6 $\pm$ 0,3
	$A = 2,95199 \pm 0.00013 \text{ \AA}$ $C = 4,69491 \pm 0.00028 \text{ \AA}$	$\alpha'$ -Ti	A3, hP2	24,3 $\pm$ 0,3	24,4 $\pm$ 0,3
Ti-20Nb-5Ta	$A = 3,28695 \pm 0.00014 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	91,1 $\pm$ 0,1	91,0 $\pm$ 0,1
	$A = 2,95975 \pm 0.00036 \text{ \AA}$ $C = 4,67267 \pm 0.00169 \text{ \AA}$	$\alpha'$ -Ti	A3, hP2	8,9 $\pm$ 0,1	9,0 $\pm$ 0,1
Ti-25Nb-5Ta	$A = 3,28738 \pm 0.00005 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0

Таблица 3.2.3.3 – Фазовый состав и параметр кристаллической решетки пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после прокатки и отжига при 600°C в течении 3 ч в вакууме

Сплав	Параметры кр. решетки	Фазовый состав	Тип решетки	Объемная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	$A = 3,28266 \pm 0,00005 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	67,5 $\pm$ 0,2	67,7 $\pm$ 0,2
	$A = 2,96045 \pm 0,00011 \text{ \AA}$ $C = 4,74999 \pm 0,00022 \text{ \AA}$	$\alpha'$ -Ti	A3, hP2	32,5 $\pm$ 0,2	32,3 $\pm$ 0,2
Ti-20Nb-5Ta	$A = 3,28658 \pm 0,00005 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
Ti-25Nb-5Ta	$A = 3,28255 \pm 0,00004 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	83,7 $\pm$ 0,2	83,8 $\pm$ 0,2
	$A = 2,96487 \pm 0,00012 \text{ \AA}$ $C = 4,74920 \pm 0,00043 \text{ \AA}$	$\alpha'$ -Ti	A3, hP2	16,3 $\pm$ 0,2	16,2 $\pm$ 0,2

Таблица 3.2.3.4 – Фазовый состав и параметр кристаллической решетки пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta после прокатки и отжига при 800°C в течении 3 ч в вакууме

Сплав	Параметры кр. решетки	Фазовый состав	Тип решетки	Объёмная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	$A = 3,28186 \pm 0,00004 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	98,3 $\pm$ 0,1	98,3 $\pm$ 0,1
	$A = 4,63400 \pm 0,00004 \text{ \AA}$ $C = 2,83600 \pm 0,00005 \text{ \AA}$	$\omega$ -Ti	C32, hP3	1,7 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1
Ti-20Nb-5Ta	$A = 3,28298 \pm 0,00006 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
Ti-25Nb-5Ta	$A = 3,28256 \pm 0,00005 \text{ \AA}$	$\beta$ -Ti	A2, cI2	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0

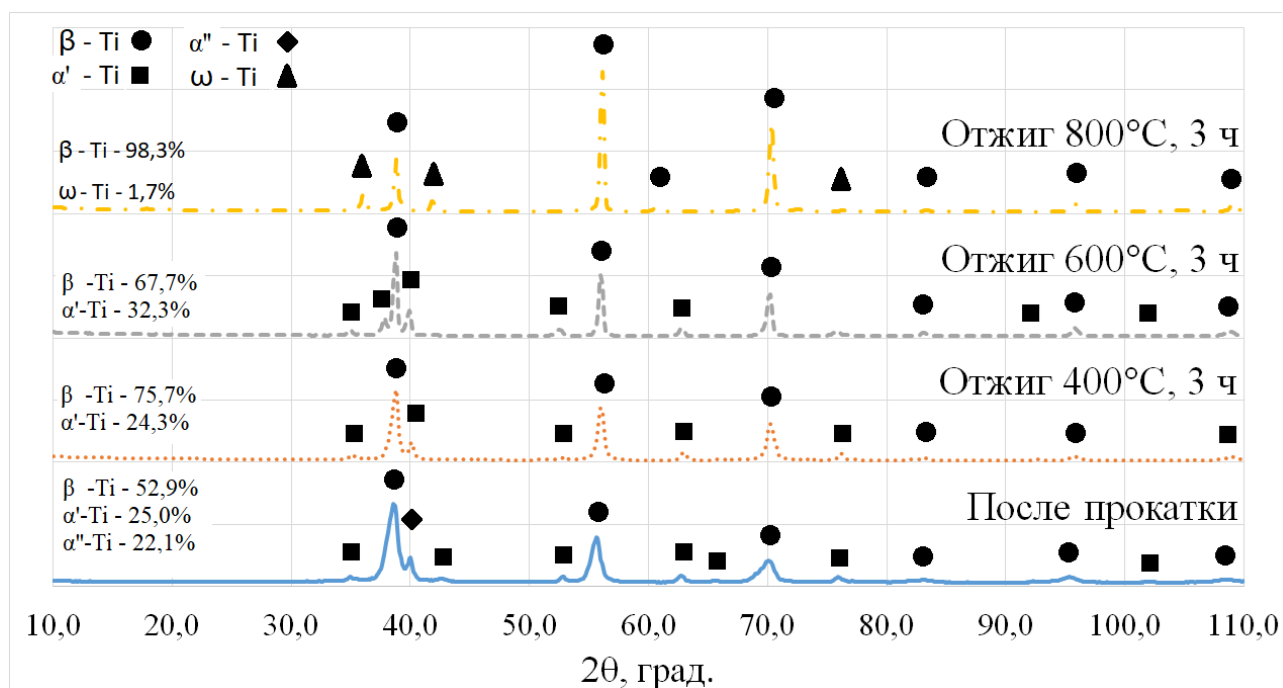


Рисунок 3.2.3.1- Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-15Nb-5Ta

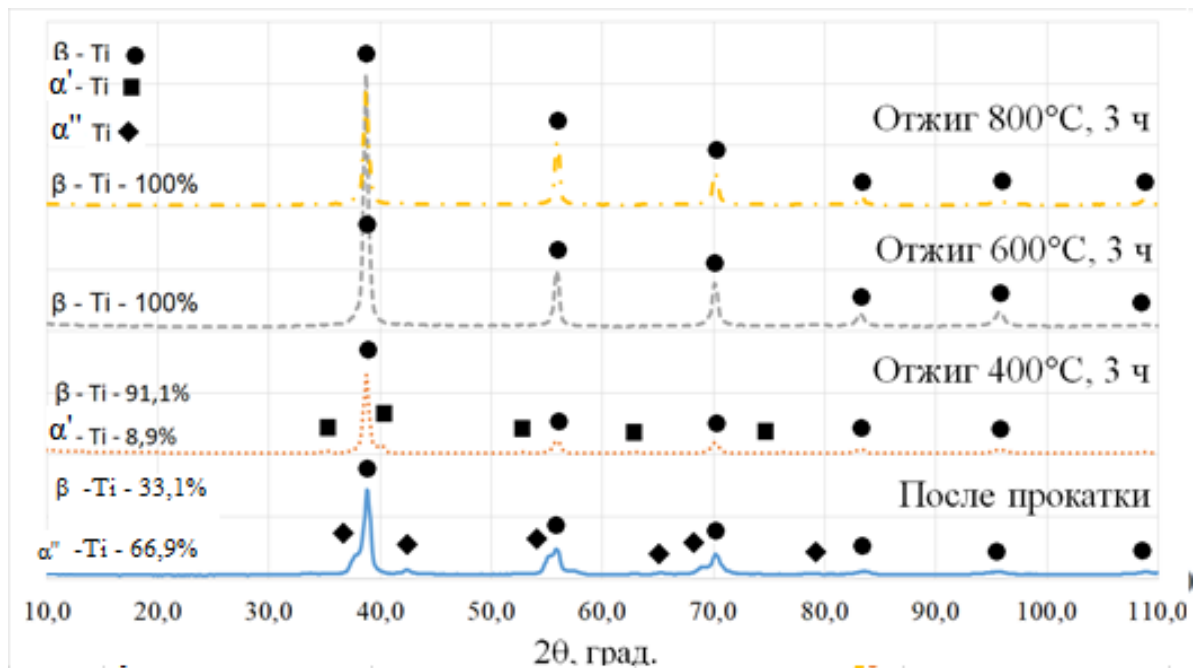


Рисунок 3.2.3.2- Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-20Nb-5Ta

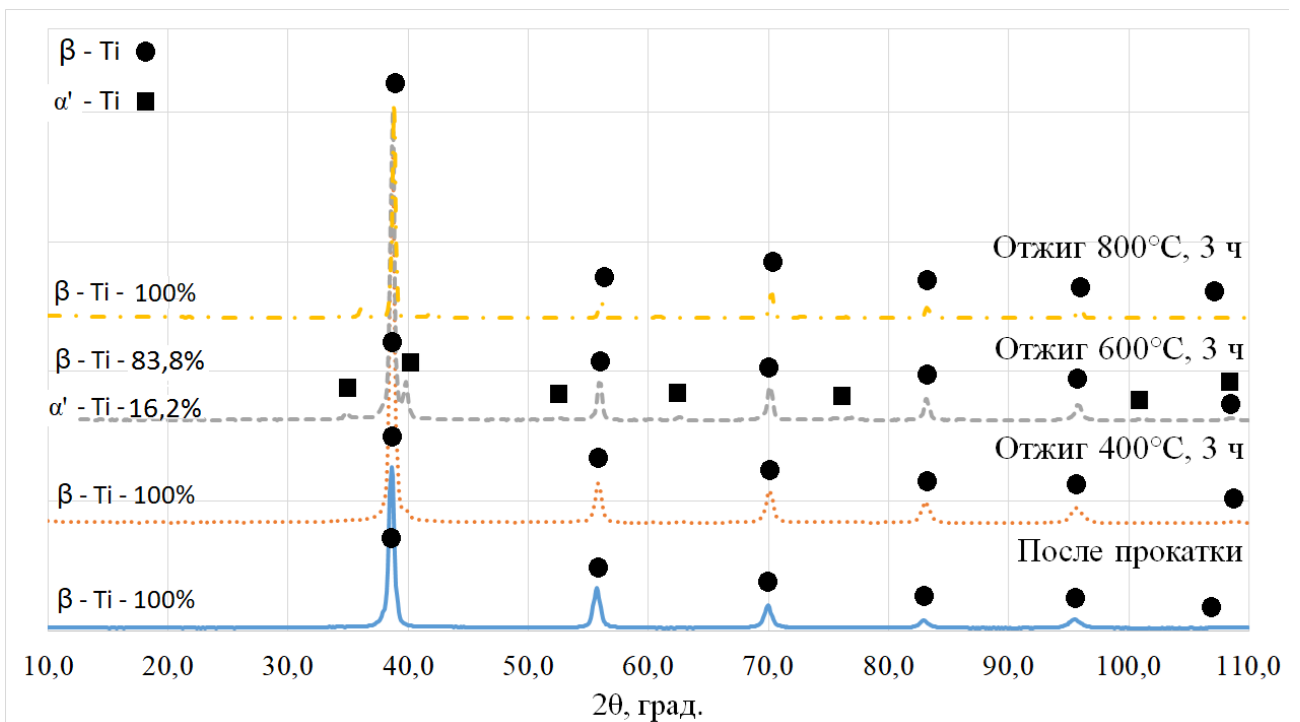


Рисунок 3.2.3.3- Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-25Nb-5Ta

Зависимость фазового состава сплава от температуры отжига показана в таблице 3.2.3.5.

Таблице 3.2.3.5 – Зависимость фазового состава пластин из сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta от термической обработки

Сплав	Размерность	Фазовый состав	После прокатки	400°C, 3 ч	600°C, 3 ч	800°C, 3 ч
Ti-15Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	52,9±0,5	75,7±0,3	67,7±0,2	98,3±0,0
		$\alpha'$ -Ti	25,0±0,2	24,3±0,3	32,3±0,2	
		$\alpha''$ -Ti	22,2±0,4			
		$\omega$ -Ti				1,7±0,0
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	52,8±0,5	75,6±0,3	67,9±0,2	98,3±0,0
		$\alpha'$ -Ti	24,9±0,2	24,4±0,3	32,1±0,2	
		$\alpha''$ -Ti	24,9±0,2			
		$\omega$ -Ti				1,7±0,0
Ti-20Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	33,2±0,1	91,1±0,1	100,0±0,0	100,0±0,0
		$\alpha'$ -Ti		8,9 ± 0,1		
		$\alpha''$ -Ti	66,8±0,1			
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	33,1±0,1	91,0±0,1	100,0±0,0	100,0±0,0
		$\alpha'$ -Ti		9,0±0,1		
		$\alpha''$ -Ti	66,9±0,1			
Ti-25Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	100,0±0,0	83,7±0,2	100,0±0,0
		$\alpha'$ -Ti			16,3±0,2	
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	100,0±0,0	83,8±0,2	100,0±0,0
		$\alpha'$ -Ti			16,2±0,2	

РФА показал, что в структуре сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки присутствует  $\alpha''$ -фаза, которая обеспечивает ЭПФ или сверхупругость, что подтверждается площадкой на диаграмме растяжения на рисунке 3.2.2.1(б). В сплаве Ti-15Nb-5Ta после прокатки присутствуют  $\alpha'$ -Ti,  $\alpha''$ -Ti и  $\beta$ -Ti, в сплаве Ti-25Nb-5Ta – только  $\beta$ -Ti.

Для сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta после отжига при 400°C характерно уменьшение пластичности при повышении прочности. С учетом данных РФА, можно говорить, что отжиг при 400°C приводит к переходу  $\alpha''$ -Ti в значительно более твердую  $\alpha'$ -фазу Ti.

Для сплава Ti-25Nb-5Ta также можно отметить повышение прочности одновременно с уменьшением пластичности.

Для сплава Ti-15Nb-5Ta отжиг при 600°C приводит к повышению пластичности и понижению прочности, при этом содержание  $\alpha'$ -Ti увеличивается. Такое изменение механических свойств, возможно, связано со снятием наклепанного упрочнения и началом рекристаллизации. Для сплава Ti-20Nb-5Ta наблюдалось повышение пластичности и понижение прочности, что, согласно РФА, связано с полным переходом  $\alpha'$ -Ti в  $\beta$ -Ti. Для сплава Ti-25Nb-5Ta также можно отметить увеличение пластичности и понижение прочности, при этом замечено выделение небольшого количества  $\alpha'$ -Ti.

Для сплава Ti-15Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит к резкому падению пластичности и предела текучести и резкому росту прочности, что хорошо согласуется с результатами РФА, показывающие выделения крайне хрупкой фазы  $\omega$ -Ti. Для сплава Ti-20Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит некоторому снижению пластичности и прочности, при этом фазовый состав сплава не меняется. Поэтому можно сделать вывод, что происходит рекристаллизация сплава, что подтверждается микрофотографиями с рисунка 3.2.4.1(в, г). Для сплава Ti-25Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит к незначительному увеличению пластич-

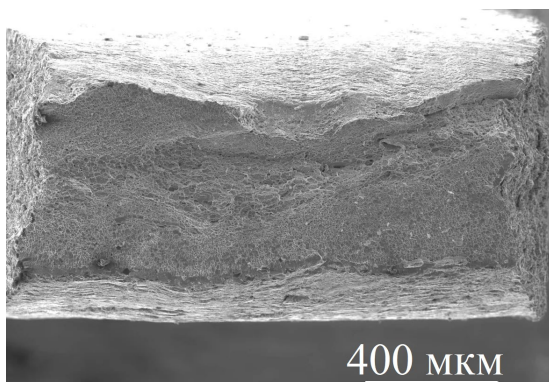
ности и прочности, из состава сплав при этом полностью пропадает  $\alpha'$ -Ti и остается  $\beta$ -Ti.

Таким образом, по результатам механических испытаний и РФА можно сделать вывод о том, что низкий модуль Юнга проявляется в сплавах, содержащих  $\alpha''$ -Ti, т.е. в сплаве Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta. Слабо выраженная «площадка текучести» соответствует сплаву содержащему  $\alpha''$ -Ti, что может говорить о возможном фазовом переходе  $\alpha'' \leftrightarrow \beta$  при растяжении. Отжиг сплавов при температурах в 400, 600 и 800°C сначала приводит к переходу  $\alpha''$ -фаз в  $\alpha'$ -Ti, что сопровождается повышением прочности и снижением пластичности сплавов. Дальнейшее увеличение температуры приводит к стабилизации  $\beta$ -Ti и выделению  $\omega$ -Ti (в сплаве Ti-15Nb-5Ta). Чистая  $\beta$ -фаза Ti обладает достаточно высокой пластичностью, но и относительно высоким модулем Юнга. Это ниже чем у  $\alpha$ -Ti с  $E = 110$  ГПа, но значительно выше чем у тканей организма, значения модуля Юнга у которых находятся в диапазоне от 1 до 40 ГПа, что негативно сказывается на возможность дальнейшего медицинского применения сплавов. Поэтому для медицинского применения данных сплавов в качестве материалов для имплантатов следует искать возможность получить максимальное количество  $\alpha''$ -Ti в сплаве.

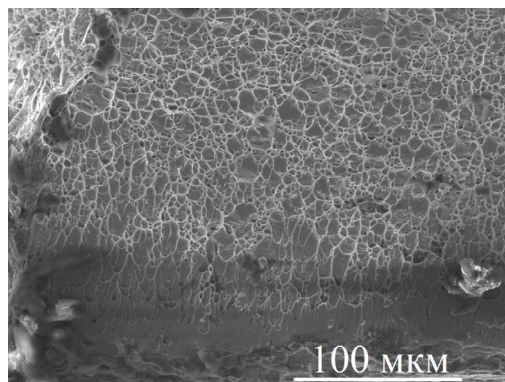
### 3.2.4 Фрактография сплава Ti-20Nb-5Ta

Для оценки характера разрушения пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta были проведены фрактографические исследования с помощью сканирующего электронного микроскопа. Результаты фрактографических исследований изломов пластин сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки и термообработки представлены на рисунке 3.2.4.1.

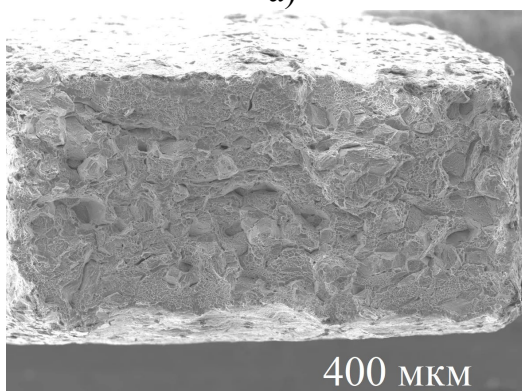




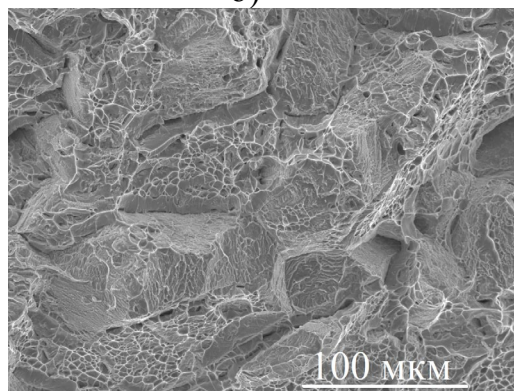
a)



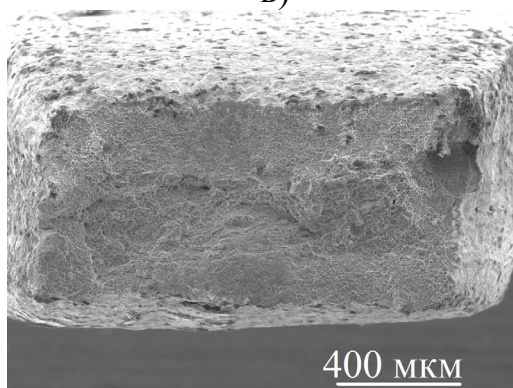
б)



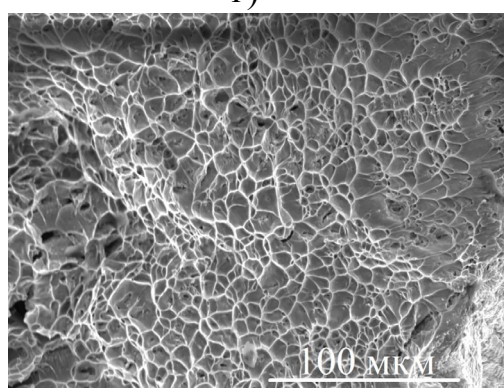
в)



г)



д)



е)

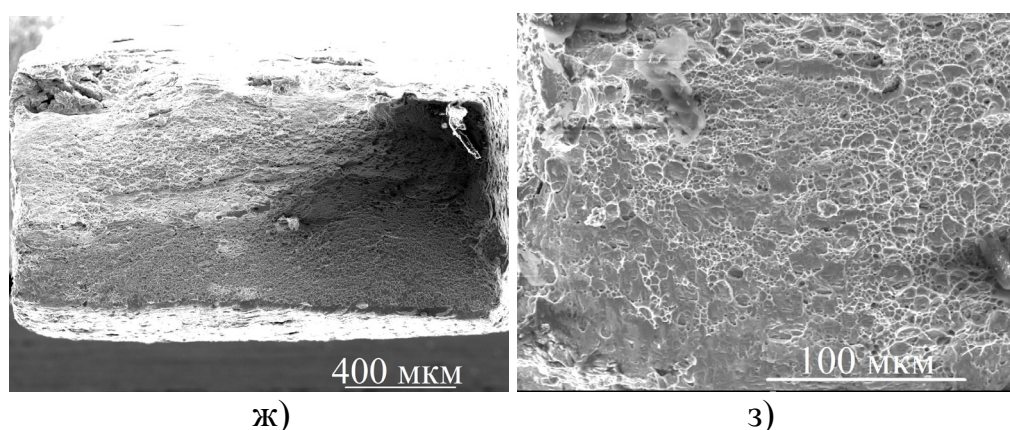


Рисунок 3.2.4.1 – Фрактография изломов образцов сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки (а, б) и отжига при 800°C в течении 3 ч (в, г), отжига при 600°C в течении 3 ч (д, е), отжига при 400°C в течении 3 ч (ж, з)

Из рисунка 3.2.4.1 видно, что все образцы разрушались с образованием вязкого излома. После отжига при температурах 400 и 600°C значительных изменений в структуре изломов не наблюдалось. На разрушенных образцах, отожженных при 800°C видны выросшие зерна, размером около 100-150 мкм, что говорит о протекании рекристаллизации при данной температуре, что соответствует микрофотографиям слитков после гомогенизирующего отжига, где также наблюдалась рекристаллизация при температурах в 800°C, и микрофотографиям с рисунка 3.2.1.3.

Таким образом, можно сделать вывод, что для промежуточных отжигов при пластической деформации сплавов Ti-20Nb-5Ta следует использовать температуры, не превышающие 600°C, чтобы не допустить значительной рекристаллизации, и не менее 400°C, чтобы допустить большого количества остаточного  $\alpha$ -Ti, приводящего к падению пластичности сплава.

### 3.2.5 Изучение влияния закалки на свойства сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta

Из литературных данных известно, что кроме пластической деформации, к выделению  $\alpha$ '-Ti приводит и закалка с температур существования  $\beta$ -Ti, поэто-

му пластины из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta были подвергнуты закалки в воду с 800°C при выдержке в 1, 5 и 10 мин на воздухе. В качестве температуры закалки были выбраны 800°C т.к. при данной температуре уже начинается рекристаллизация сплава и можно управлять размером зерен варьируя время выдержки.

Результаты исследование влияния закалки на механические свойства пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta представлены в таблице 3.2.5.1.

Таблица 3.2.5.1 – Влияние закалки на механические свойства пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta

Состав	Время выдержки перед закалкой, мин	$\delta$ , %	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_B$ , МПа
Ti-15Nb-5Ta	После прокатки	11,6±0,9	222±9	673±6
	1	30,7±0,4	188±7	452±5
	5	26,8±0,3	262±5	508±6
	10	27,6±0,2	249±9	471±8
Ti-20Nb-5Ta	После прокатки	11,5±0,6	188 ±6	592±8
	1	25,6±0,4	186±8	448±8
	5	32,5±0,6	222±9	502±2
	10	27±0,3	210±7	464±7
Ti-25Nb-5Ta	После прокатки	13,6±0,8	298±9	472±4
	1	15,6±0,7	279±9	436±5
	5	14,9±0,7	322±7	463±4
	10	18,4±0,6	311±6	430±9

Диаграммы растяжения образцов представлены на рисунке 3.2.5.1-3.2.5.3.

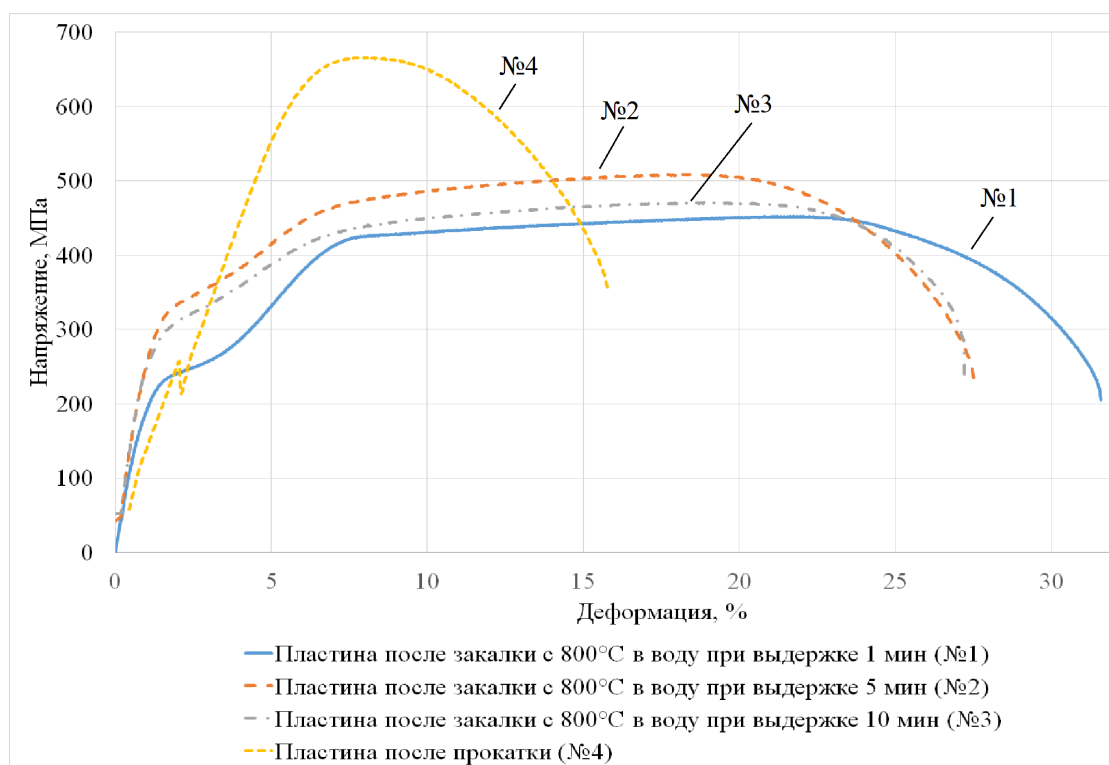


Рисунок 3.2.5.1 – Диаграмма растяжения пластин из сплава Ti-15Nb-5Ta после прокатки и закалки

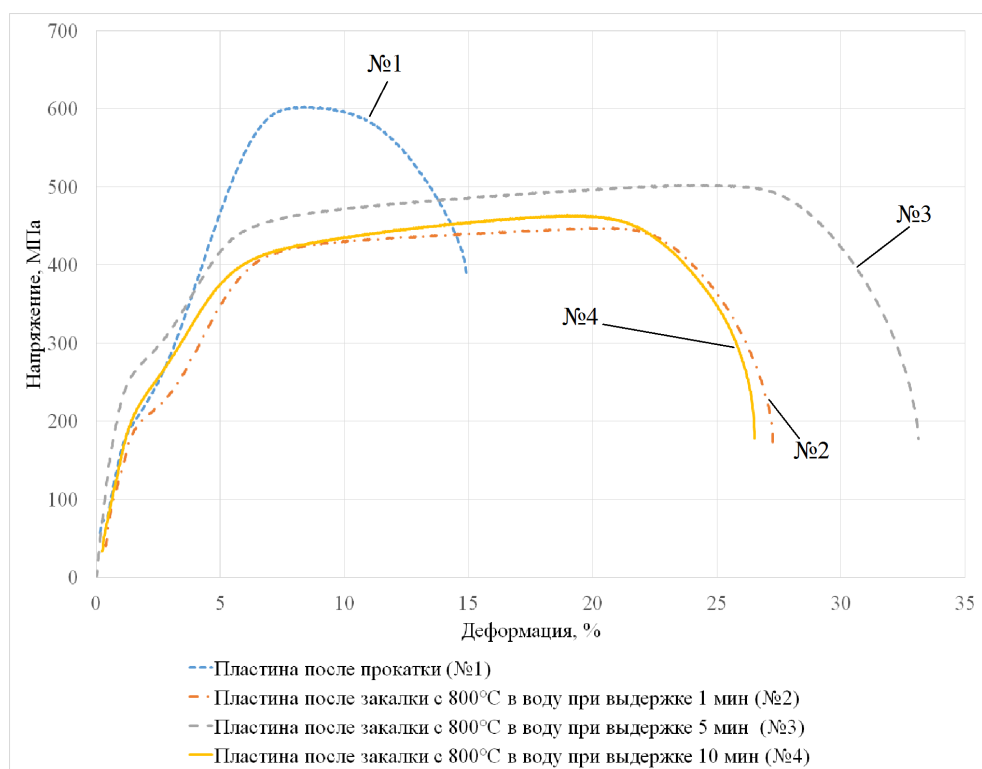


Рисунок 3.2.5.2 – Диаграмма растяжения пластин из сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки и закалки

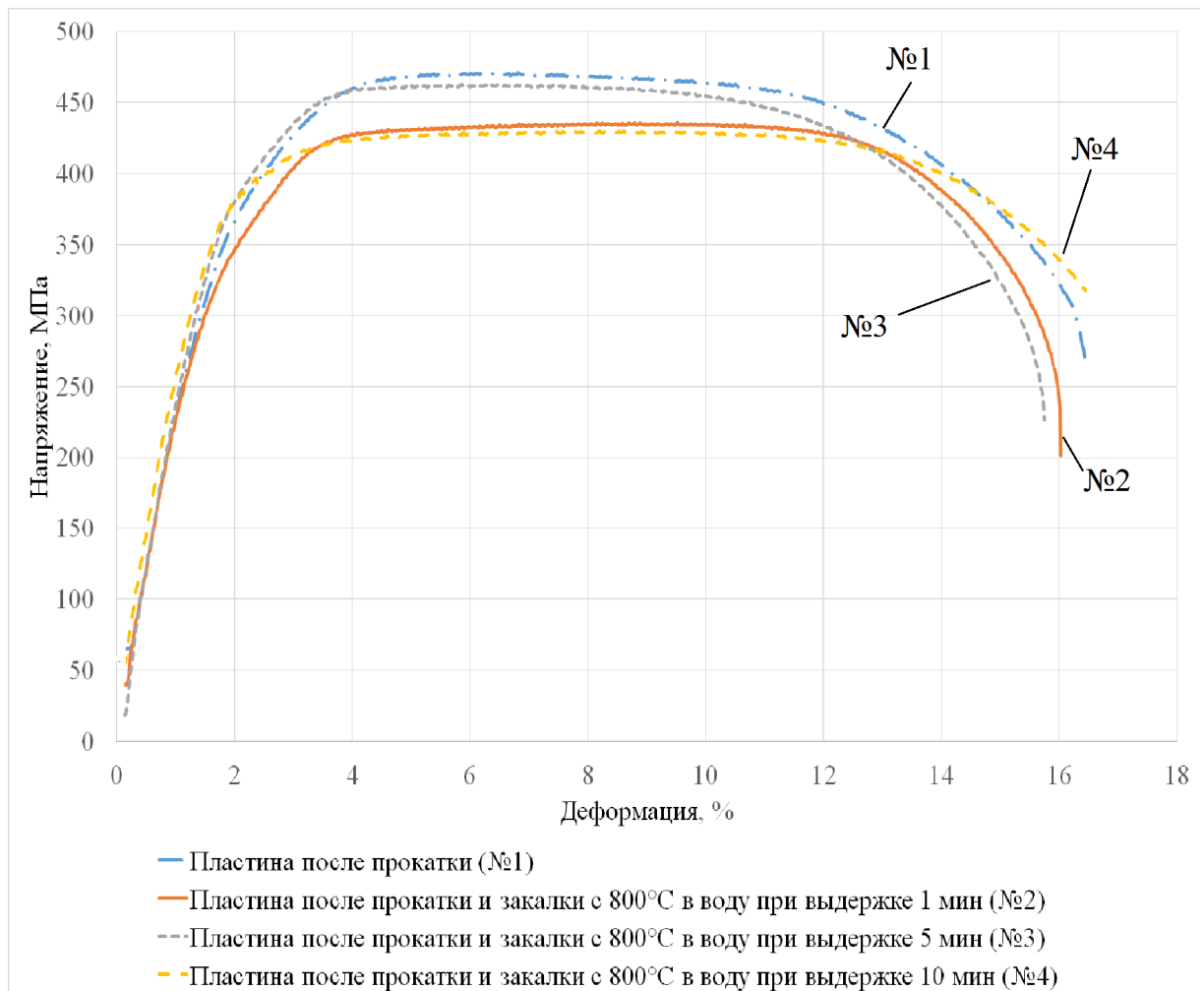


Рисунок 3.2.5.3 – Диаграмма растяжения пластин из сплава Ti-25Nb-5Ta после прокатки и закалки

Как видно из рисунка 3.2.5.1, на диаграмме растяжения сплава Ti-15Nb-5Ta в состоянии после закалки появилась площадка текучести, как на диаграмме сплава Ti-20Nb-5Ta, что может свидетельствовать о выделении  $\alpha''$ -Ti. Значительно возросла пластичность сплава, при небольшом снижении прочности. При этом значительно увеличился модуль Юнга.

На диаграмме растяжения сплава Ti-20Nb-5Ta площадка сохраняется. Пластичность сплава значительно возрастает при небольшом снижении прочности. При закалке после выдержке в 1 мин модуль Юнга сплава снижается,

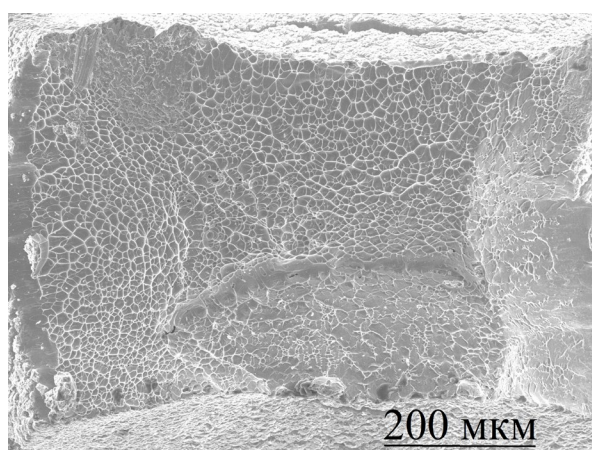


при выдержке в течении 5 мин – резко возрастает, при выдержке 10 мин – снова падает.

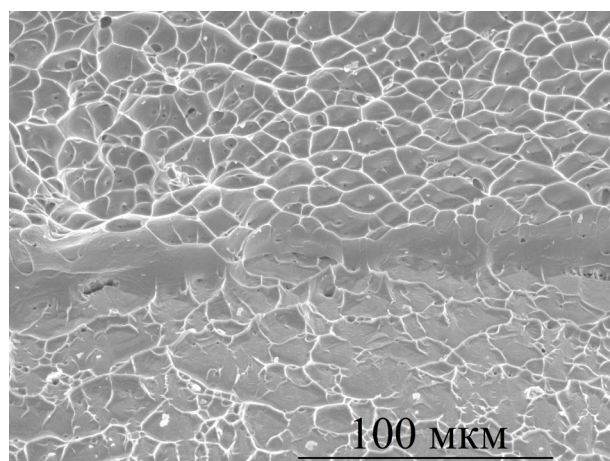
На диаграмме растяжения сплава Ti-25Nb-5Ta площадка текучести не появляется. По сравнению с другими сплавами после закалки, механические свойства изменились слабо.

Закалка привела к значительному росту пластичности сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta, при небольшом падении прочности.

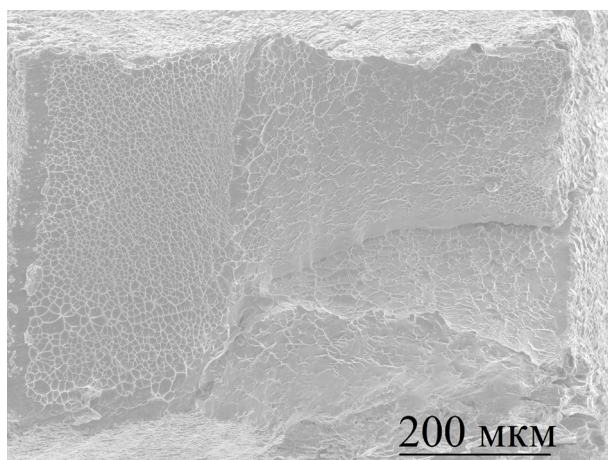
После механических испытаний, излом изучался с помощью сканирующей электронной микроскопии. Результаты фрактографических исследований закаленных пластин после разрыва представлены на рисунке 3.2.5.4-3.2.5.6.



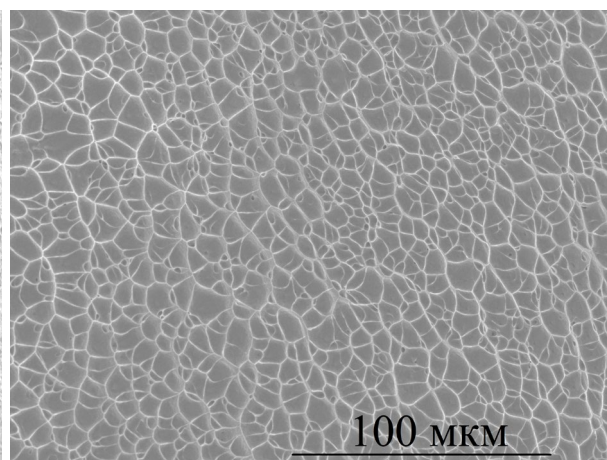
а)



б)

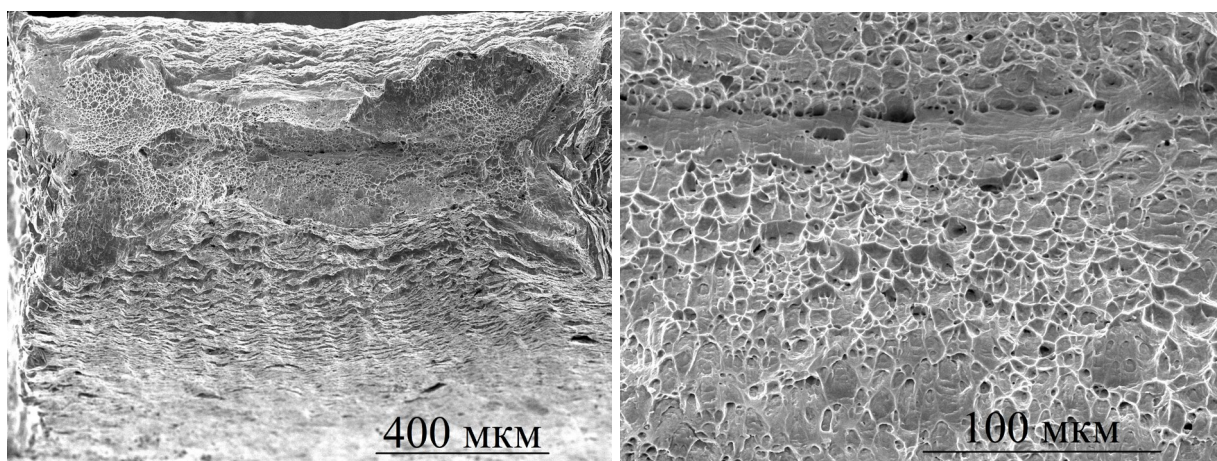


в)



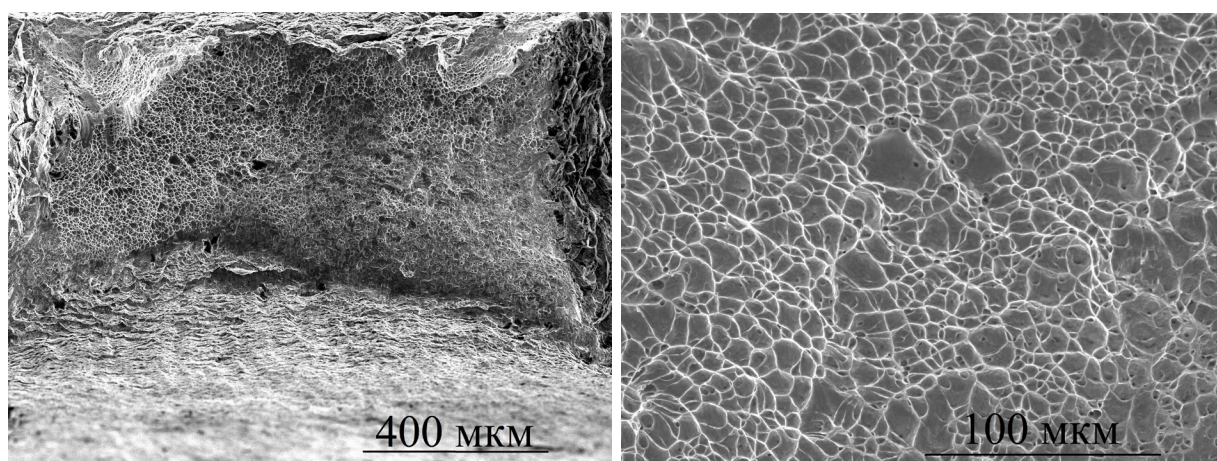
г)

Рисунок 3.2.5.4 – Фрактография изломов образцов сплава Ti-15Nb-5Ta после закалки с температуры в 800°C с выдержкой 1 мин (а, б) и 10 мин (в, г)



а)

б)



400 мкм

100 мкм

в)

г)

Рисунок 3.2.5.5 – Фрактография изломов образцов сплава Ti-20Nb-5Ta после закалки с температуры в 800°C с выдержкой 1 мин (а, б) и 10 мин (в, г)



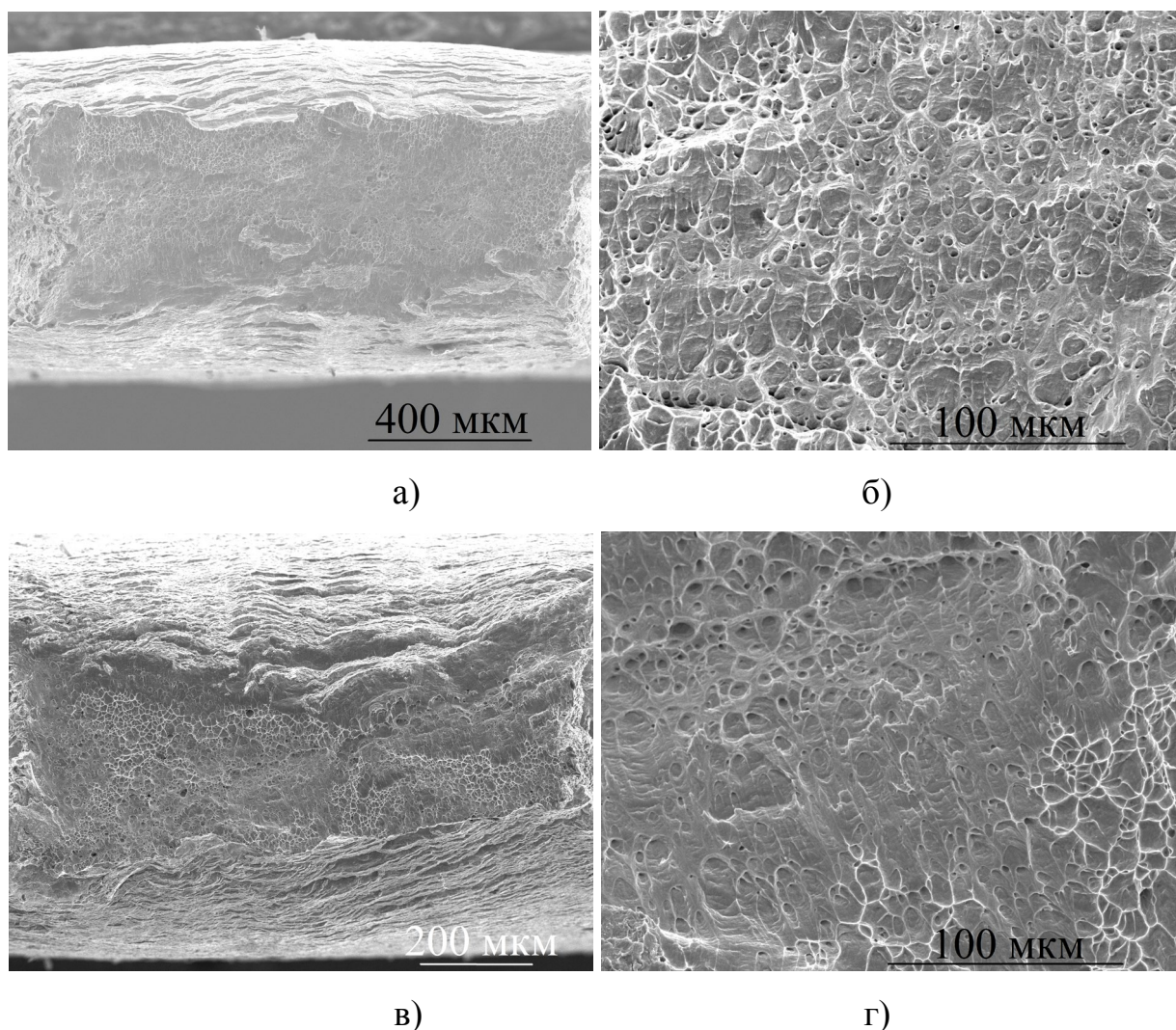


Рисунок 3.2.5.6 – Фрактография изломов образцов сплава Ti-25Nb-5Ta после закалки с температуры в 800°C с выдержкой 1 мин (а, б) и 10 мин (в, г)

Как видно из фотографий на рисунках 3.2.5.4-3.2.5.6, характер излома образцов после закалки не изменился. Излом носит вязкий характер и образцы по-прежнему разрушаются с образованием шейки.

Для определения фазового состава сплавов после закалки был применен РФА. Результаты РФА образцов в состоянии после закалки с выдержкой в 1, 5 и 10 мин представлены в таблице 3.2.5.2.



Таблица 3.2.5.2 – Результаты РФА пластин сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta после закалки с 800°C в воду

Сплав	Размерность	Фазовый состав	После прокатки, %	Выдержка 1 мин, %	Выдержка 5 мин, %	Выдержка 10 мин, %
Ti-15Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	52,9±0,5			
		$\alpha'$ -Ti	25,0±0,2			
		$\alpha''$ -Ti	22,2±0,4	100±0,0	100,0±0,0	100±0,0
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	52,8±0,5			
		$\alpha'$ -Ti	24,9±0,2			
		$\alpha''$ -Ti	24,9±0,2	100±0,0	100,0±0,0	100±0,0
Ti-20Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	33,2±0,1			4,8±0,1
		$\alpha''$ -Ti	66,8±0,1	100±0,0	100,0±0,0	95,2±0,1
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	33,1±0,1			4,8±0,1
		$\alpha''$ -Ti	66,9±0,1	100±0,0	100,0±0,0	95,2±0,1
Ti-25Nb-5Ta	Объёмная доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
	Весовая доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0

Из результатов РФА и механических испытаний видно, что закалку сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta приводит к выделению  $\alpha''$ -Ti. При этом меняется характер диаграммы растяжения сплава Ti-15Nb-5Ta – появляется площадка текучести. Закалка сплава Ti-25Nb-5Ta не меняет фазовый состав и характер диаграммы растяжения.

Исходя из характера диаграмм растяжения сплава Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta и их фазового состава можно отметить, что фаза  $\alpha''$ -Ti в сплаве могут испы-

тывать термоупругое мартенситное превращение, приводящее к появлению частичного сверхупругого поведения.

Также, как и для отожженных образцов, была исследована микроструктура закаленных сплавов с помощью световой оптической микроскопии. Результаты представлены на рисунках 3.2.5.7-3.2.5.9.

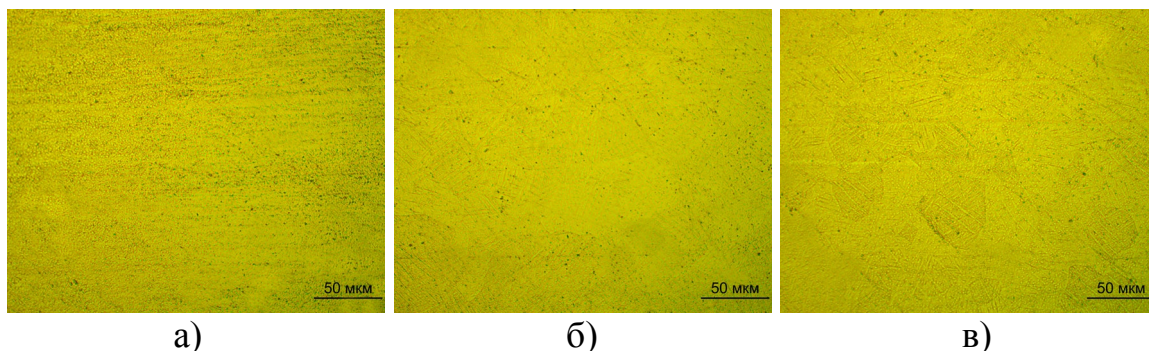


Рисунок 3.2.5.7 – Микроструктура сплава Ti-15Nb-5Ta после закалки с 800°C в воду с предварительной выдержкой: а – 1 мин; б – 5 мин; в – 10 мин

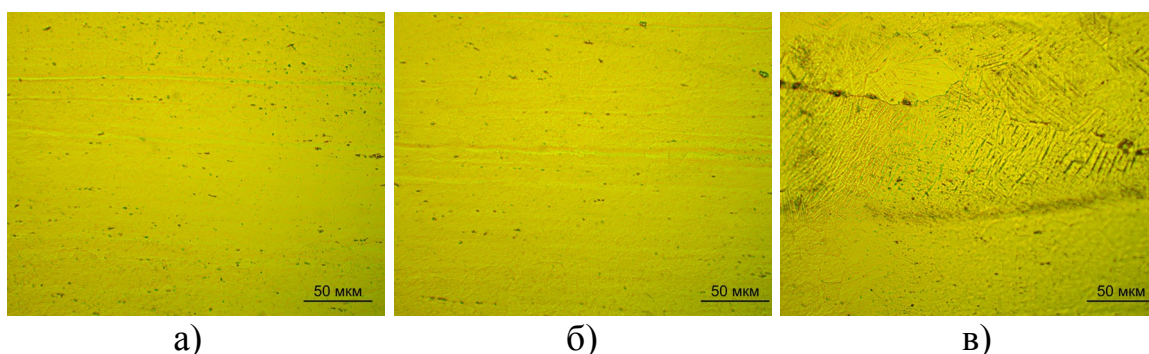


Рисунок 3.2.5.8 – Микроструктура сплава Ti-20Nb-5Ta после закалки с 800°C в воду с предварительной выдержкой: а – 1 мин; б – 5 мин; в – 10 мин

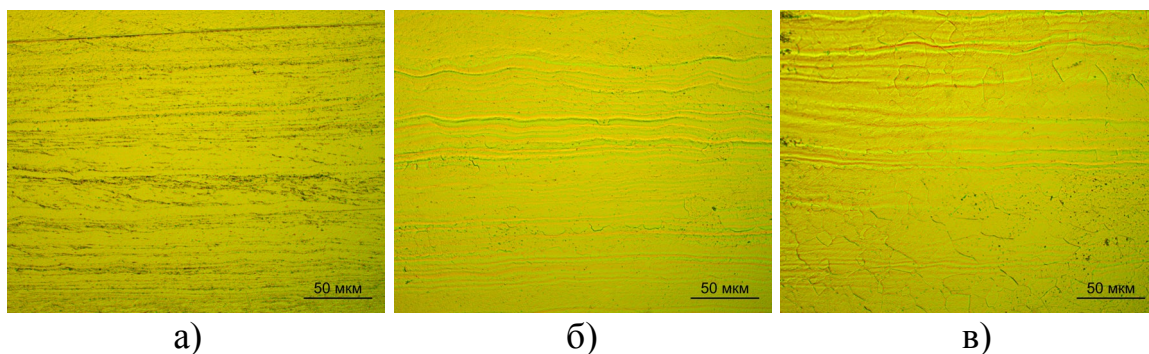
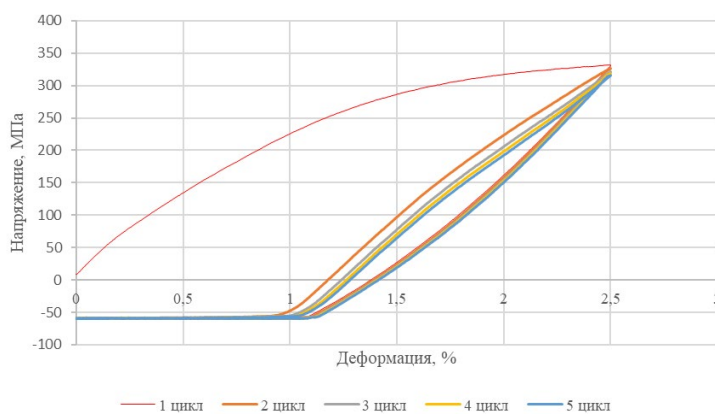
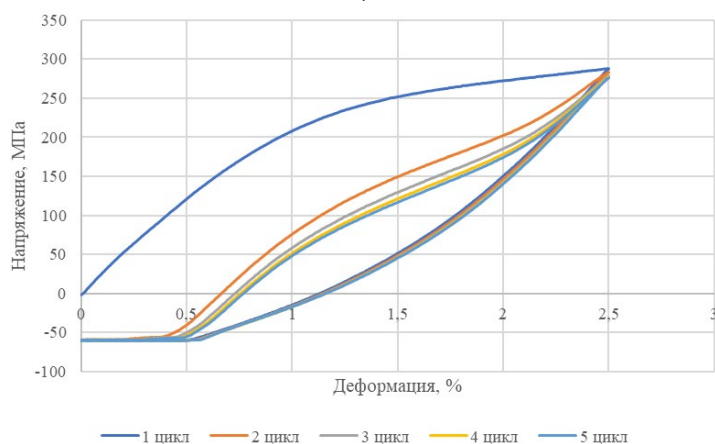


Рисунок 3.2.5.9 – Микроструктура сплава Ti-25Nb-5Ta после закалки с 800°C в воду с предварительной выдержкой: а – 1 мин; б – 5 мин; в – 10 мин

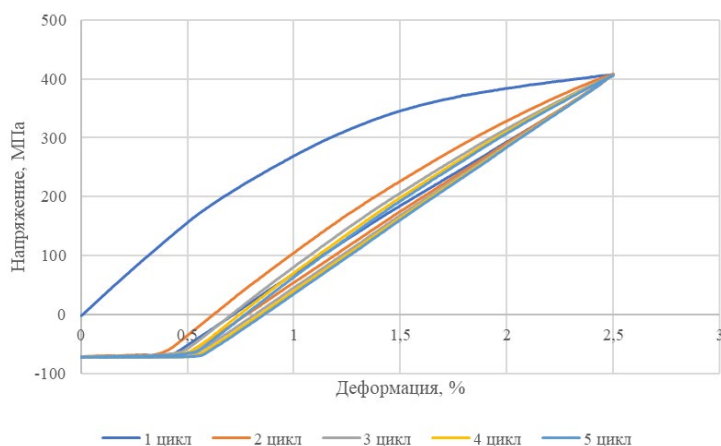
Для оценки сверхупругих свойств сплавов, пластины после закалки с  $800^{\circ}\text{C}$  при выдержке в течение 5 мин, были подвергнуты циклическим нагрузкам с деформацией до 2,5%. Диаграммы растяжения при 5-и кратном циклическом нагружении представлены на рисунке 3.2.5.10.



а)



б)



в)

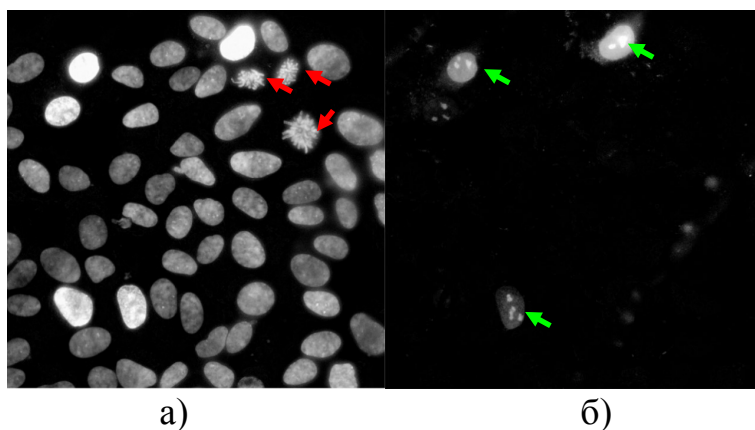
Рисунок 3.2.5.10 – Диаграммы растяжения при циклических нагрузках сплава: а – Ti-15Nb-5Ta; б – Ti-20Nb-5Ta; в – Ti-25Nb-5Ta

Как видно из диаграмм растяжения на рисунке 3.2.5.3, частично сверхупругое поведение можно наблюдать в сплавах Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta. В сплаве Ti-15Nb-5Ta сверхупругая деформация составляет примерно 0,2-0,25%. В сплаве Ti-20Nb-5Ta сверхупругая деформация составляет примерно 0,5%. Сплав Ti-25Nb-5Ta не продемонстрировал сверхупругое поведение.

Таким образом, исходя из механических свойства, для дальнейшего получения проволоки и композиционного материала, следует выбрать сплава Ti-20Nb-5Ta. Далее сплавы сравнивали по их биохимической совместимости.

### 3.2.6 Биосовместимость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta при исследовании *in vitro*

Результаты исследования цитотоксичности сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и чистых металлов представлены в таблице 3.2.6.1. На рисунке 3.2.6.1 представлен пример окрашивание клеток, высеянных на пластину сплава Ti-20Nb-5Ta.



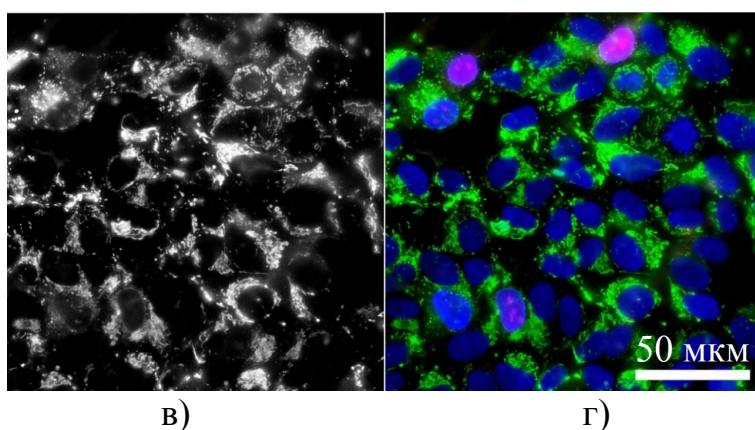


Рисунок 3.2.6.1 – а – флуоресценция Hoechst, б – флуоресценция PI, в – флуоресценция MTDR (митохондрии клеток), г – наложение каналов. Красные стрелки – клетки с различимыми хромосомами, зеленые стрелки – клетки с нарушенной проницаемостью плазматической мембраны

Таблица 3.2.6.1 – Токсичность поверхности изучаемых образцов

Образец	Кол-во клеток шт./мм <sup>2</sup>	Кол-во мертвых клеток, %	Митотический индекс, %
Контроль	2510±125	3,2 ± 1,0	1,6±0,3
Ti-15Nb-5Ta	2187±131	4,9 ± 1,4	1,4 ± 0,4
Ti-20Nb-5Ta	1718±444	5,6±3,3	1,1±0,7
Ti-25Nb-5Ta	1351±515	11,9±4,4	1±0,4
Nb	291±35	31,7±4,0	0
Ta	1680±311	10,3±3,0	0,9±0,2
Ti	1023±263	14,3±3,6	1,1±0,4
TiNi	2102±132	5,5±1,2%	1.7±0,8

Как видно из результатов исследования, чистые металлы Ti и Ta, а также сплавы Ti-(15-20)Nb-5Ta являются биологически совместимыми с организмом человека. Чистый Nb проявил наименьшую совместимость и отрицательно сказался на совместимости сплавов – с увеличением содержания Nb биологическая совместимость сплава падала.



### 3.2.7 Биосовместимость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta при исследовании *in vivo*

Кроме испытаний *in vitro*, выбранные сплавы были испытаны и *in vivo*. Результаты исследования цитотоксичности сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и чистых металлов при испытаниях *in vivo* представлены в таблице на рисунках 3.2.7.1–3.2.7.4.

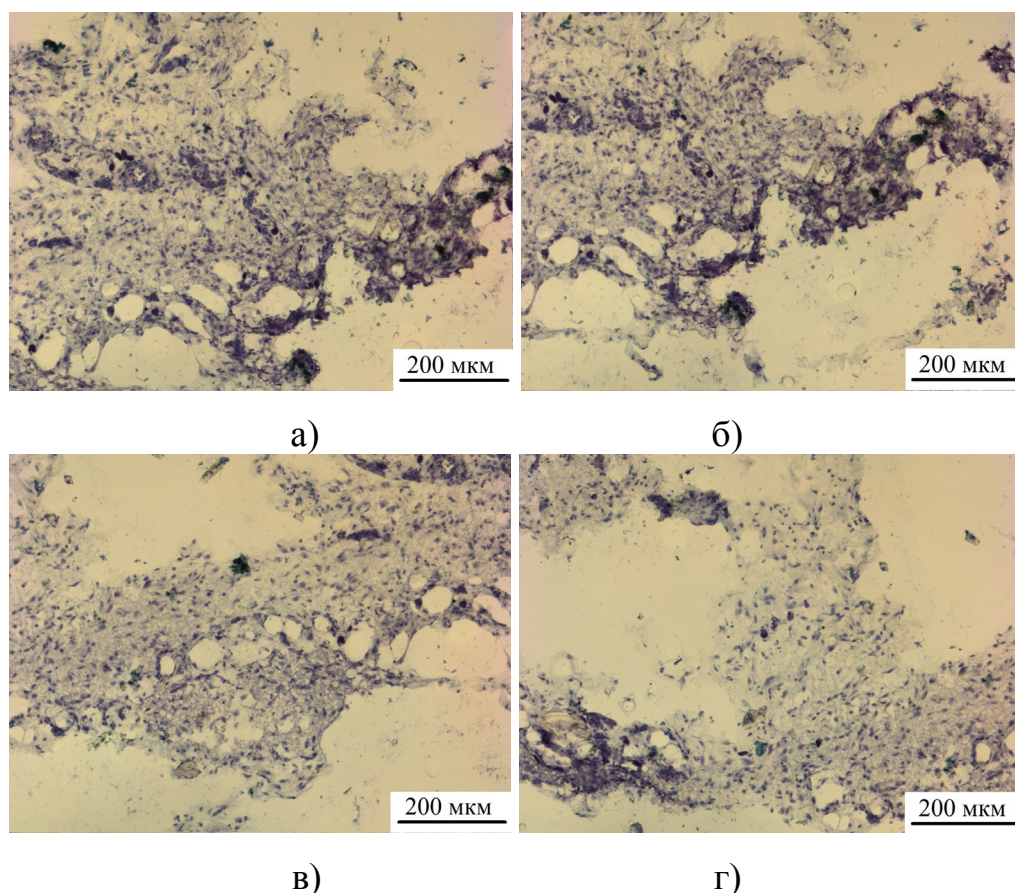


Рисунок 3.2.7.1 – Препарат среза ткани, окружающий образец после подкожной имплантации животному через неделю после имплантации: а – Ti, б – TiNi, в – Nb, г – Ta

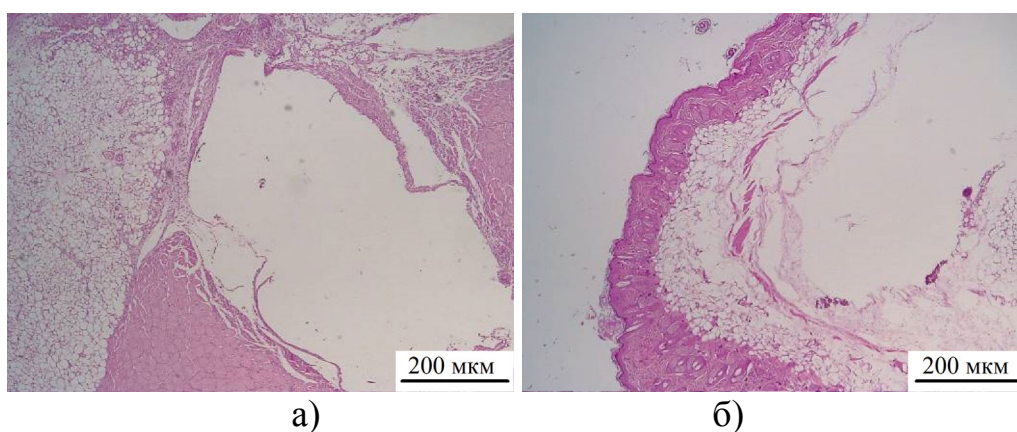
В образцах сплава Ti-15Nb-5Ta через 1 неделю от начала имплантации, в зоне, прилежащей к имплантату, в мышцах определялась полость, фиброзированные стенки были неравномерно отечны (рисунок 3.2.7.2(а)). В стенках и прилежащей мышечной ткани отмечалась воспалительная инфильтрация пре-

имущественно гистиоцитами с примесью лимфоцитов, нейтрофилами (до 34 в РПЗх 400). Фрагмент костного мозга были без выраженных патологических изменений.

Через 4 недели имплантации было отмечено, что кожа осталась без выраженных патологических изменений (рисунок 3.2.7.2(б)). В жировой клетчатке была видна полость, при этом внутренние стенки оставались отечны с очагами кальцификации.

Через 12 недель исследования отмечалось, что кожа и мягкие ткани остались без выраженных патологических изменений (рисунок 3.2.7.2(в)). В глубоких отделах подкожно-жировой клетчатки виден лимфатический узел с признаками реактивной гиперплазии. Костный мозг при этом 100% клеточный, 3-х ростковый.

На всех сроках имплантации (1-й, 4-й и 12 неделях) отмечается, что в печени распространена белковая дистрофия гепатоцитов, в почке – полнокровие, очаговая белковая дистрофия эпителия почечных канальцев в подкапсульных отделах (рисунок 3.2.7.2(г-д)), в надпочечнике – полнокровие мозгового слоя.



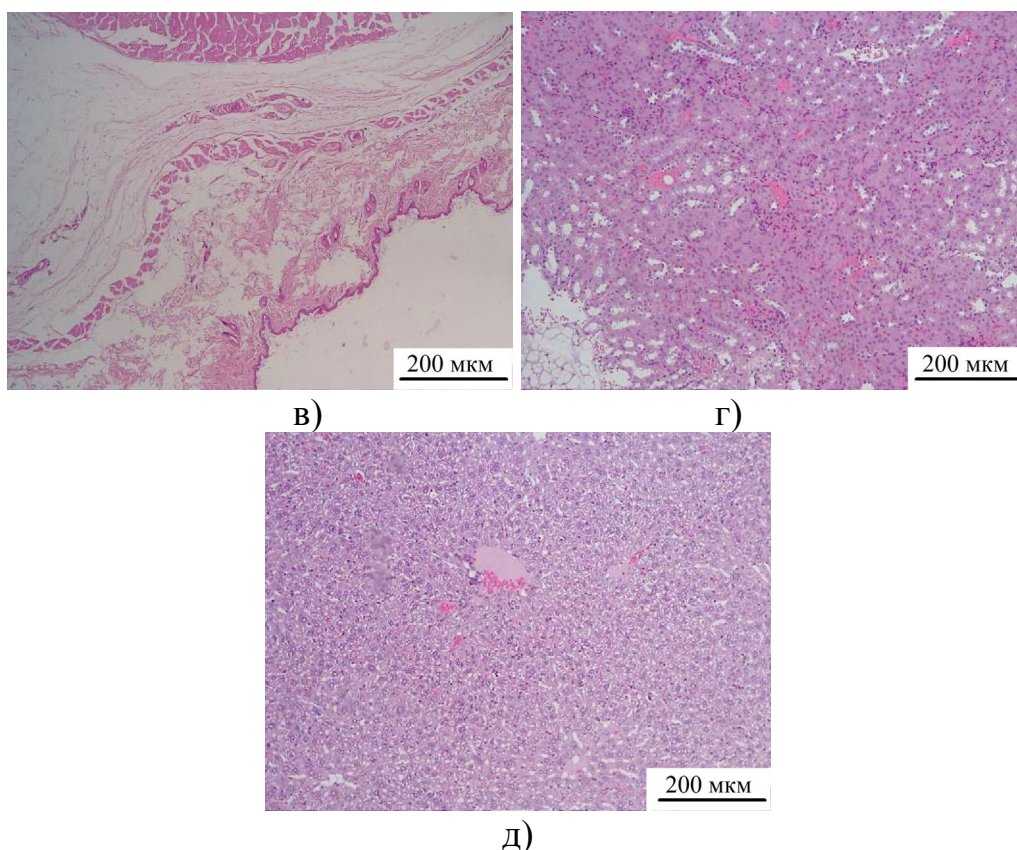


Рисунок 3.2.7.2 – Препарат среза ткани рядом с имплантацией пластины сплава Ti-15Nb-5Ta: а - после 1-й недели имплантации; б - после 4-х недель имплантации; в - после 12-и недель имплантации; г - препарат среза ткани почки после 2-х недель имплантации; д - препарат среза ткани печени после 2-х недель имплантации

В образцах тканей с имплантированными пластинами сплава Ti-20Nb-5Ta через 1 неделю от начала имплантации было отмечено, что в зоне, прилежащей к имплантату, кожа осталась без выраженных воспалительных изменений, дерма истончена (рисунок 3.2.7.3(а)). В мягких тканях (мышцах) отмечалась очаговая воспалительная умеренно выраженная инфильтрация, преимущественно из плазмоцитов, с примесью нейтрофилов (12 в РПЗ X 400). В костно-мозговой полости 3-х заметно ростковое кроветворения, клеточность 100%, полнокровие.

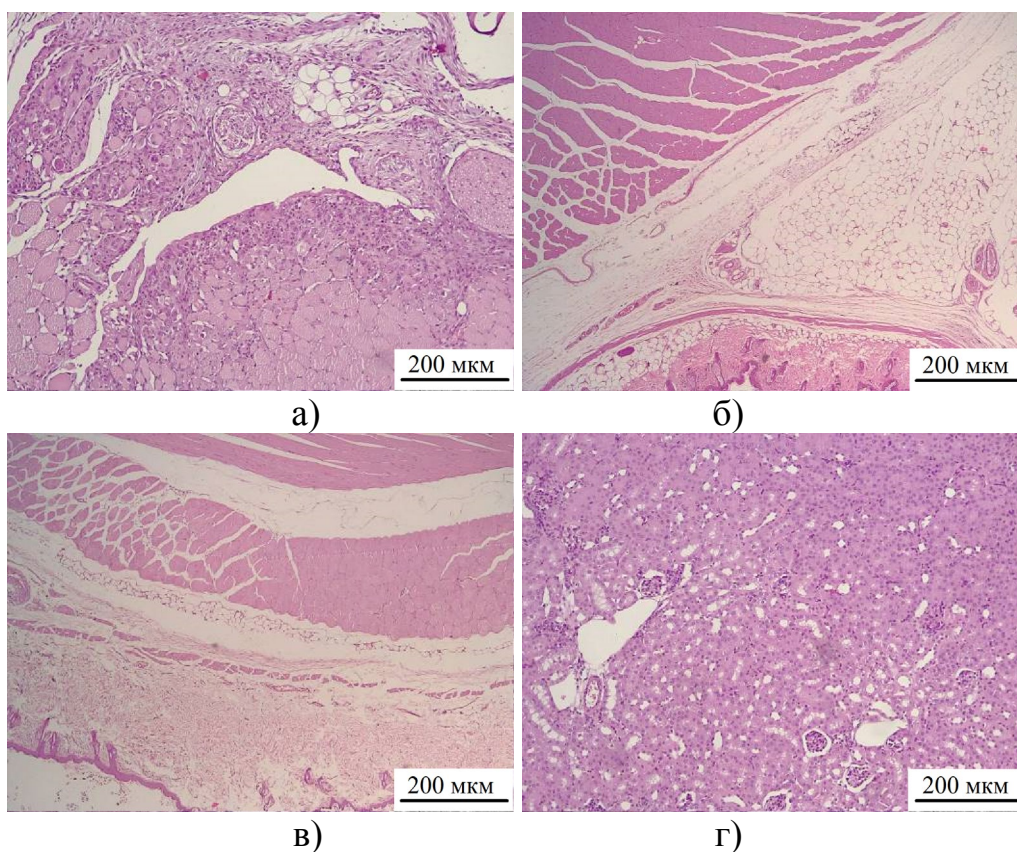
Через 4 недели кожа осталась без выраженных патологических изменений (рисунок 3.2.7.3(б)). В жировой клетчатке и периваскулярно в мышцах заметна

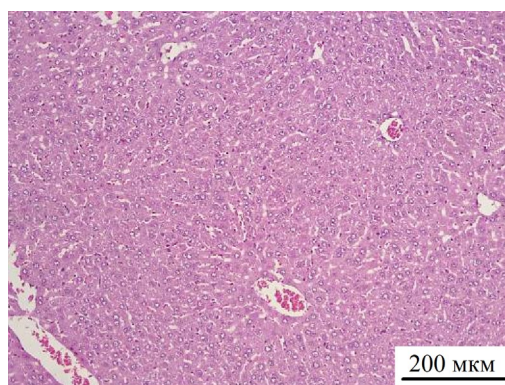


очаговая слабо выраженная гистиоцитарная воспалительная инфильтрация, местами с примесью единичных нейтрофилов, пролиферация фибробластов. Костный мозг – 100% клеточность, 3-х ростковый.

Через 12 недель исследования отмечалось в дерме очаги склероза, очаговая слабо выраженная лимфо-плазмноклеточная воспалительная инфильтрация (рисунок 3.2.7.3(в)). Костный мозг обычного гистологического строения.

В почках и печени видно, что на всех сроках (1-й, 4-й и 12 неделях) отмечается неравномерно выраженное полнокровие, белковая дистрофия гепатоцитов и нефротелия, очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рисунок 3.2.7.3(г-д)).





д)

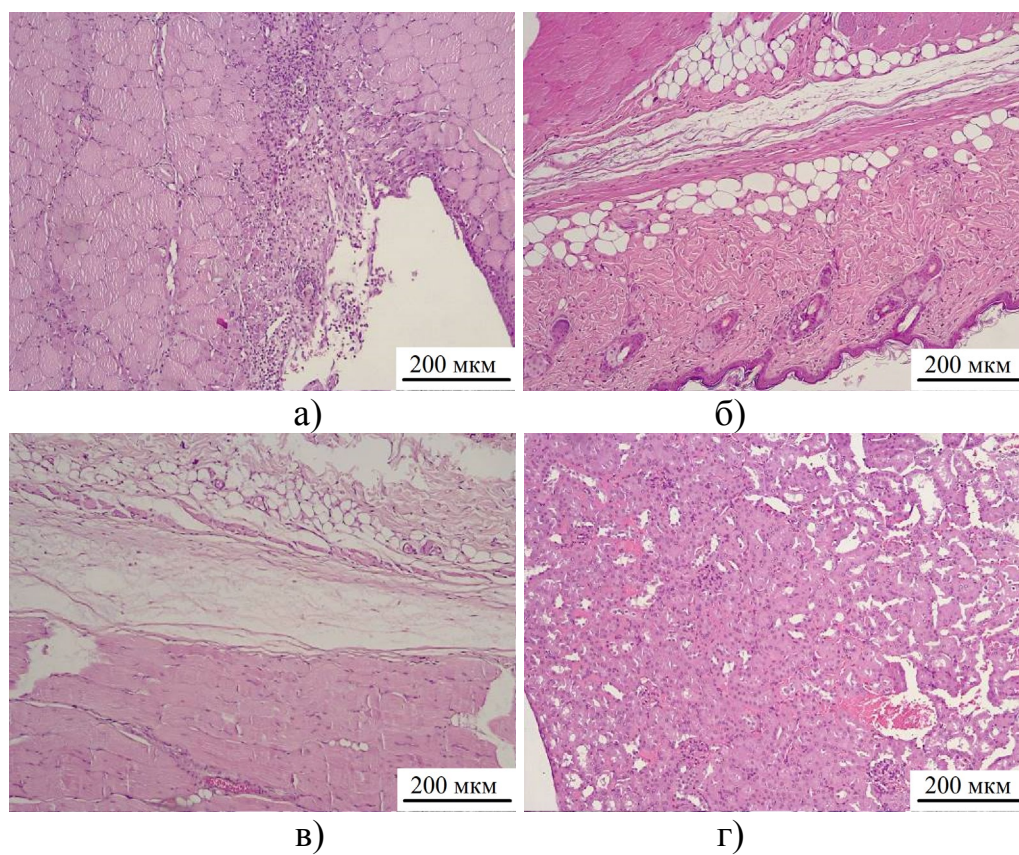
Рисунок 3.2.7.3 – Препарат среза ткани рядом с имплантацией пластины сплава Ti-20Nb-5Ta: а - после 1-й недели имплантации; б - после 4-х недель имплантации; в - после 12-и недель имплантации; г - препарат среза ткани почки после 2-х недель имплантации; д - препарат среза ткани печени после 2-х недель имплантации

В образцах тканей с имплантированными пластинами сплава Ti-25Nb-5Ta через 1 неделю (рисунок 3.2.7.4(а)) от момента имплантации отмечено, что, в зоне, прилежащей к имплантату, наблюдалась очаговая умеренно выраженная лимфо-плазмноклеточная воспалительная инфильтрация в дерме. В жировой клетчатке заметна диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация из гистиоцитов (тканевые макрофаги), нейтрофилов (до 25 в РПЗХ400). В мышцах отмечена очаговая воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, плазмоцитов, единичных нейтрофилов (5 в 3 РПЗх400). В лимфатическом узле видна реактивная гиперплазия.

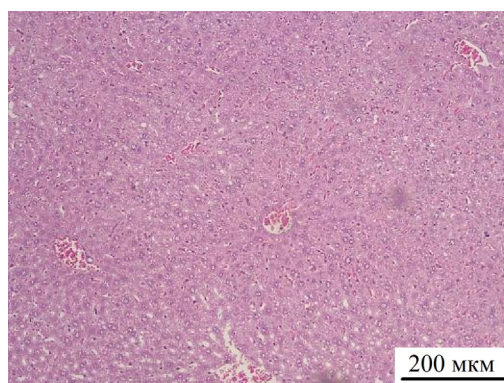
Через 4 недели в дерме заметна минимально выраженная воспалительная инфильтрация из плазмоцитов, макрофагов (рисунок 3.2.7.4(б)). В подкожно-жировой клетчатке виден лимфатический узел с признаками реактивной гиперплазии. В мышцах очаговый отек, слабо выраженная воспалительная инфильтрация из плазмоцитов.

Через 12 недель исследования отмечалось, что в прилежащей к мышцам жировой клетчатке слабо выраженная воспалительная инфильтрация из плазмациитов, пролиферация фибробластов, очаги фиброза (рисунок 3.2.7.4(в)). Костный мозг 3х ростковый, клеточность 100%.

В почках и печени отмечено, что на всех сроках (1-й, 4-й и 12 неделях) видны неравномерно выраженная белковая дистрофия и очаговая периваскулярная инфильтрация мононуклеарами (рисунок 3.2.7.4(г-д)).







д)

Рисунок 3.2.7.4 – Препарат среза ткани рядом с имплантацией пластины сплава Ti-25Nb-5Ta: а - после 1-й недели имплантации; б - после 4-х недель имплантации; в - после 12-и недель имплантации; г - препарат среза ткани почки после 2-х недель имплантации; д - препарат среза ткани печени после 2-х недель имплантации

Анализ результатов экспериментально-морфологического исследования позволил выявить ряд закономерностей, отражающих взаимодействие имплантационных материалов:

- на первой неделе после имплантации отмечалось преобладание экссудативной фазы воспаления разной степени выраженности и распространенности;
- на четвертой неделе отмечалась смена тканевой реакции на продуктивную, с развитием в отдельных случаях гранулематозного воспаления с наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. В группе Ti-20Nb-5Ta отмечалась выраженная пролиферация фибробластов;
- на двенадцатой неделе во всех наблюдениях отмечалось разрешение воспалительной реакции, завершение процесса репаративной регенерации с формированием очагового фиброза мягких тканей бедра, в т.ч. надкостничного пространства;

- в зоне размещения имплантов отмечалось сохранение трехросткового кроветворения и гиперклеточность костного мозга.

Интерпретация полученных данных представлена в таблице 3.2.7.1.

Таблица 3.2.7.1 – Биологические свойства в опытах *in vivo* образцов листов сплава системы Ti-Nb-Ta

Сплав / неделя	Первая	Четвертая	Двенадцатая
Ti-25Nb-5Ta	+++	+/-	-
Ti-20Nb-5Ta	++	+	-
Ti-15Nb-5Ta	+++	-	-
Контроль	-	-	-

Критерии полуколичественной оценки выраженности активности воспаления:

- Низкий, «+» - менее 10 нейтрофилов в поле зрения;
- Умеренный, «++» - больше 10, но меньше 30 нейтрофилов в поле зрения;
- Высокий, «+++» - более 30 нейтрофилов в поле зрения;
- Отсутствие активного воспаления - «-»;
- Преобладание хронического воспаления - «+/-».

Таким образом, по результатам исследования биологических свойств в опытах *in vivo* образцов листов сплава системы Ti-Nb-Ta, основанных на полуколичественной оценке активности воспаления, можно сделать следующие выводы:

- для первой недели эксперимента активность воспаления разной степени выраженности (от низкой до высокой) отмечалась во всех экспериментальных группах, кроме контрольной;
- на 4 недели отмечалась смена тканевой реакции на продуктивную, с развитием в отдельных случаях гранулематозного воспаления с наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. В группе Ti-20Nb-5Ta отмечалась выраженная пролиферация фибробластов.
- при оценке биологических свойств в опытах *in vivo* образцов листов сплава системы Ti-Nb-Ta, предпочтение можно отдать Ti-20Nb-5Ta, так как, выраженность воспаления в динамике уменьшалась.

### **3.3 Исследование свойств проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta**

#### **3.3.1 Исследование механических свойств проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta**

После исследования биосовместимости и механических свойств сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и выбора сплава Ti-20Nb-5Ta как наиболее перспективного для медицинского применения, была получена проволока диаметром 280 мкм для дальнейшего получения композиционного материала. Аналогично технологии получения пластин, слиток сплава Ti-20Nb-5Ta был отожжен при температуре 900°C в течении 12 ч в вакууме. После этого слиток был прокатан до получения размеров сечения 10x10 мм<sup>2</sup> при подогреве до 600°C. Затем полученный пруток был прокован до диаметра 2 мм с помощью ротационной ковки при предварительном подогреве до 500°C. Дальнейшее волочение проводилось при подогреве до 400°C. Промежуточные отжиги в вакууме при 600°C в течении 30 мин проводились при диаметрах проволоки 2 и 1 мм.

Результаты механических испытаний проволоки промежуточных диаметров представлены в таблице 3.3.1.1.

Таблица 3.3.1.1 – Изменение механических свойств проволоки в процессе волочения

Образец	$\delta$ , %	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_B$ , МПа
Проволока $\varnothing 2$ мм	$4,9 \pm 0,2$	$473 \pm 5$	$764 \pm 7$
Проволока $\varnothing 2$ мм после отжига при $600^\circ\text{C}$ , 30 мин	$4,1 \pm 0,3$	$534 \pm 7$	$747 \pm 9$
Проволока $\varnothing 1$ мм (без отжига на $\varnothing 2$ мм)	$1,7 \pm 0,1$	$633 \pm 5$	$986 \pm 8$
Проволока $\varnothing 1$ мм (с отжигом на $\varnothing 2$ мм)	$5,6 \pm 0,4$	$426 \pm 7$	$774 \pm 9$
Проволока $\varnothing 0,5$ мм (отжиг на $\varnothing 1$ мм $600^\circ\text{C}$ , 30 мин)	$5,8 \pm 0,2$	$413 \pm 5$	$852 \pm 11$
$\varnothing 0,28$ мм	$5,0 \pm 0,1$	$537 \pm 8$	$859 \pm 8$

Как видно из таблицы 3.3.1.1, с увеличением степени деформации (уменьшением диаметра проволоки в процессе волочения), ожидаемо, увеличивается прочность проволоки, но уменьшается пластичность. Можно предположить, что из-за наклепа, несмотря на подогрев проволоки.

После волочения проволока была подвергнута закалке с  $800^\circ\text{C}$  в воду после выдержки в течении 1, 2,5, 5 и 10 мин. Результаты механических испыта-

ний проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta представлены в таблице 3.3.1.2 и на рисунке 3.3.1.1. Модуль Юнга при различных выдержках был от 30 до 40 ГПа.

Таблица 3.3.1.2 – Механические свойства проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta

Состояние	$\delta$ , %	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_B$ , МПа
После волочения	5,0±0,1	537±5	859±7
Закалка с 800°С при выдержке 1 мин	9,6±0,5	223±4	596±1
Закалка с 800°С при выдержке 2,5 мин	9,1±0,5	256±8	626±5
Закалка с 800°С при выдержке 5 мин	9,1±0,8	249±7	644±7
Закалка с 800°С при выдержке 10 мин	8,7±0,7	269±4	651±6



Диаграммы растяжения представлены на рисунке 3.3.1.1.

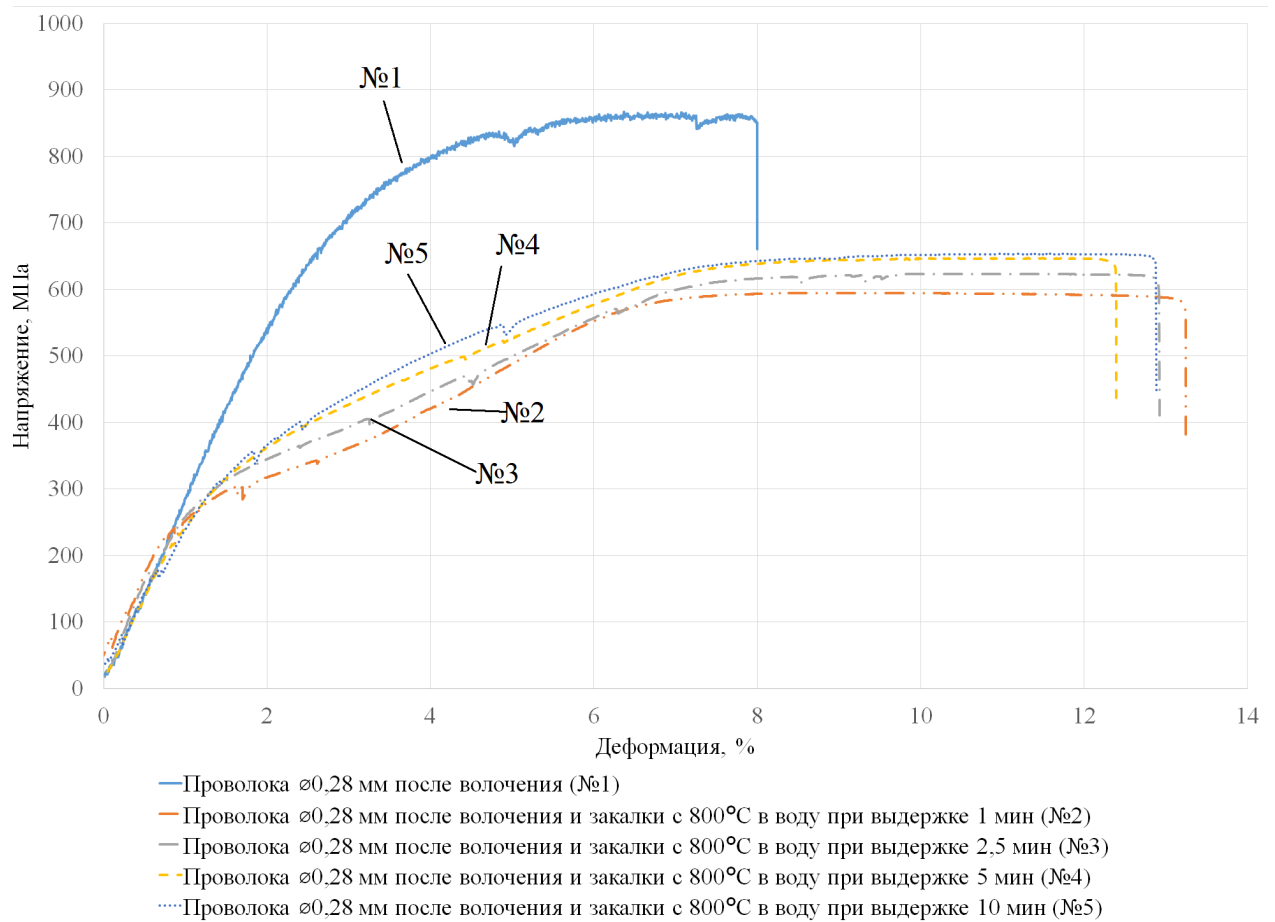


Рисунок 3.3.1.1 – Диаграммы растяжения проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta в состоянии после волочения и после закалки

Из таблицы 3.3.1.1 и диаграмм растяжения на рисунке 3.3.1.1 видно, что закалка значительно увеличивает пластичность сплава вместе с падением прочности. На диаграмме растяжения при этом появляется площадка текучести, свидетельствующая о возможном выделении  $\alpha'/\alpha''$ -фаз Ti. С увеличением времени выдержки, можно отметить, что площадка текучести становится все менее выраженной. Можно предположить, что с увеличением выдержки перед закалкой  $\beta$ -Ti становится все более стабильным и хуже переходит в  $\alpha'/\alpha''$ - фазы Ti при закалке.

Так как проволока после закалки с предварительной выдержкой в 1 мин проявила наибольшую пластичность и имеет наиболее заметную площадку текучести, данную термическую обработку было решено использовать в качестве финальной.

Таким образом, по результатам механических испытаний можно сделать вывод, что закалка с предварительной выдержкой в 1 мин – наиболее подходящая для финальной ТО.

### 3.3.2 Исследование фазового состава и структуры проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta

Для изучения влияния закалки на структуру и фазовый состав проволоки были проведены исследования шлифов закаленной проволоки с помощью световой оптической микроскопии и РФА.

В таблице 3.3.2.1 представлены результаты исследований фазового состава проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta после волочения и закалки.

Таблица 3.3.2.1 – Фазовый состав проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta после волочения и закалки

Размерность	Фазовый состав	После волочения	Закалка с 800°C при выдержке 1 мин	Закалка с 800°C при выдержке 2,5 мин	Закалка с 800°C при выдержке 5 мин	Закалка с 800°C при выдержке 10 мин
Объёмная доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	17,9±0,3	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
	$\alpha'$ -Ti		82,1±0,3			
Весовая доля	$\beta$ -Ti	100,0±0,0	17,9±0,3	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
	$\alpha'$ -Ti		82,1±0,3			

Результаты световой микроскопии проволоки после волочения и закалки представлены на рисунке 3.3.2.1

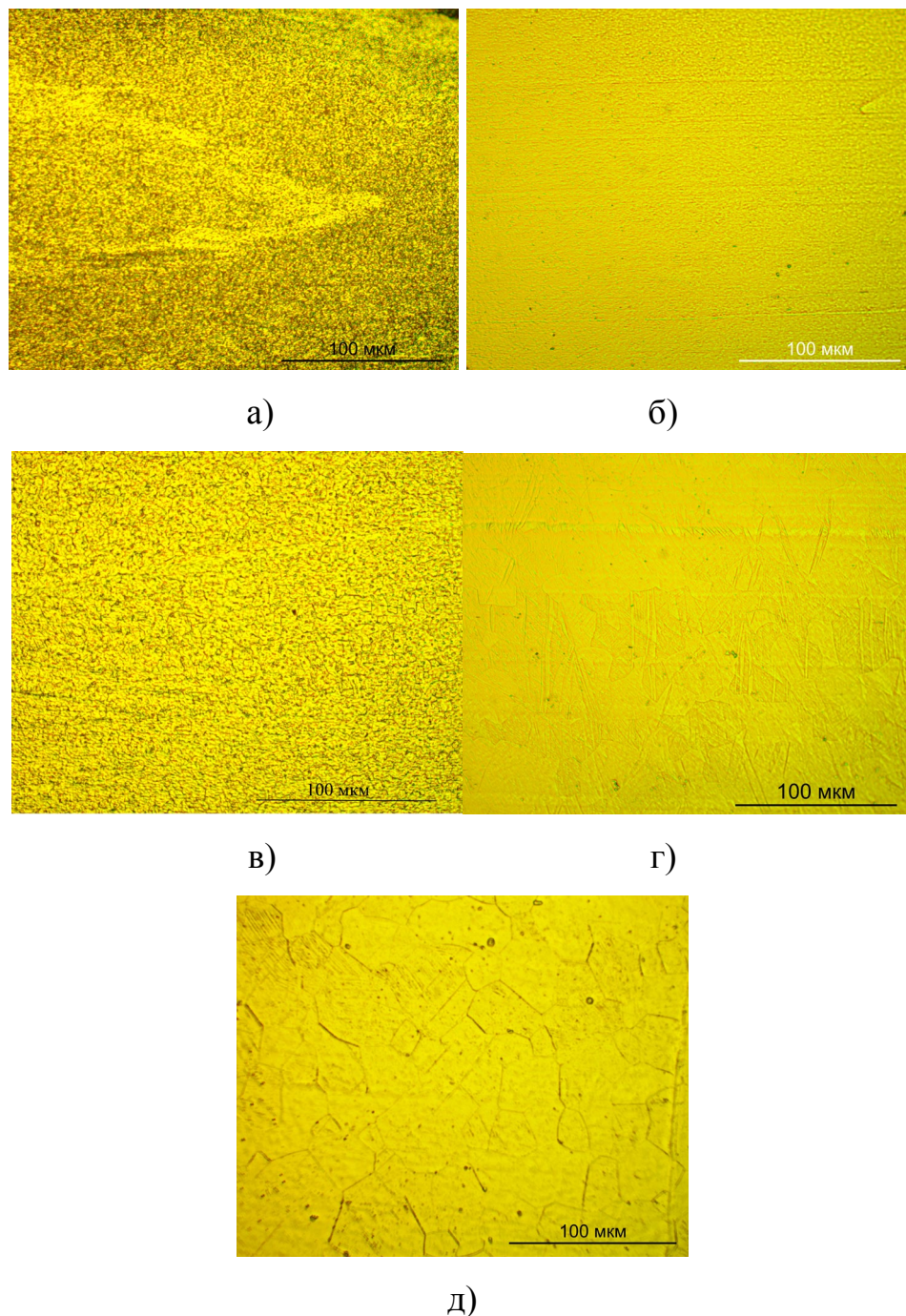


Рисунок 3.3.2.1 – Световая микроскопия проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta после волочения и закалки: а – после волочения; б – после закалки с выдержкой 1 мин; в - после закалки с выдержкой 2,5 мин; г – после закалки с выдержкой 5 мин, д – после закалки с выдержкой 10 мин

Как видно из фотографий на рисунке 3.3.2.1, после волочения проволока имеет слоистую структуру с нетравящимися границами зерен. РФА показал, что проволока полностью состоит из  $\beta$ -Ti.

Закалка с выдержкой в 1 мин не меняет слоистый характер структуры проволоки, границы новых рекристаллизованных зерен еще не протравливаются. По результатам РФА видно, что закалка с выдержкой в 1 мин, приводит к выделению  $\alpha'$ -Ti, что подтверждается площадкой текучести на диаграмме растяжения.

После выдержки при 2,5 мин видна начавшаяся рекристаллизация, видны протравливающиеся границы зерен с размерами до 5 мкм. Площадка текучести на диаграмме растяжения при этом уже менее выраженная, РФА показывает, что проволока полностью состоит из  $\beta$ -Ti.

Выдержка в течении 5 мин приводит к дальнейшему росту рекристаллизованных зерен, при этом внутри зерен видны игольчатые выделения. Размер зерен достигает 50 мкм. Площадка текучести на диаграмме растяжения уже не видна. РФА показывает, что проволока также полностью состоит из  $\beta$ -Ti.

Увеличении времени выдержки до 10 мин приводит к увеличению размеров зерен до 70-80 мкм, внутри зерен по-прежнему видны игольчатые выделения. Площадка текучести на диаграмме растяжения не видна. РФА показывает, что в структуре сплава присутствует только  $\beta$ -Ti.

Исходя из результатов механических испытаний, РФА и световой оптической микроскопии можно сделать вывод, о том, что при увеличении времени выдержки перед закалкой  $\beta$ -фаза становится более стабильной и количество выделяющей после закалки  $\alpha'$ -фазы уменьшается. Для получения большего количества  $\alpha'$ -Ti, время выдержки перед закалкой не должно превышать 1 мин.

### 3.3.3 Фрактография и морфология поверхности проволоки из сплава Ti-20Nb-5Ta

Для исследования поверхности и излома проволоки был использован сканирующий электронный микроскоп. Результаты представлены на рисунках 3.3.3.1-3.3.3.2.

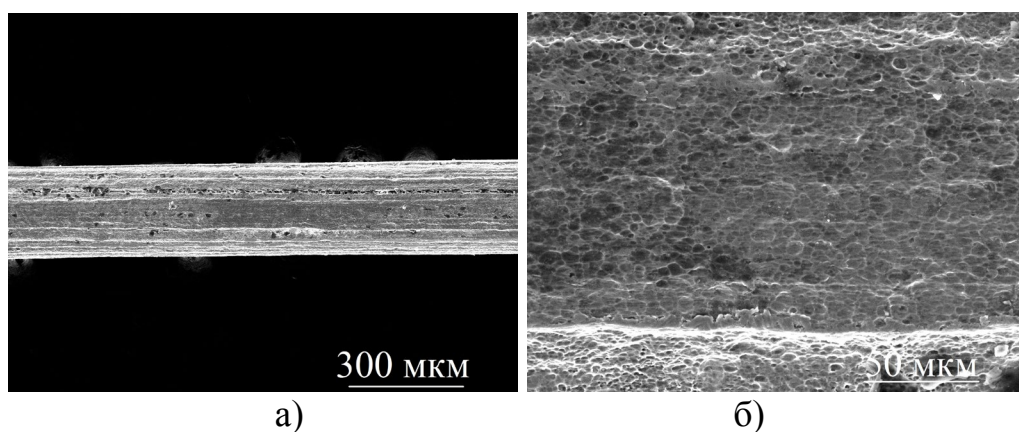


Рисунок 3.3.3.1 – Поверхность проволоки после волочения

На поверхности проволоки видны борозды в направлении волочения, скорее всего следы фильер. Поверхность проволоки при этом имеет раковины, отдаленно напоминающие раковины при разрыве. Сложный рельеф поверхности, с одной стороны может снизить механические свойства проволоки, с другой стороны позволит лучше закрепиться полимерному слою с лекарственными средствами.

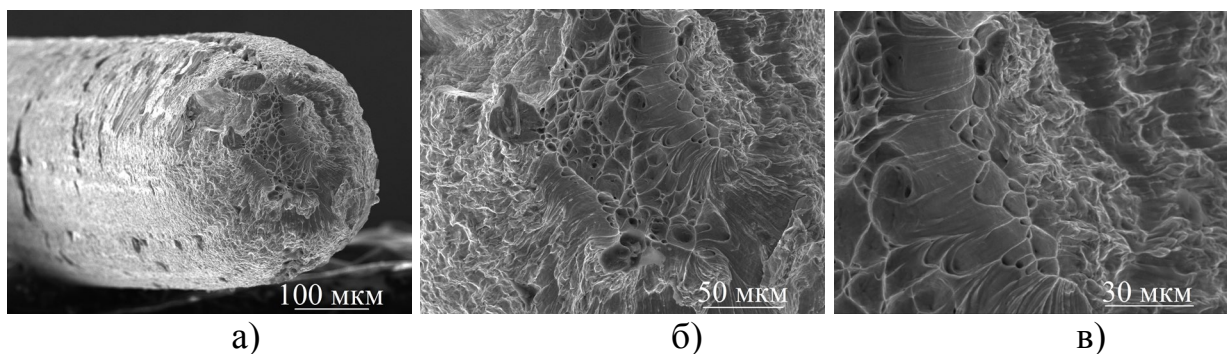


Рисунок 3.3.3.2 – Фрактография проволоки, закаленной с 800°C при выдержке в течении 1 мин

На фотографиях излома проволоки можно увидеть, что проволока разорвалась с образованием шейки, излом носит вязкий характер. В центре излома видны более вытянутые слои. В этой области, скорее всего, произошел окончательный разрыв проволоки.

### 3.4 Выводы по главе 3.

1. На основе исследований влияние состава сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и параметров пластической деформации на структуру, механические и химические свойства образцов в виде пластин и проволоки впервые показано, что наименьшим значением модуля упругости ( $E = 35-40$  ГПа), наиболее полно соответствующим значениям модуля упругости тканей человеческого организма, в сочетании с высокими механическими характеристиками ( $\sigma_{0,2} = 180-220$  МПа,  $\sigma_{\text{в}} = 450-500$  МПа,  $\delta = 25-30$  %) частичной сверхупругостью, и биосовместимостью с тканями человеческого организма обладает сплав Ti-20Nb-5Ta, который является перспективным материалом для применения в имплантологии.

2. Исследовано влияние термической обработки на структуру и механические свойства проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %), являющейся основой для разработанного композиционного материала. Закалка сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta с температуры  $800^{\circ}\text{C}$  в воду приводит к значительному увеличению пластичности, предела текучести и незначительному снижению предела прочности. Механические свойства сплава Ti-25Nb-5Ta после закалки изменились незначительно. Лучший комплекс механических характеристик достигается при закалке в воду с температуры  $800^{\circ}\text{C}$  с выдержкой 1-5 мин.

3. Установлено влияние количества переплавов при получении слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta на гомогенность распределения тугоплавких компонентов. Для получения монолитного слитка требуется не менее 3 переплавов, а для обеспечения гомогенности распределения легирующих элементов – не менее 7 переплавов. Показано, что гомогенизирующий отжиг сплавов Ti-



(15-25)Nb-5Ta после выплавки при температурах от 900°C приводит к разрушению дендритной структуры и рекристаллизации. Отжиг после прокатки при температурах 300-400 °C приводит к значительному увеличению прочности сплавов, но при этом снижается пластичность. Отжиг при 600-800°C приводит к одновременному увеличению пластичности и прочности по сравнению с неотожженными сплавами.

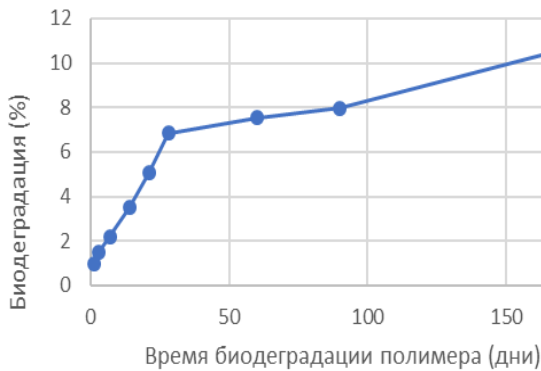
4. Проведены исследования биосовместимости сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) путем оценки *in vitro* жизнеспособности контрольных человеческих клеток и путем испытаний *in vivo* на крысах. Выявлено, что данные сплавы обладают лучшей биосовместимостью по сравнению с титаном, сплавом ВТ-6 и нитинолом.

## ГЛАВА 4. КОМПОЗИЦИОННЫЙ ПОЛИМЕРНЫЙ МАТЕРИАЛ

В главе 4 представлены результаты изучения свойств модельных полимерных покрытий. Исследовались особенности биодеградации, механические свойства, структура, кинетика выхода лекарственных средств, биосовместимость модельных полимерных покрытий с лекарственными средствами и без.

### 4.1 Изучение биодеградации полимерных пленок

Для определения скорости биодеградации полимерного покрытия при имплантации, модельные полимерные пленки были помещены в буферный раствор, имитирующий внеклеточные жидкости организма. Результаты исследования биодеградации модельных полимерных покрытий в буферном растворе представлены на рисунке 4.1.1.

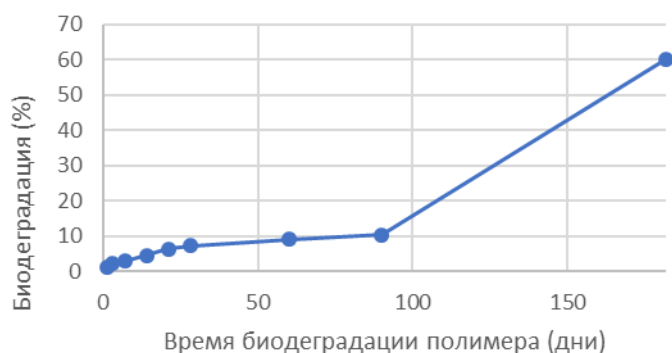


а)



б)





в)

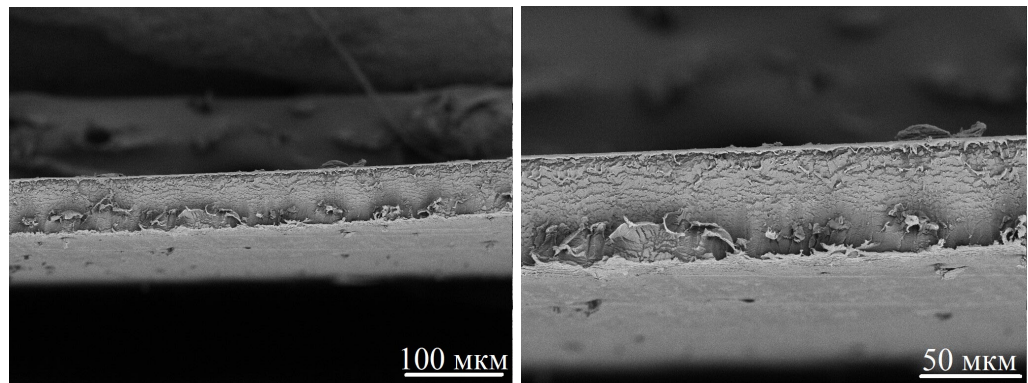
Рисунок 4.1.1 – Зависимость степени биодegradации полимерных пленок ПЛА 180кДа от времени выдержки в буферном растворе: а – 1г на 100мл; б – 3г на 100мл; в – 5г на 100мл

Скорость биодegradации полилактида в течении первых 90 дней практически не изменяется независимо от массы полимерной пленки (1, 3 и 5г полимера на 100 мл.). Так на 90 день для полилактида с молекулярной массой 180 кДа – от 8% до 10,3%.

На 182 день было замечено, что плёнки, приготовленные с использованием 1 грамма полимера, потеряли в массе до 11%, с использованием 3 грамм полимера, потеряли в массе до 17,5%, с использованием 5 грамма полимера, потеряли в массе до 60%. Увеличение массы полимера при изготовлении пленок вело к росту толщины и, соответственно, росту ее объема, ускоряя процесс биодegradации.

## 4.2 Исследование структуры пленок из полилактида

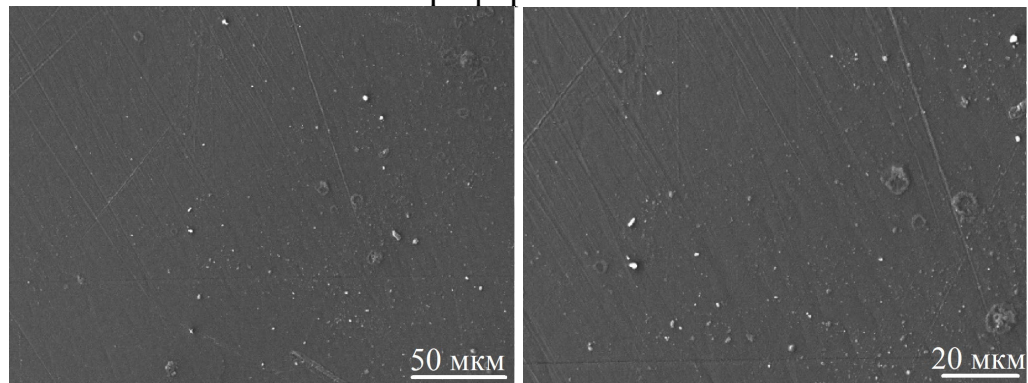
С помощью сканирующей электронной микроскопии была исследована срез и поверхности полимерных пленок после сушки для определения равномерности структуры.



а)

б)

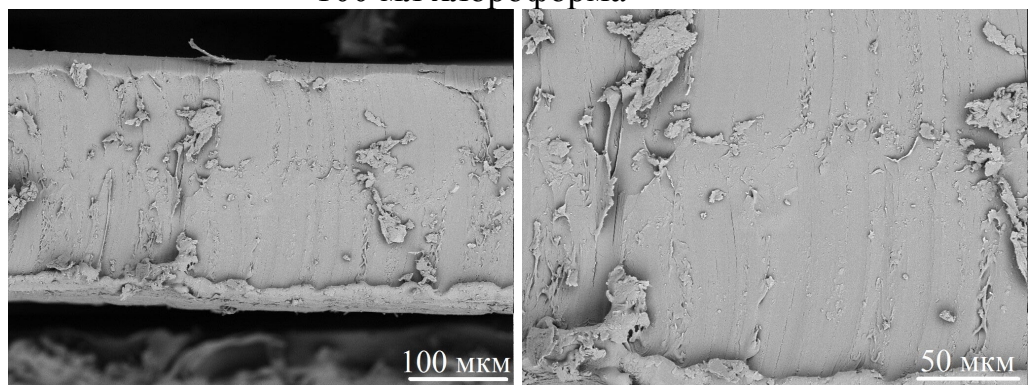
Рисунок 4.2.1 – Срез образца полилактида с концентрацией 1г на 100 мл хлороформа



а)

б)

Рисунок 4.2.2 – Поверхность образца полилактида с концентрацией 1г на 100 мл хлороформа



а)

б)

Рисунок 4.2.3 – Срез образца полилактида с концентрацией 3г на 100 мл хлороформа

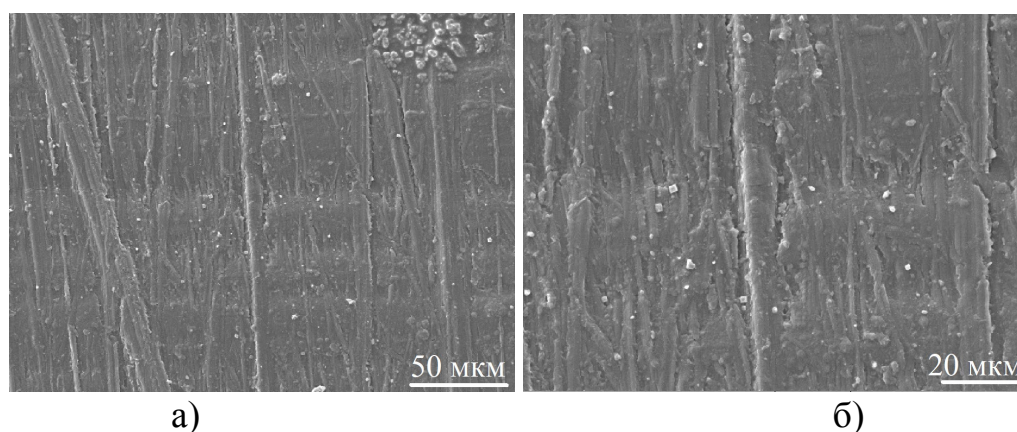


Рисунок 4.2.4 – Поверхность образца полилактида с концентрацией 3г на 100 мл хлороформа

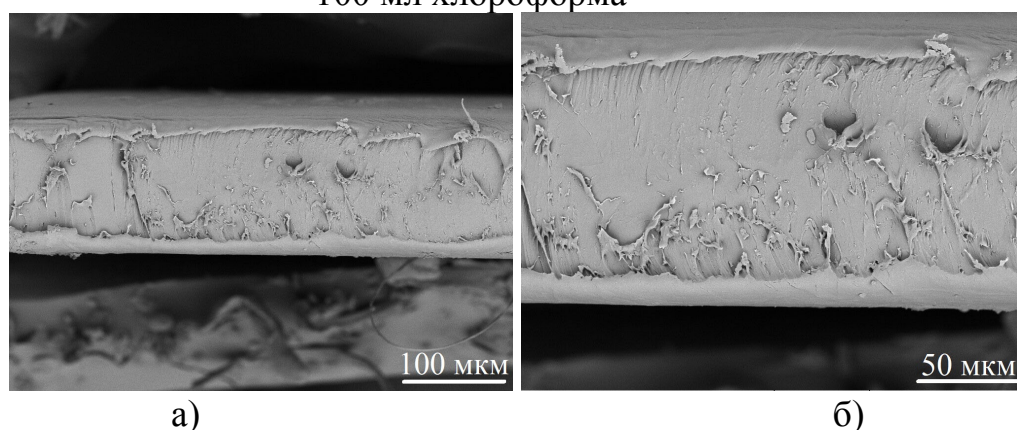


Рисунок 4.2.5 – Срез образца полилактида с концентрацией 5г на 100 мл хлороформа

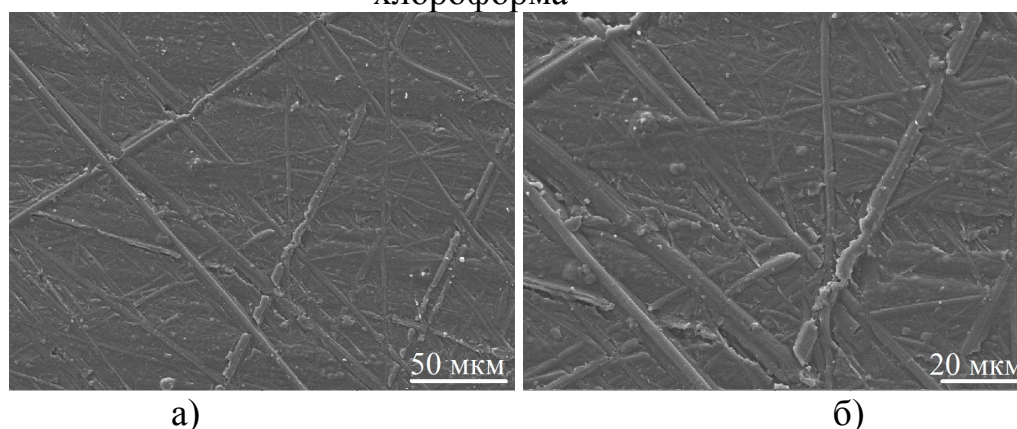


Рисунок 4.2.6 – Поверхность образца полилактида с концентрацией 5г на 100 мл хлороформа

Анализируя данные, было отмечено, что поверхность покрытий стекловидная, без существенных дефектов. При этом покрытия однородны по всему объему и толщина покрытий варьируется от 40 до 180 мкм, в зависимости от молекулярной массы и концентрации полимера. Также заметно четкое сохране-

ние морфологии подложки на полимерных покрытиях, т. е. полимер заполняет впадины любой шероховатости, что должно способствовать высокой адгезии полимера к будущей основе.

### 4.3 Механические свойства полимерных пленок

Для оценки влияния концентрации полимера на механические свойства полученных пленок, были проведены испытания модельных полимерных пленок на растяжение. В таблице 4.3.1 представлены усредненные результаты механических испытаний полимерных пленок по каждому составу на основе полилактида (ПЛА) с различной молекулярной массой и концентрацией раствора в хлороформе.

Таблица 4.3.1 – Механические свойства полимерных плёнок

Полимер и его концентрация	$\delta$ , %	$\sigma_b$ , МПа	Толщина, мкм
Полилактид с концентрацией 1г на 100 мл хлороформа	43,9±0,8	19,6±1,4	39±3
Полилактид с концентрацией 3г на 100 мл хлороформа	140,9±0,9	6,7±0,5	82±2
Полилактид с концентрацией 5г на 100 мл хлороформа	304,7±1,2	3,3±0,2	152±4

Толщина пленок, их пластичность и прочность напрямую связана с их концентрацией и молекулярной массой. Увеличение концентрации полимера в

растворе делает толще полимерный слой, тем самым увеличивая пластичность, но снижая прочность полимерной пленки.

Деформация материалов крайне важное свойство для материалов медицинского назначения типа стент, так как при помещении в организм стент подвергается существенному деформированию. Максимальное значение деформации 305% достигают пленки полилактида с концентрацией 5г на 100 мл хлороформа. Наиболее оптимальное соотношение прочность на растяжение/деформация у полилактида с концентрацией 3 и 5 грамм полимера на 100 мл хлороформа. Следует отметить, что полимерные пленки с концентрацией 5 грамм получились слишком толстые (~150 мкм) с высокой пластичность, но низкой прочностью, а с 1 граммом слишком тонкие (~ 40 мкм) с высокой прочностью, но низкой пластичностью. Поэтому оптимальная концентрация полимера для получения полимерных пленок с лекарством 3 грамма (~82 мкм).

#### **4.4 Исследование биосовместимости полилактида при испытаниях in vitro**

Так как полимер предполагается использовать в медицине, были проведены исследования биологической совместимости полилактида при испытаниях in vitro



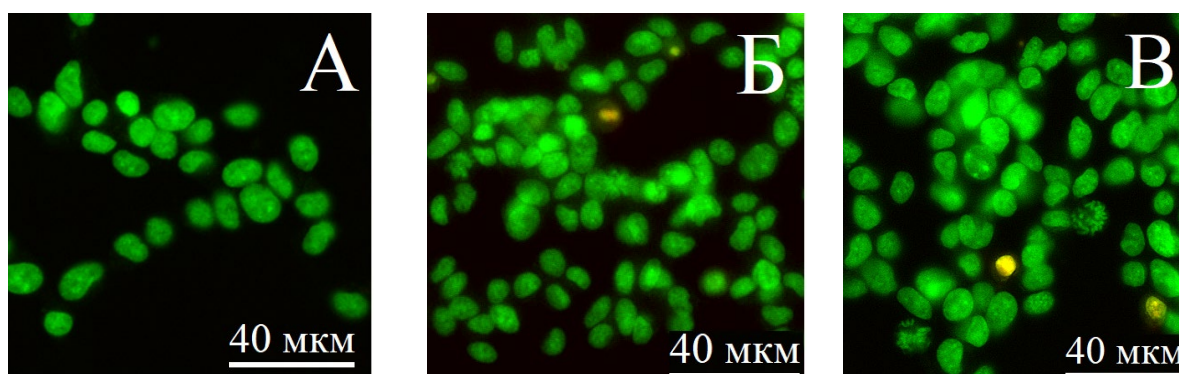


Рисунок 4.4.1 – Примеры изображений клеток нейробластомы SH-SY5Y, прокрашенных Hoechst 33342 (зеленый) и Propidium Iodide (желтый) после трех суток культивирования. Наблюдаются митотически-активные клетки (видны хромосомы) и нежизнеспособные клетки (выглядят желтыми). А - контроль – стеклянная подложка; Б – NiTi; В – пленка из полилактида в концентрации 3 г на 100 мл растворителя

Данные о влиянии пленок на жизнеспособность клеток представлены в таблице 4.4.1. Все используемые в работе образцы поверхностей материалов не отличались от контрольных образцов (стекло) и шлифованный нитиноле (материал из которого изготавливаются импланты). Все используемые в работе образцы поверхностей материалов не оказывали достоверного токсического действия на клетки, растущие на этих поверхностях в течение 3-х суток. Можно предполагать, что имеет место тенденция уменьшения количества мертвых клеток с увеличением толщины образца. Таким образом, все используемые в работе образцы поверхностей материалов не оказывали краткосрочного токсического действия на клетки, обрастающие эти поверхности *de novo*.

Таблица 4.4.1 – Токсичность поверхности изучаемых образцов

Состав	Количество живых клеток, %	Количество мертвых клеток, %	Митотический индекс, %	Свободная поверхность, %
Контроль	96,8±1,0	3,2±1,0	1,5±0,4	34,7±4,4
NiTi	95,6±0,9	4,4±0,9	1,7± 0,7	22,4 ± 4,7
1 г ПЛА на 100 мл хлороформа	94,8±3,0*	5,2±3,0*	2,8±1,0*	30,2±9,9*
3 г ПЛА на 100 мл хлороформа	95,2±2,4*	4,8±2,4*	3,2±0,4*	31,2±7,4*
5 г ПЛА на 100 мл хлороформа	96,2±2,0	3,8±2,0	3,2±0,7	23,1±4,7

\* - Образцы, в которых наблюдалось изменение геометрии во время набухания пленок.

Показано, что пролиферативная активность клеток SH-SY5Y при выращивании на стекле и шлифованном нитиноле существенным образом не отличается, в культуре примерно 1,5% митотически активных клеток. На всех типах покрытий митотический индекс выше. Так минимальный митотический индекс на покрытиях в 1,4 раза выше, чем при выращивании на шлифованном нитиноле. В среднем для всех типов тестируемых покрытий митотический индекс равняется около 3,0, что примерно в 2 раза выше, чем при выращивании клеток на стекле и на 1,75 раза выше чем при выращивании клеток на шлифованном нитиноле. Максимальный митотический индекс на покрытиях в 2,4 раза выше,

чем при выращивании на стекле и в 2,1 раза выше при выращивании на шлифованном нитиноле. Можно предполагать, что имеет место увеличения митотического индекса с увеличением толщины образца.

Так же был проведен морфологический анализ клеток SH-SY5Y на поверхности материалов через 3 суток культивирования. Показано, что поверхности исследуемых образцов пригодны для прикрепления и распластывания клеток. Через 3 суток культивирования на поверхности всех образцов клетки не формируют слившийся монослой, а только его отдельные элементы. На поверхности образца стекла формирование неразрывного монослоя не происходит, клетки занимают около 65% доступной для роста поверхности. На поверхности шлифованного нитинола клетки занимают чуть менее 80% доступной для роста поверхности. В среднем на всех исследуемых образцах клетки занимают около 70-80% доступной для роста поверхности, однако на данных покрытиях кроме образования монослоя, в ряде мест наблюдается образование многослойной клеточной культуры. В целом, если на подложках из шлифованного нитинола можно регистрировать примерно 2500 клеток на одном квадратном миллиметре, для исследуемых подложек данный показатель может достигать 4000 клеток на одном квадратном миллиметре.

#### **4.5 Световая микроскопия**

Структурные исследования полимерных пленок с лекарственным средством проводили при помощи светового микроскопа. Оптимальная концентрация полилактида составила 3 грамма полимера, способствующая формированию покрытия толщиной 82-125 мкм.

На рисунках 4.5.1 представлены изображения, полученные на оптическом микроскопе, пленок полилактида с молекулярной массой 180 кДа без лекарства.



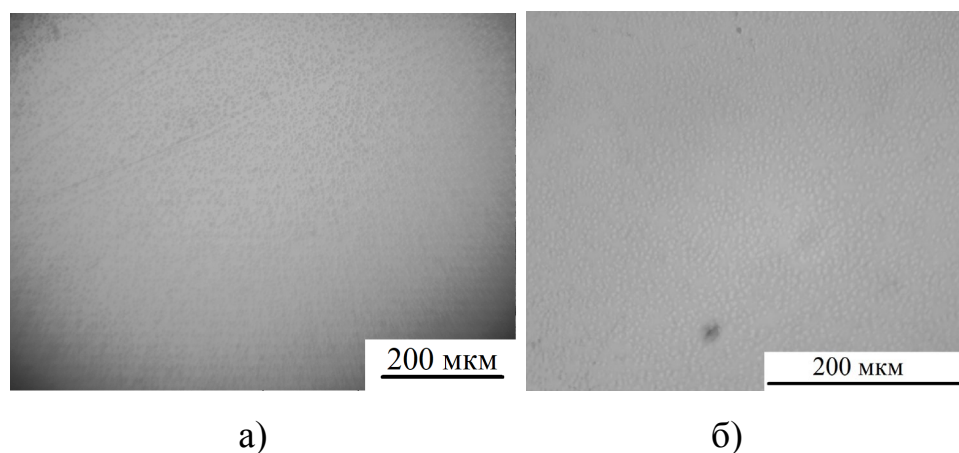


Рисунок 4.5.1 – Поверхность образца полилактида в концентрации 3 г на 100 мл хлороформа

Полученные данные подтверждают выводы, полученные на сканирующем электронном микроскопе.

На рисунках 4.5.2-4.5.5 представлены изображения, полученные на световом оптическом микроскопе, пленок полилактида с гентамицином.

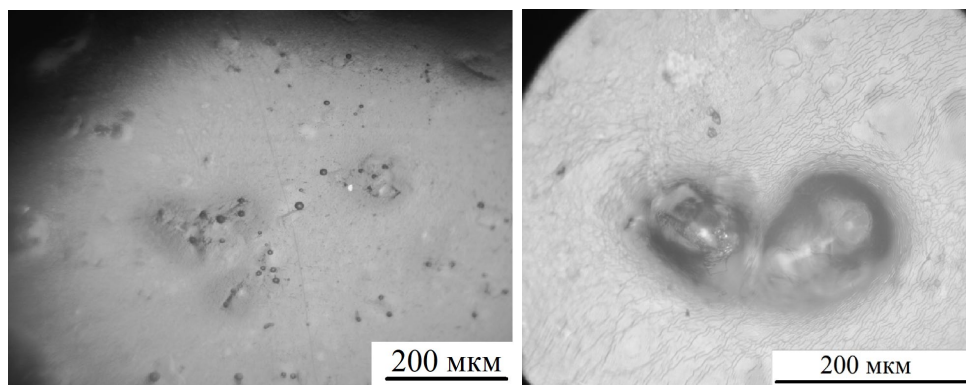


Рисунок 4.5.2 – Поверхность образца полилактида с 1% гентамицина

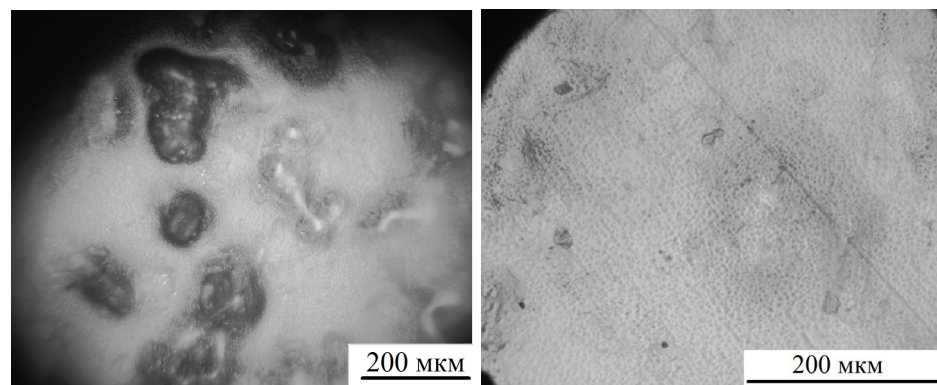


Рисунок 4.5.3 – Поверхность образца полилактида с 3% гентамицина

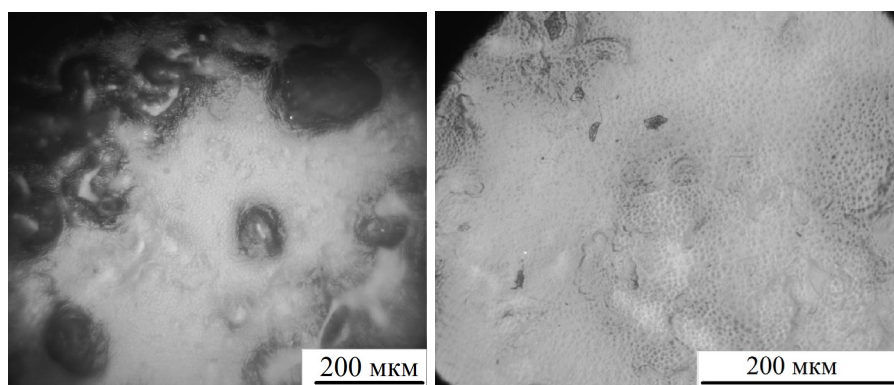


Рисунок 4.5.4 – Поверхность образца полилактида с 5% гентамицина

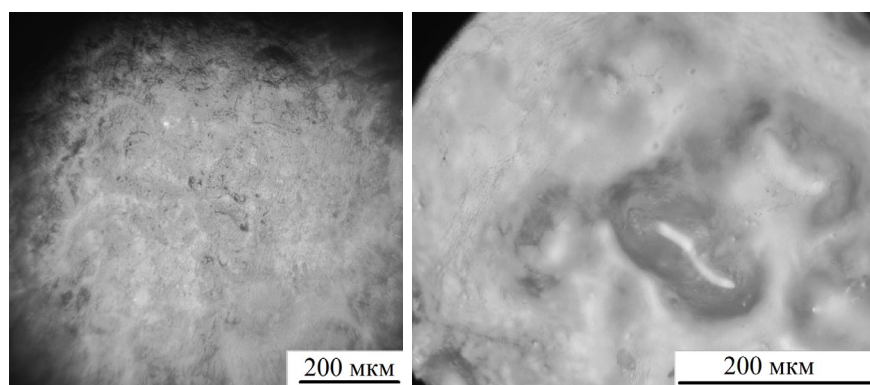


Рисунок 4.5.5 – Поверхность образца полилактида с 8 % гентамицином

Для цефотаксима и линкомицина характерна схожая картина структуры при анализе через световой оптический микроскоп.

Таким образом были сделаны следующие выводы:

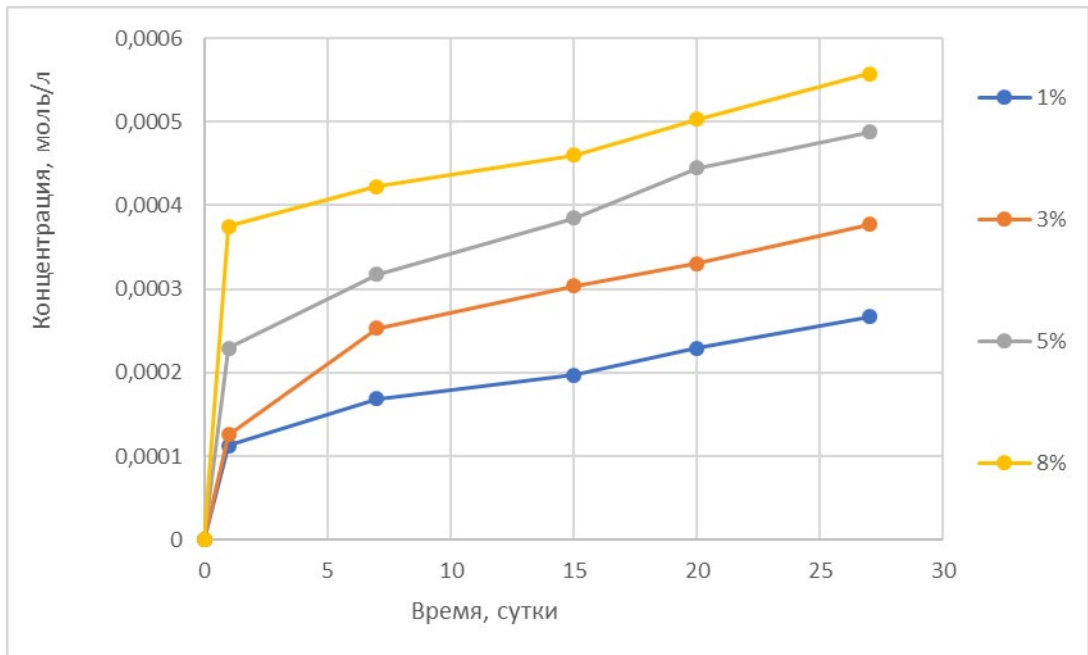
1. При концентрации 1%, 3%, 5% в пленках с гентамицином и цефотаксимом лекарство распределено по объему полимерных пленок.
2. При концентрации 8% частицы лекарства агломерируются, что приводит к неравномерному распределению и крупным частицам в плёнке.
3. В пленках с гентамицином до 5% размер частиц составляет до 20 мкм. При большей концентрации частицы агломерируются.
4. В пленках с цефотаксимом размер частиц составляет до 15 мкм, но также присутствуют редкие частицы до 100 мкм.

5. В пленках с линкомицином частицы имеют кристаллическую структуру с размером до 50 мкм, также присутствуют частицы в 150 мкм. Линкомицин в пленках, по большей степени, распределяется не в объеме, а на поверхности полимерной пленки.

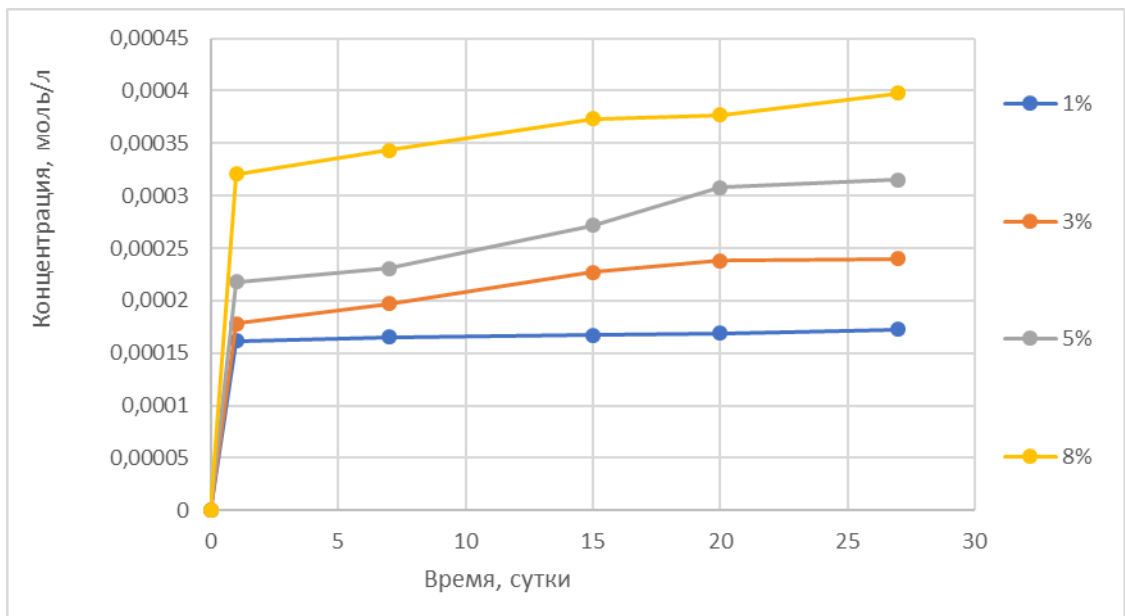
#### 4.6 Исследование выхода лекарственных средств

Оптимальная концентрация составила 3 грамма полимера на 100 мл хлороформа, способствующая формированию толщины 82-125 мкм. В полилактид вводили антибиотики (линкомицин, цефотоксим, гентамицин) в концентрации 1, 3, 5 и 8 вес. %. Скорость биodeградации зависит от среды и типа антибиотика и составляет от 180 до 358 дней, а скорость выхода лекарственного средства зависит от антибиотика и его концентрации. Варьируя состав и толщину полимерного слоя можно добиться различной биodeградации и подобрать под конкретное применение.

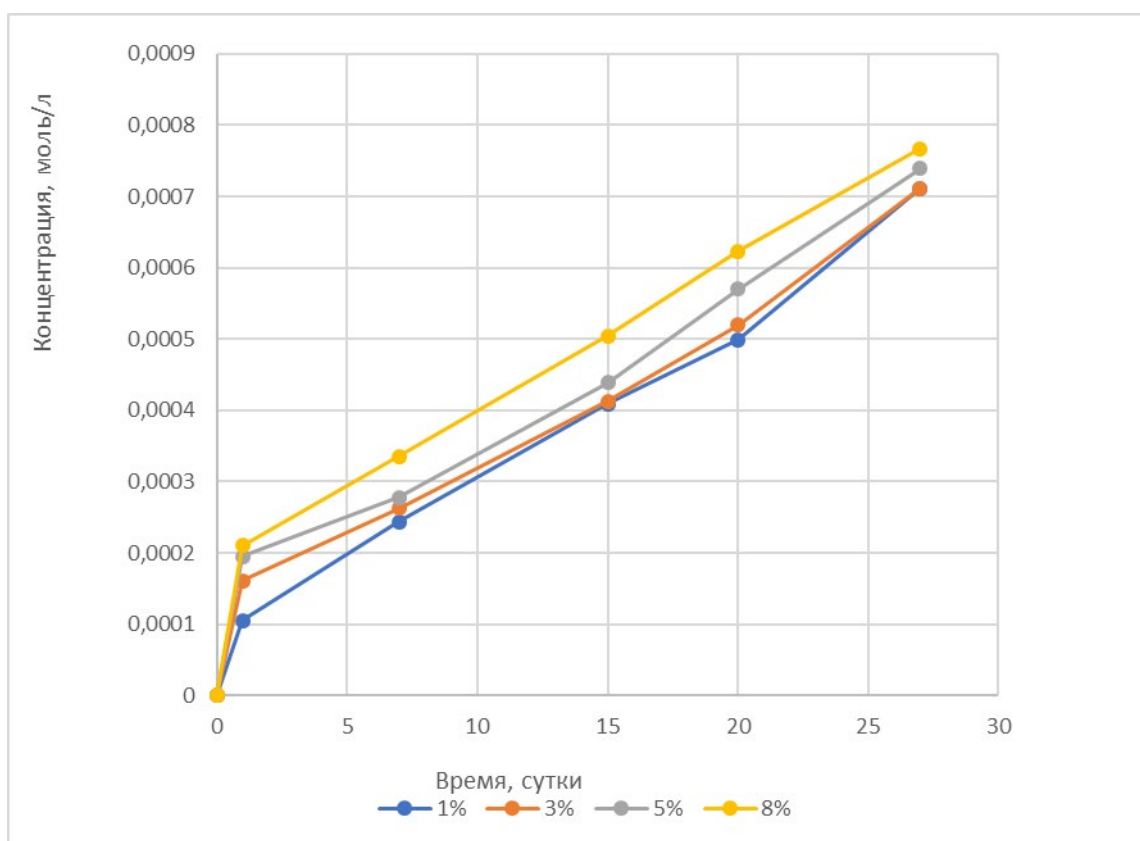
На рисунке 4.6.1 можно наблюдать кинетику выхода гентамицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рисунок 4.6.1а – рН 5,3; рисунок 4.6.1б – рН 7,4; рисунок 4.6.1в – рН 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.



а)



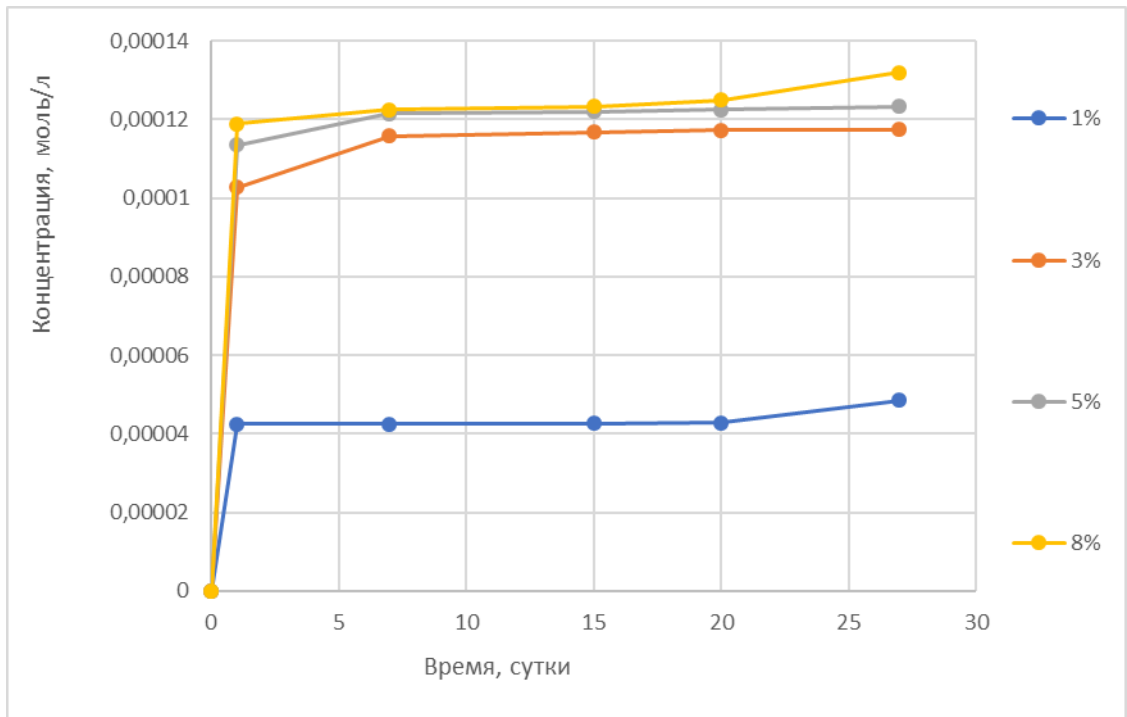
б)



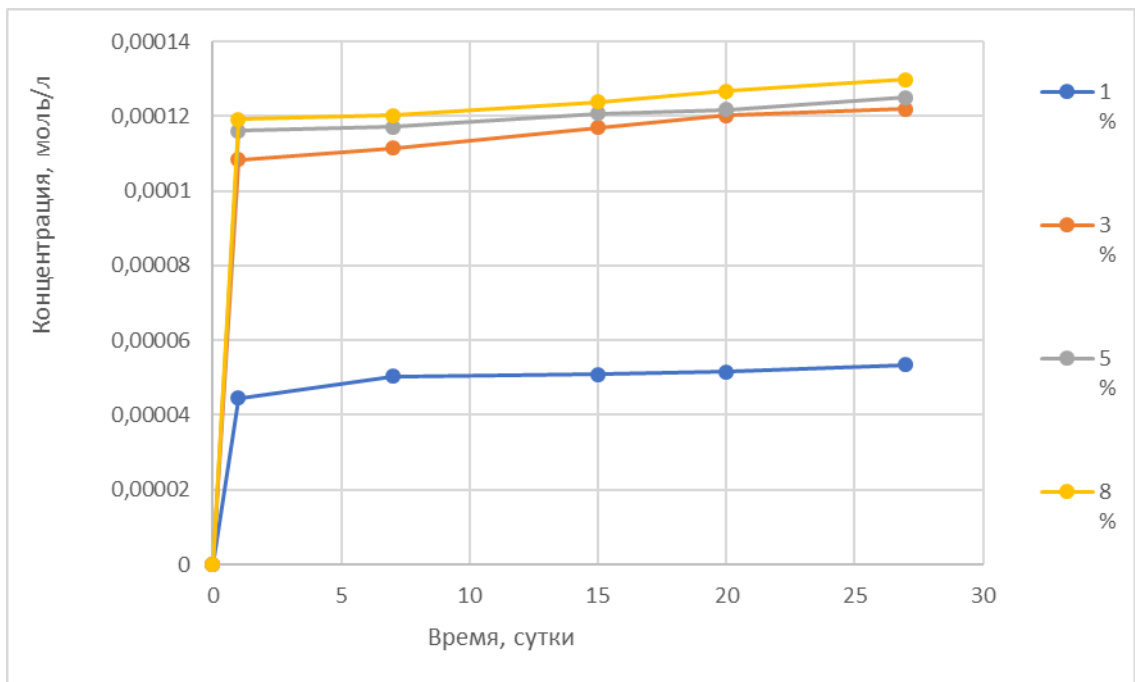
в)

Рисунок 4.6.1 – Кинетика выхода гентамицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – pH 5,3; б – pH 7,4; в – pH 9,0)

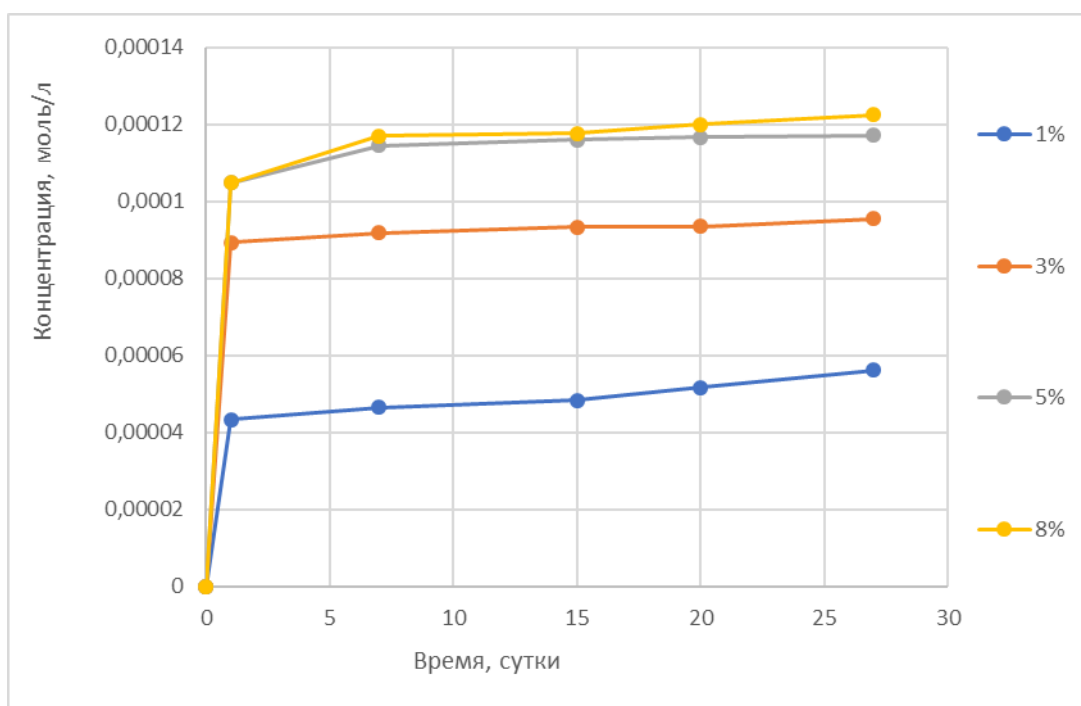
На рисунке 4.6.2 можно наблюдать кинетику выхода цефотаксима из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рисунок 4.6.2а – pH 5,3; рисунок 4.6.2б – pH 7,4; рисунок 4.6.2в – pH 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.



а)



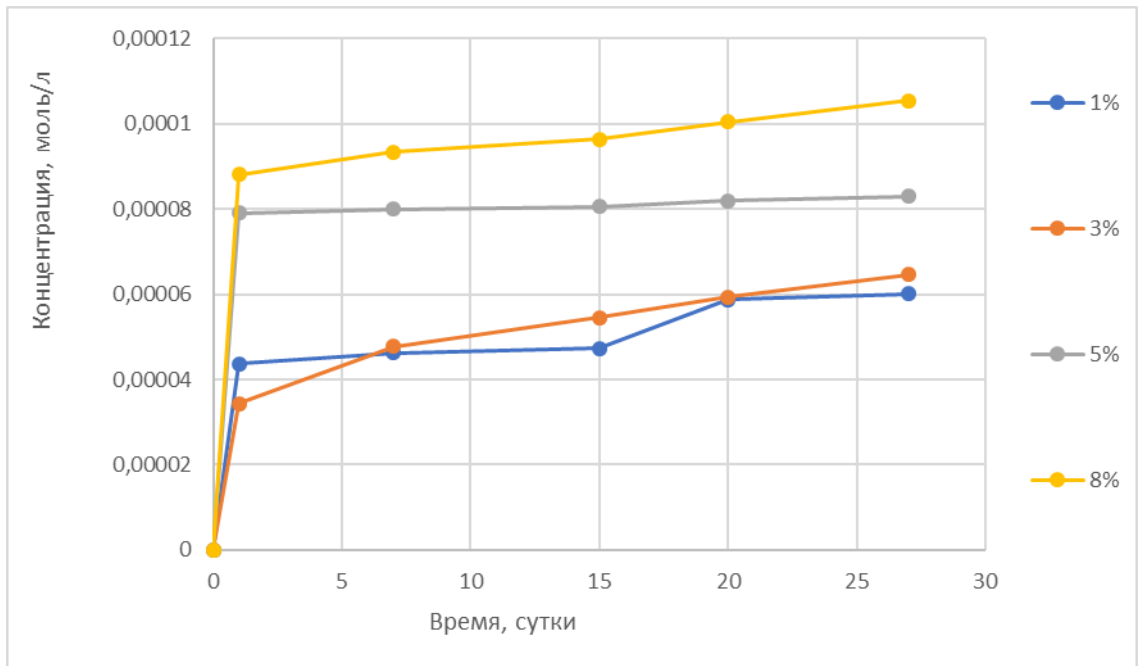
б)



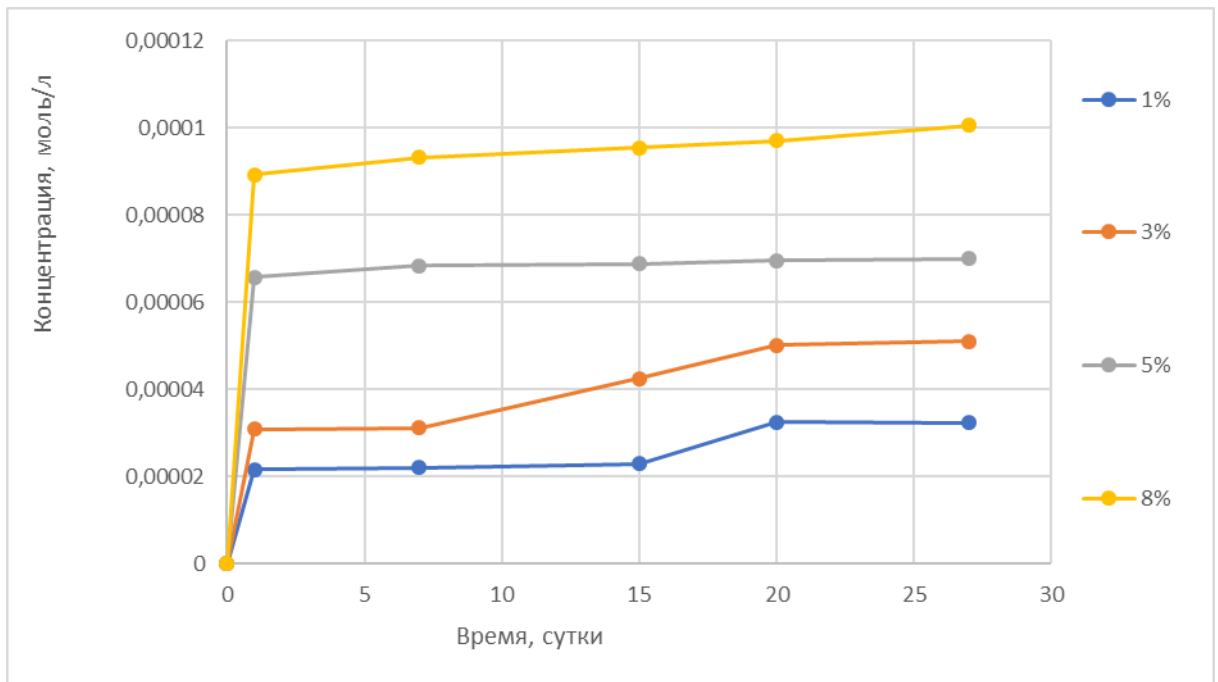
в)

Рисунок 4.6.2 – Кинетика выхода цефотаксима из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – pH 5,3; б – pH 7,4; в – pH 9,0)

На рисунке 4.6.3 можно наблюдать кинетику выхода линкомицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рисунок 4.6.3а – pH 5,3; рисунок 4.6.3б – pH 7,4; рисунок 4.6.3в – pH 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.

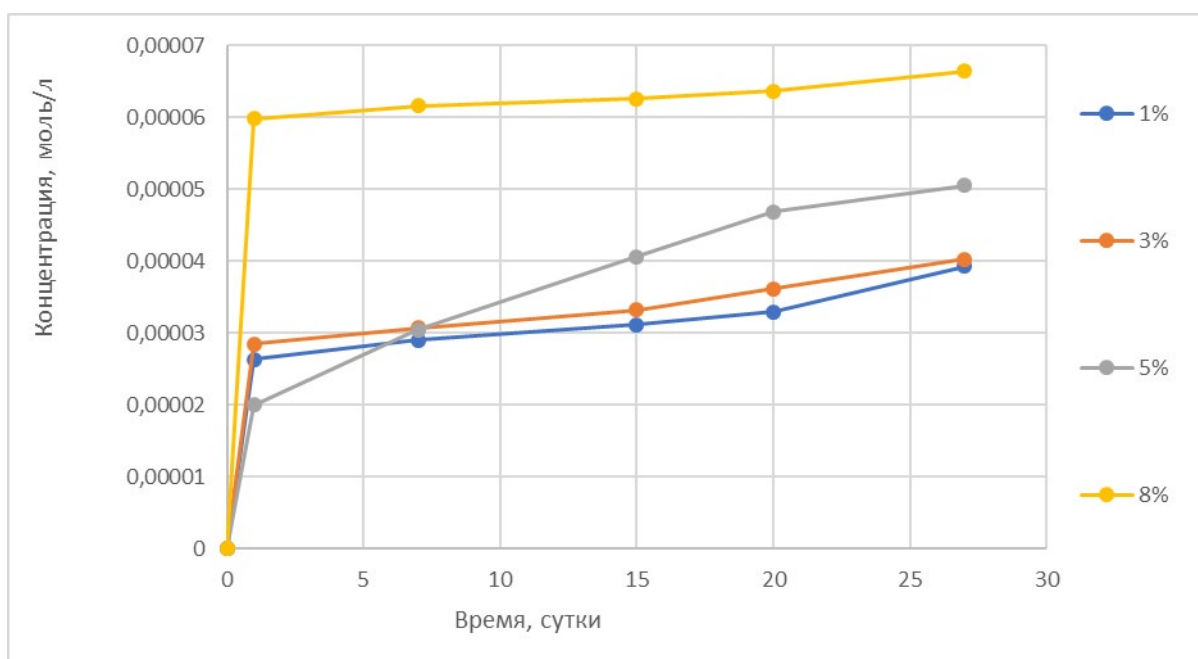


а)



б)





в)

Рисунок 4.6.3 – Кинетика выхода линкомицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – pH 5,3; б – pH 7,4; в – pH 9,0)

#### 4.7 Изучение механических свойств полимерных покрытий с лекарством

Изучение механических свойств полимерных покрытий из полилактида с лекарственным средством и определение характеристик относительного удлинения, предела текучести и прочности при растяжении происходило аналогично методике, описанной в пункте 2.9 «Изучение механических свойств полимерных покрытий». Для изучения была выбрана концентрация полимера 3 грамма.

В таблице 4.7.1 представлены усредненные результаты механических испытаний полимерных покрытий с лекарствами по каждому составу на основе полилактида в концентрации 3 г на 100 мл хлороформа с различным количеством лекарства.

Таблица 4.7.1 – Механические свойства полимерных покрытий с лекарством.

Примечание	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	Толщина, мкм
с 1% гентамицина	119,3±1,2	15,1±0,9	119
с 3% гентамицина	119,2±0,8	9,1±1,5	137
с 5% гентамицина	70,2±1,0	8,2±1,2	140
с 8% гентамицина	53,7±0,9	7,8±1,1	147
с 1% цефотаксима	135,8±0,8	16,8±0,7	105
с 3% цефотаксима	127,6±0,7	12,4±0,6	120
с 5% цефотаксима	103,4±1,4	9,6±0,6	129
с 8% цефотаксима	69,7±1,5	8,0±0,7	142
с 1% линкомицина	129,3±1,6	13,5±1,1	98
с 3% линкомицина	124,1±0,9	13,1±0,9	101
с 5% линкомицина	118,8±1,7	12,1±1,4	105
с 8% линкомицина	74,6±1,1	11,3±1,1	113

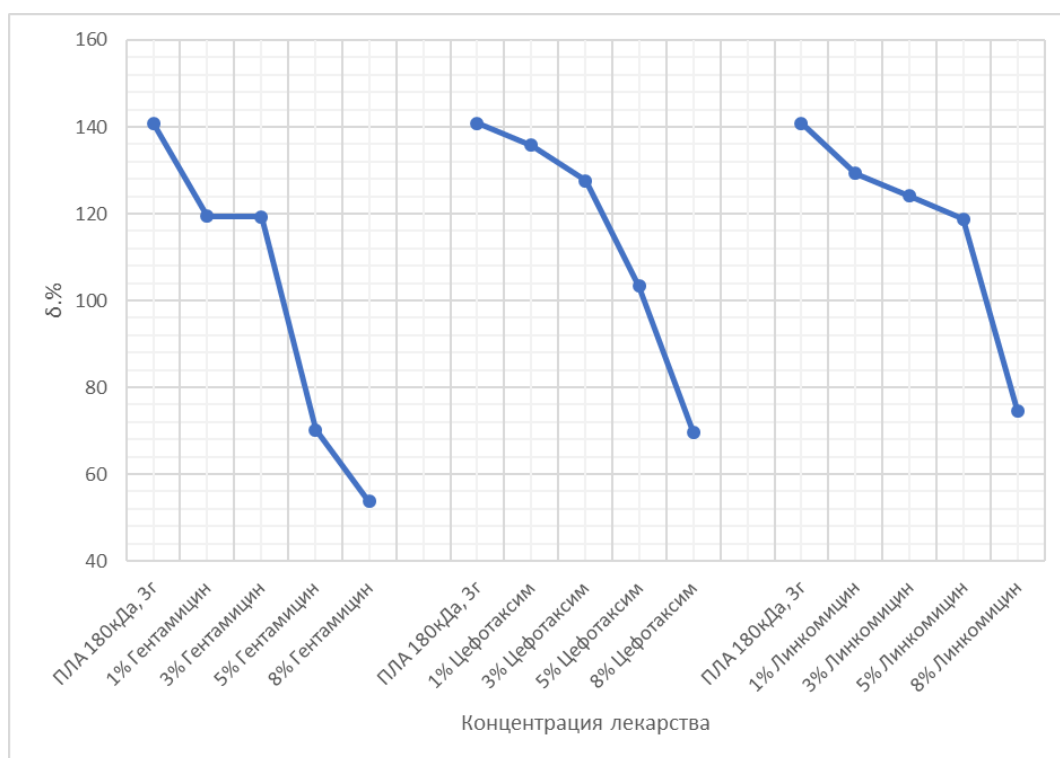


Рисунок 4.7.1 – График зависимости относительного удлинения полимерной пленки от концентрации лекарственного средства

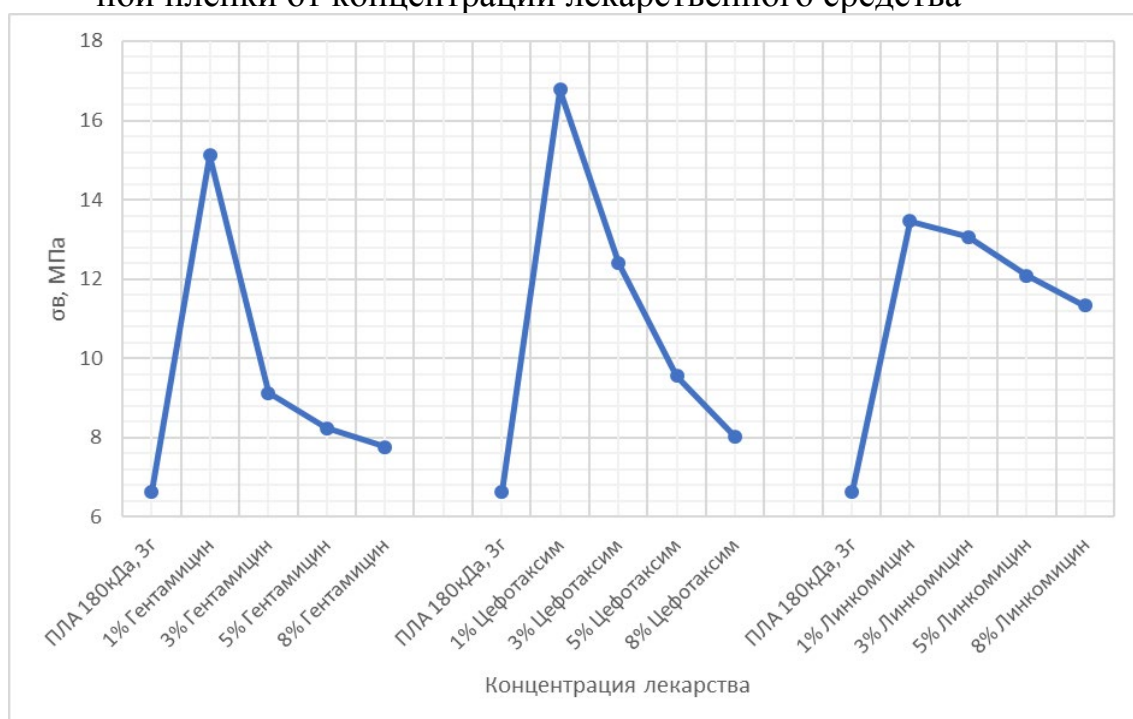


Рисунок 4.7.2 – График зависимости предела прочности полимерной пленки от концентрации лекарственных средств

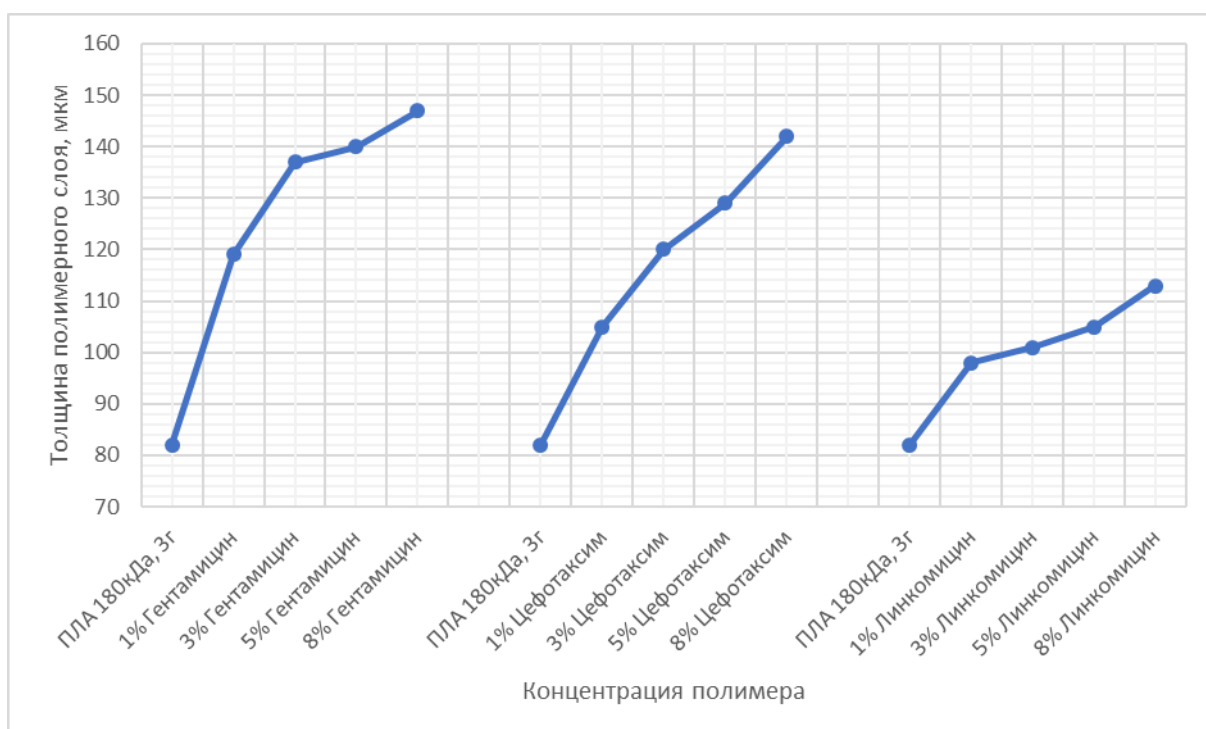


Рисунок 4.7.3 – График зависимости толщины полимерной пленки от концентрации лекарственных средств

В целом, для всех образцов можно отметить сначала упрочняющее воздействие лекарственных средств на композиционный материал за счет дисперсионного упрочнения. С увеличением концентрации лекарственных средств прочность композиционного материала падала, что объясняется появлением агрегаций антибиотиков, которые служат концентраторами напряжений и источниками трещин.

#### 4.8 Выводы по 4 главе

– Разработан состав и технология получения нового композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактид с молекулярной массой 180 кДа, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин) в количестве 1-8 мас. %, который может служить средством адресной доставки лекарственных препаратов.

– Исследованы структура и механические свойства композиционного материала «полилактид с молекулярной массой 180 кДа - частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин)» в зависимости от содержания частиц. Наиболее плотная и равномерная структура композита достигается при содержании 3-5 мас.% частиц лекарственных препаратов. Композит имеет несколько меньшие прочностные характеристики при растяжении по сравнению с чистым полилактидом, однако их уровень является достаточным для условий установки имплантата из разработанного композита и его нормального функционирования в человеческом организме. Лучшими механическими свойствами обладал полилактида с 1 мас. % цефотаксима ) ( $\sigma_b = 16,78$  МПа,  $\delta = 135\%$ ).

– Изучена биodeградация полимеров в средах, моделирующих внеклеточные жидкости человеческого организма с различным рН. Наблюдается стабильная скорость растворения, которая зависит от рН среды и состава полимерного покрытия. В частности, скорость биodeградации полилактида в течении первых 90 дней практически не зависит от толщины полимерной пленки и не превышает 10%. Основная потеря массы происходит в течении последующих 92 дней. Полная биodeградация полимерных пленок может занять до 360 дней. Увеличение толщины покрытия ускоряло процесс биodeградации.

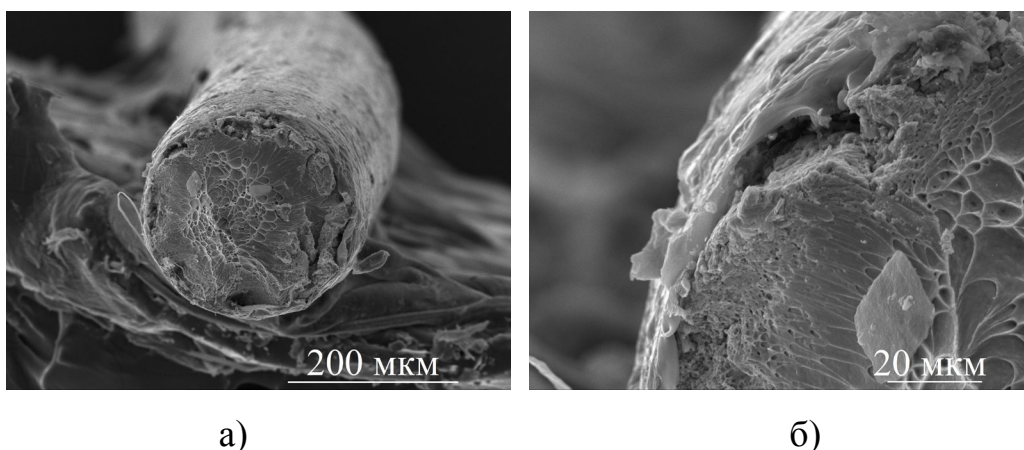
– Показано, что динамика высвобождения лекарственных препаратов (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) из биodeградируемых покрытий на основе полилактида зависит от технологии формирования покрытий и условий экстракции, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым по объему и времени выходом лекарственного препарата. Обнаружено, что наиболее интенсивный выход антибиотика (гентамицина, цефотаксима и линкомицин) происходит в течении первых 3-х дней.

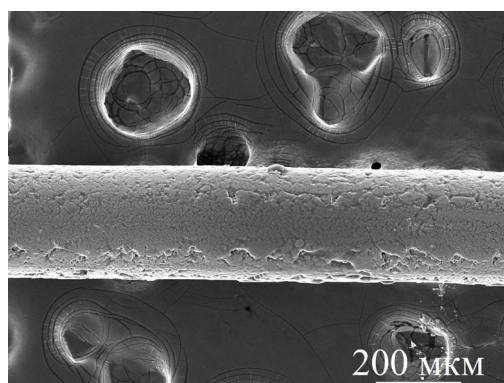
## ГЛАВА 5. КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ «ОСНОВА Тi-Nb-Ta – БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ ПОЛИМЕР»

В главе 5 исследовали механические свойства и биологическую совместимость композиционного материала в виде проволоки диаметром 280 мкм из сплава Ti-20Nb-5Ta с полимерным покрытием из поли-D,L-лактида с молекулярной массой 180кДа с растворенным лекарственным препаратом.

### 5.1 Исследование морфологии и фрактографии композиционного материала

На проволоку сплава Ti-20Nb-5Ta был нанесено полимерное покрытие из полилактида в концентрации 3 масс. % полилактида на 100 мл хлороформа с 5 масс. % гентамицина. Результаты фрактографических исследований образцов композиционного материала на примере «Ti-20Nb-5Ta–поли-D,L-лактид +гентамицин» представлены на рисунке 5.1.1.





в)

Рисунок 5.1.1 – Композиционный материал «Ti-20Nb-5Ta – поли-D,L-лактид в концентрации 3 г на 100 мл хлороформа +гентамицин, 3%»

Структура полимерных покрытий при концентрации полимера от 1 до 5 % на 100 мл хлороформа и концентрациями антибиотиков от 1 до 5 % имеет схожий вид, изменяется только толщина покрытия. Толщина покрытия при одинарном окунании в раствор полимера составило около 5 мкм.

## 5.2 Исследование механических свойств композиционного материала

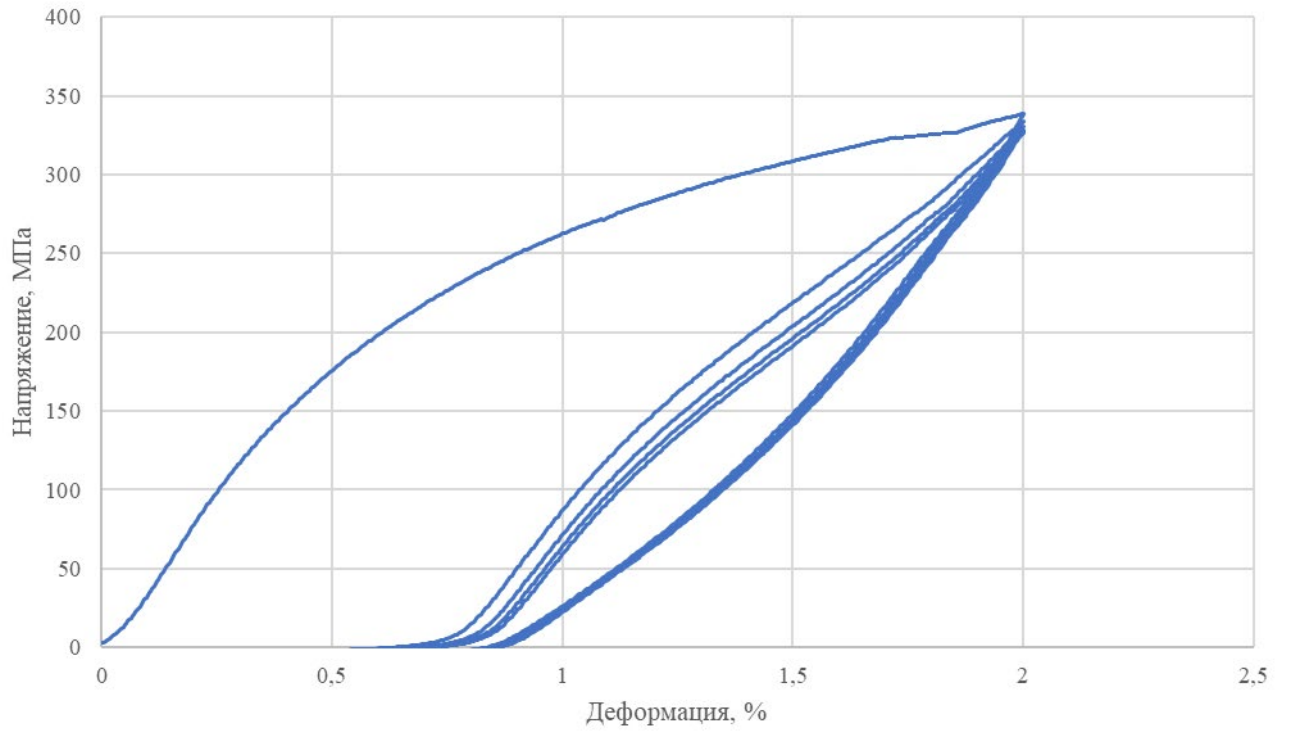
Были проведены механические испытания композиционного материала полученного после однократного окунания в раствор с 3% концентрацией полимера в хлороформе с различной концентрацией лекарственных препаратов. Результаты механических испытаний представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 – Результаты механических испытаний композиционного материала

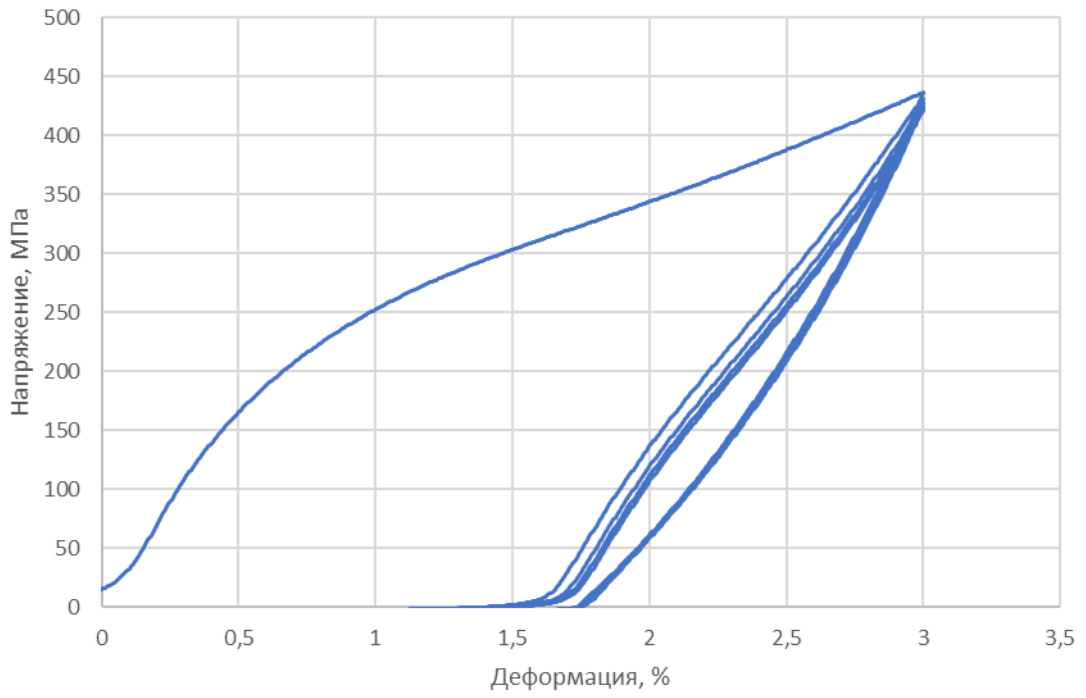
Примечание	$\delta$ , %	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_b$ , МПа	E, ГПа	Диаметр, мкм	Нагрузка, кгс
Основа	9,6±0,2	223±8	596±7	33,2±3,72	280	3,61±0,014
с 1% гентамицина	9,5±0,2	214±9	569±6	32,7±1,99	281	3,59±0,026
с 3% гентамицина	9,6±0,4	214±8	569±7	34,33±2,66	281	3,57±0,024
с 5% гентамицина	9,5±1,1	211±7	562±12	31,96±2,54	283	3,61±0,029
с 8% гентамицина	9,6±0,9	209±11	558±9	31,19±1,22	284	3,64±0,019
с 1% цефотаксима	9,6±0,8	215±9	574±8	33,32±2,81	280	3,62±0,031
с 3% цефотаксима	9,7±0,6	212±8	566±12	32,84±2,32	282	3,60±0,027
с 5% цефотаксима	9,4±0,7	212±8	566±14	33,65±2,74	282	3,63±0,029
с 8% цефотаксима	9,5±0,5	208±9	554±12	31,31±1,87	285	3,61±0,020
с 1% линкомицина	9,5±0,8	215±6	574±8	30,15±2,66	280	3,60±0,031
с 3% линкомицина	9,7±0,7	215±4	574±11	34,04±1,86	280	3,58±0,021
с 5% линкомицина	9,7±1,5	214±11	570±8	32,47±2,13	281	3,58±0,025
с 8% линкомицина	9,4±0,7	211±9	562±8	33,23±2,34	283	3,63±0,022

Для оценки сверхупругого поведения, композиционный материал был подвергнут циклическим нагрузкам до деформации в 2, 3 и 4%. Результаты циклических механических испытаний проволоки после закалки с 800°C при выдержке в 1 мин и нанесенным композиционным покрытием представлены на рисунке 5.2.1.

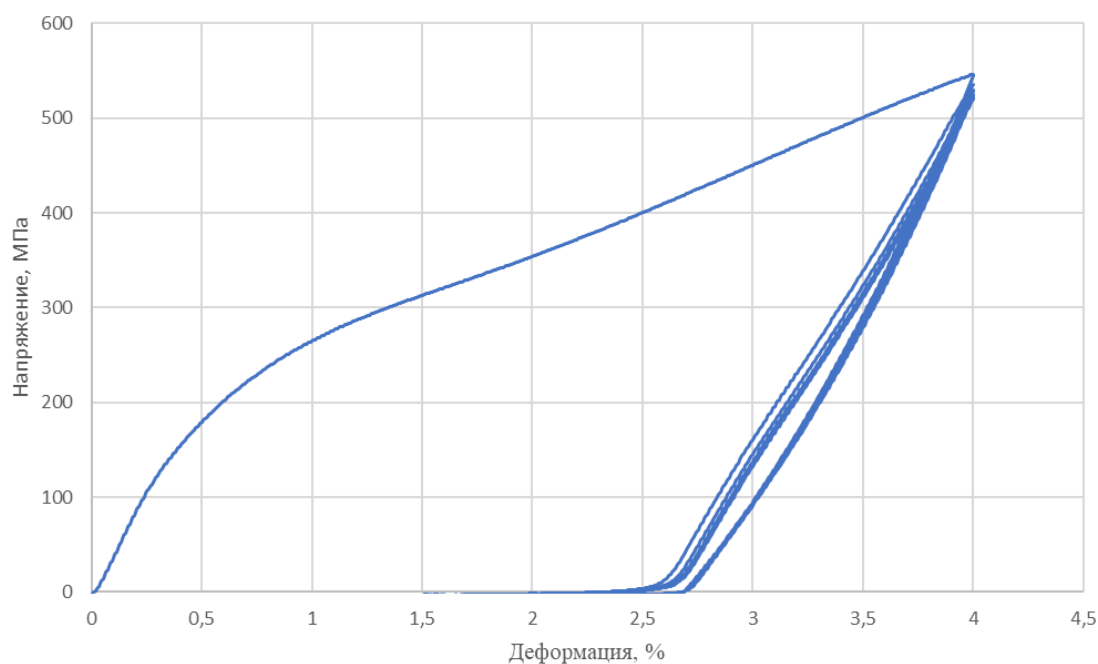




а)



б)



в)

Рисунок 5.2.1 – Результаты циклических механических испытаний проволоки после закалки с  $800^{\circ}\text{C}$  при выдержке в 1 мин при деформации до: а – деформация до 2%; б – деформация до 3%; в – деформация до 4%

Как видно из диаграмм растяжения на рисунке 5.2.1, сверхупругое поведение композиционного материала из сплава Ti-20Nb-5Ta составило около 0,2-0,25% при циклической нагрузке.

По результатам механических испытаний был сделан вывод о том, что нанесение полимерного композиционного покрытия не ухудшает механических свойств материала основы. Прочностные свойства композиционного материала ниже, чем у проволоки без покрытия, но при этом максимальная нагрузка остается постоянной. Таким образом всю основную нагрузку принимает на себя металлическая подложка, полимерное покрытие разрушается уже после разрушения металлической основы.

### 5.3 Исследование композиционного материала *in vivo*

После операции все исследуемые образцы не вызывали воспалений, отеков и геморрагий. Заживаемость швов у животных была сопоставима с животными, которым была проведена контрольная операция (без имплантирования). Все животные чувствовали себя удовлетворительно и были выведены из эксперимента через 14 суток после операции. Материал эксплантировался и исследовался макроскопически. Показано, что при исследовании всех образцов не было выявлено следов воспаления или некроза тканей. Репрезентативные микрофотографии всех образцов приведены ниже (рисунки 5.3.1-5.3.9).

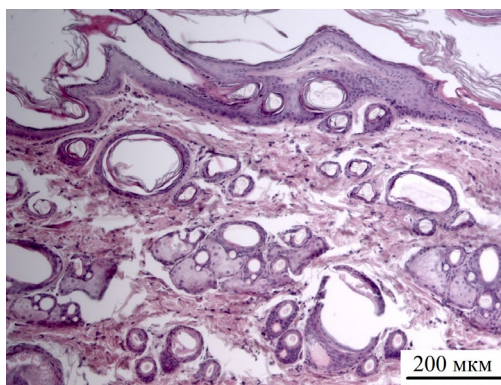


Рисунок 5.3.1 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+1% гентамицина» после подкожной имплантации животному

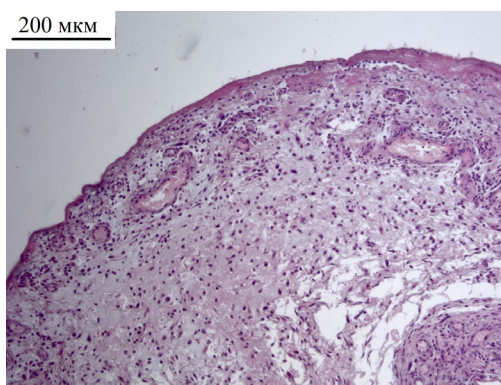


Рисунок 5.3.2 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+3% гентамицина» после подкожной имплантации животному

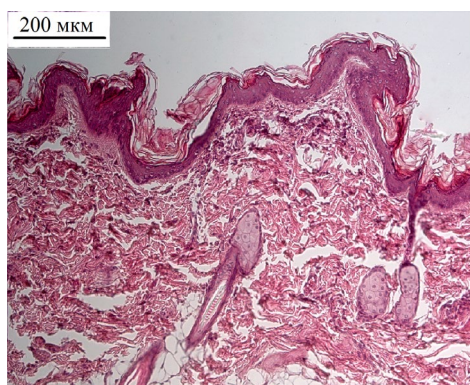


Рисунок 5.3.3 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+5% гентамицина» после подкожной имплантации животному

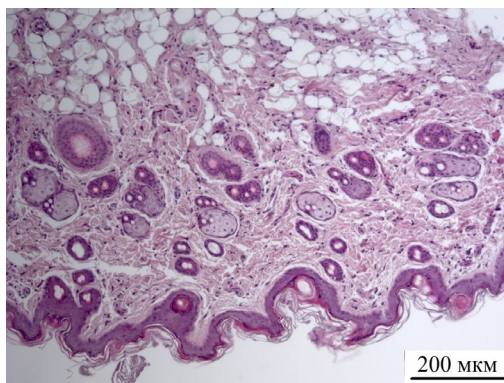


Рисунок 5.3.4 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+1% цефотаксима» после подкожной имплантации животному

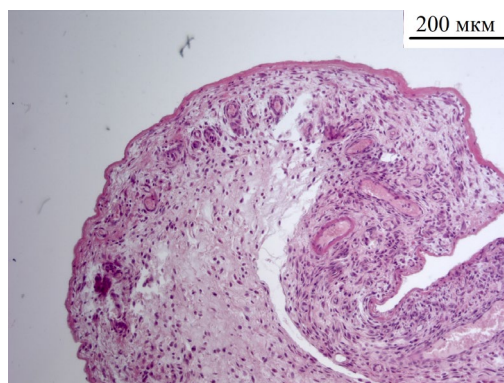


Рисунок 5.3.5 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+3% цефотаксима» после подкожной имплантации животному



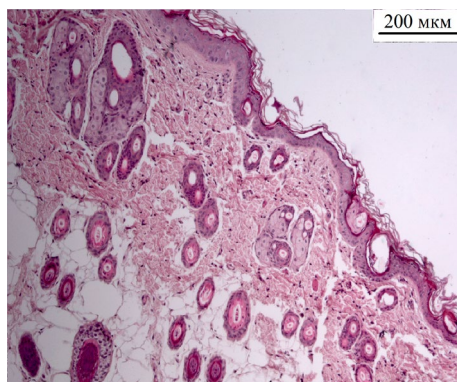


Рисунок 5.3.6 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+5% цефотаксима» после подкожной имплантации животному

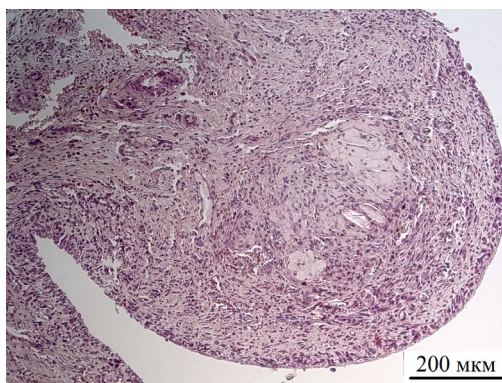


Рисунок 5.3.7 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+1% линкомицина» после подкожной имплантации животному

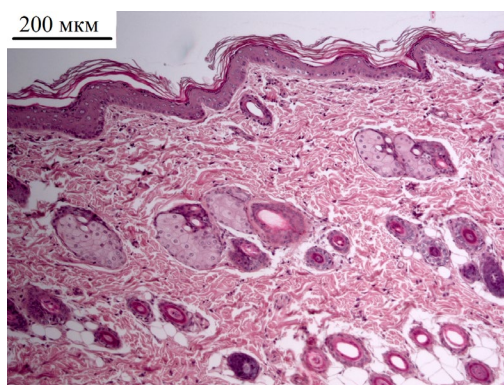


Рисунок 5.3.8 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+3% линкомицина» после подкожной имплантации животному

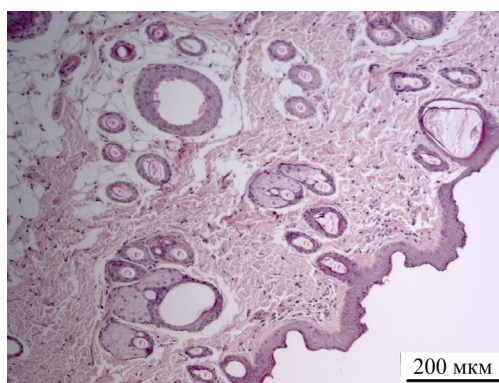


Рисунок 5.3.9 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+5% линкомицина» после подкожной имплантации животному

В ходе работ этапа было проведено комплексное исследование биологических свойств созданного биомедицинского композиционного материала «основа Ti-Nb-Ta с поверхностным полимерным слоем».

Исследования *in vivo* показали, что относительно всех образцов не было выявлено следов воспаления или некроза тканей.

В целом токсического действия материалов не отмечено.

#### 5.4 Выводы по 5 главе

– Разработан новый композиционный материал «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-20Nb-5Ta с покрытием толщиной 5-180 мкм из полилактида, содержащего линкомицин, цефотаксим или гентамицин в количестве 1-8 мас.%,», который является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств и биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

– Разработаны основы технологии формирования на проволоках и пластинах из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) композиционных покрытий толщиной 5-180 мкм из поли-D,L-лактида, содержащего 3-5 мас.% частиц ан-

тибиотиков. Выявлены параметры процесса формирования полимерного композиционного покрытия «полилактид - частицы антибиотиков» при которых достигается наиболее равномерное распределение частиц лекарственных средств по объему.

– Исследования разработанного композиционного материала *in vivo* на животных показали отсутствие токсического действия, следов воспаления или некроза тканей. Имплантаты не вызывали воспалений, отеков и геморрагий. Заживаемость швов у животных была сопоставима с животными, которым была проведена контрольная операция без имплантирования.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые сплавы Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta (ат. %) для долговременных имплантатов, не содержащих токсичного никеля и обладающих низким модулем упругости ( $E = 35 - 40$  ГПа), близко соответствующим значениям модуля упругости тканей человеческого организма, эффектом памяти формы, сверхупругостью и высокими механическими характеристиками ( $\sigma_B = 470-670$  МПа,  $\delta = 25-30$  %). По комплексу механических, биомеханических и биохимических свойств разработанные сплавы превосходят используемые в настоящее время для этих целей материалы, включая сплавы титана. Показано, что наилучшим сочетанием биомеханических ( $E = 30$  ГПа,  $\sigma_{0,2} = 220$  МПа,  $\sigma_B = 600$  МПа,  $\delta = 10\%$ ) и биомедицинских свойств обладает сплав Ti-20Nb-5Ta (ат. %).

2. Разработана технология выплавки сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и технологии получения из них пластин толщиной 1 мм и проволоки  $\varnothing 280$  мкм, включающие термообработку, прокатку, ротационную ковку и волочение. Исследовано влияние режимов обработки на структуру и свойства сплавов. Определено, что для получения однородных бездефектных слитков количество переплавов должно быть не менее 7, а температура гомогенизационного отжига в течение 12 часов для разрушения дендритной структуры без протекания заметной собирательной рекристаллизации должна быть  $900^\circ\text{C}$ . Лучший комплекс механических характеристик после прокатки достигается при закалке в воду с температуры  $800^\circ\text{C}$  с выдержкой 1-5 мин.

3. Разработан состав и технология получения нового композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактид с молекулярной массой 180 кДа, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), и исследованы его структура и свойства. Наиболее



плотная и равномерная структура композита достигается при содержании частиц 3-5 мас.%. Достигнутый уровень механических характеристик ( $\sigma_b = 7,7 - 16,78$  МПа,  $\delta = 53 - 135\%$ ) является достаточным для установки и нормального функционирования в человеческом организме имплантата с разработанным композитом. Лучшими механическими свойствами обладал полилактида с 1 мас. % цефотаксима ( $\sigma_b = 16,78$  МПа,  $\delta = 135\%$ ).

4. Установлено, что растворение разработанного полимерного композита в жидкостях, моделирующих внеклеточные жидкости человеческого организма, происходит со стабильной скоростью и может занять до 360 дней в зависимости от рН среды, состава композита и его толщины, причем скорость растворения в течении первых 90 дней практически не зависит от толщины композита и не превышает 10%. Показано, что динамика высвобождения антибиотика (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) из разработанного композита зависит от технологии формирования покрытий и условий экстракции, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым по объему и времени выходом лекарственного препарата. Наиболее интенсивный выход антибиотика происходит в течении первых 3-х дней, а далее скорость выхода была незначительной и примерно одинаковой по времени. Разработан новый композиционный материал «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-20Nb-5Ta с покрытием толщиной 5-180 мкм из композита на основе полилактида, содержащего линкомицин, цефотаксим или гентамицин в количестве 1-8 мас.%,» и технология его получения. Показано, что разработанный композит является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств, биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека материала основы с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

- [1] Davis, J.R., Handbook of materials for medical devices. 2004: ASM International. 350.
- [2] Temenoff, J.S. and A.G. Mikos, Biomaterials: The interection of biology and materials science. 2008, New Jersey: Pearson Prentice Hall. 502.
- [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): 2816-2.
- [4] P.W. Serruys, MJ.B. Kutryk ed., Martin Nunitz Handbook of Coronary Stents// 3rd Edition., London (2000).
- [5] D. Stoeckel', C. Bonsignore' and S. Duda' A Survey of Stent Designs // Min Invas Ther & Allied Technol- 11(4)-pp.137-147 - 2002.
- [6] M.B. Horowitz, P.D. Purdy. The use of stents in the management of neu-rovascular disease: a historical and present status review. // Progress in Neurological Surgery, 2005. - Vol. 17. - .18.
- [7] Donachie, M., Biomaterials, Metals Handbook Desk Edition. 2 ed. 1998: ASM International.
- [8] 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.
- [9] Colt HJ, Joseph GJ, Tong FC, et al. Use of tridimensional Guglelmi detachable coils in the treatment of wide-neck aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:1312 1314.
- [10] Nasakina, E. O., Sevostyanov, M. A., Baikin, A. S., Seryogin, A. V., Konushkin, S. V., Sergienko, K. V., ... Kolmakov, A. G. (2017). Applications of

Nanostructural NiTi Alloys for Medical Devices. Shape Memory Alloys - Fundamentals and Applications. doi:10.5772/intechopen.69238

[11] Гюнтер В. Э., Ходоренко В. Н., Чекалкин Т. Л., Олесова В. Н. Проблемы биосовместимости металлических материалов. *Стоматология*. 2013;92(3):11-14.

[12] Биомедицинское материаловедение : учебное пособие / С. П. Вихров, Т. А. Холомина, П. И. Бегун, П. Н. Афонин. — 2-е изд. — Саратов : Вузовское образование, 2019. — 406 с. — ISBN 978-5-4487-0359-1

[13] J. I. Kim, H. Y. Kim, T. Inamura, H. Hosoda, S. Miyazaki Shape memory characteristics of Ti–22Nb–(2–8)Zr(at.%) biomedical alloys // *Materials Science and Engineering A* – 2005. – Issue. 403. – P. 334–339.

[14] Bikramjit Basu. Important Definitions and Concepts (англ.) // *Biomaterials for Musculoskeletal Regeneration: Concepts* / Bikramjit Basu. — Singapore: Springer Singapore, 2017. — P. 17–43. — ISBN 9789811030598.

[15] Spine.Z.<http://www.endius.com/z/ctl/op/global/action/1/id/9193/template/pc/navid/9640>. *Trabecular Metal Technology* 23/2/2009

[16] Mani Gopinath, Feldman Mare D., Patel Devang, Agrawal C. Mauli. Coronary stents: a materials perspective. // *Biomaterials*. - 2007. - Vol. 28. - P. 1689 - 1710.

[17] 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. - Vol. 22(11). - P. 1253-62.

[18] 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. - Vol. 242(1-2). - P. 30-2.

- [19] Matsumoto A, Teitelbaum G, Barth K, Carvlin M, Savin M, Strecker E. Tantalum vascular stent: in vivo evaluation with MR imaging. // Radiology. - 1989. - Vol. 170. - P. 753-5.
- [20] Папиров И. И., Тихоновский Н. А., Шокуров В. С., Пикалов А. И., Сивцов В. С., Старожилов Г. Е., Емлянинова Т. Г., Мазин А. И., Шкуропатенко В. А. Получение мелкозернистого тантала. // Вестник Харьковского университета. - 2005. - №664. - С. 99-102.
- [21] UNS R30605 Сплав UDIMET® L-605. - Электрон. дан. - Режим доступа: <http://www.bibusmetals.com.ua/dload/udimetL-605.pdf>.
- [22] Heblein B., Rohde R., Kaese U., Niemeyer M., Hartung W., Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? // Heart. - 2003. - Vol. 89(6). - P. 651-6.
- [23] Staiger M, Pietak A, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. Biomaterials. - 2006. - Vol. 27(9). - P. 1728-34.
- [24] Stoeckel O, Pelton A, Duerig T. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. // Eur Radiol. - 2004. - Vol. 14(2). - P. 292-301.
- [25] Trepanier C, Venugopalan R, Pelton A. Corrosion resistance and biocompatibility of passivated NiTi. In: Yahia LH, editor. Shape memory implants. // New York: Springer. - 2000. - P. 35-45.
- [26] Хирургические вмешательства под контролем лучевых методов диагностики МЦВМ. Профсоюзная клиника (Московский Центр Высокотехнологичной медицины). - Режим доступа: <http://www.mchm.ru/ru/catalogcont/science/5/83/>.
- [27] Открытие № 239 от 8 марта 1948 г. Г. В. Курдюмов, Л. Г. Хандрос. "Явление термоупругого равновесия при фазовых превращениях мартенситного типа – эффект Курдюмова".
- [28] В. А. Лихачев и др. Эффект памяти формы - Л., Издательство ЛГУ, 1987 г., 216 с.

- [29] Ооцука К., Симидзу К., Судзуки Ю. Сплавы с эффектом памяти формы: Пер. с яп. / Под ред. Х. Фунакубо. - М.: Металлургия, 1990, 224 с.
- [30] WIKI 2/ Нитинол#История[Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://wiki2.org/ru/Нитинол#История>(дата обращения: 13.09.2019).
- [31] Taylor A. Metals. In: Sigwart U, editor. Endoluminal stenting.London: W.B. Saunders Company Ltd; 1996. p. 28 33.
- [32] Cardarelli F. Ferrous metals and their alloys. In: Materials handbook. London: Springer London Limited; 2000. p. 20 1.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Bhat SV. Synthetic polymers. In: Biomaterials. 2nd ed. Harrow:Alpha Science International Ltd; 2005. p. 64 65.
- [36] Koster 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.
- [37] Группа НиТиМет Компани. Сплавы с памятью формы (Нитинол Ni - Ti)[Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://niti-met.ru/niti.php>.
- [38] Bour, H.; Nicolas, J.F.; Garrigue, J.L.; Demiden, A.; Schmitt, D. Establishment of nickel-specific T cell lines from patients with allergic contact dermatitis: Comparison of different protocols. Clin. Immunol. Immunopathol. 1994, 73, 142–145.
- [39] 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.

- [40] Trost D, Zhang H, Prince M, Winchester P, Wang Y, Watts R, et al. Threedimensional MR angiography in imaging platinum alloy stents. *J Magn Reson Imag* 2004;20(6):975-80.
- [41] Buecker A, Spuentrup E, Ruebben A, et al. New metallic MR stents for artifact-free coronary MR angiography: feasibility study in aswine model. *Invest Radiol* 2004;39:250-253.
- [42] 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.
- [43] Heublein B., Rohde R., Kaese V., Niemeyer M., Hartung W., Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? // *Heart*. – 2003. – Vol. 89(6). – P.651-6
- [44] Staiger M, Pietak A, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as biomaterials: a review. *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27(9). – P.1728-34.
- [45] Park JB, Kim YK. Metallic biomaterials. In: Park JB, Bronzino JD, editors. *Biomaterials principles and applications*. Boca Raton: CRC Press; 2003. p. 120.
- [46] Zhang, Y.; Zhang, Z.; Xie, Y.; Wang, S.; Qiu, Q.; Zhou, Y.; Zeng, G. Toxicity of nickel ions and comprehensive analysis of nickel ion-associated gene expression profiles in THP-1 cells. *Mol. Med. Rep.* 2015, 12, 3273-3278.
- [47] 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.
- [48] 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.

- [49] 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.
- [50] Macionczyk F, Gerold B, Thull R. Repassivating tantalum/ tantalum oxide surface modification on stainless steel implants. *Surf Coat Technol* 2001;142:144:1084-7.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Wayman, C. Shape memory alloys. *MRS Bull.* 1993 , 18 , 49-56.
- [55] Fremont, M. Shape memory alloy. In *Shape Memory Alloys* ; Springer:New York, NY, USA, 1996; pp. 1-68.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.

- [59] Morgan, N.B. Medical shape memory alloy applications the market and its products. *Mater. Sci. Eng. A* 2004 , 378 , 16-23.
- [60] Shih, C.C.; Lin, S.J.; Chen, Y.L.; Su, Y.Y.; Lai, S.T.; Wu, G.J.; Kwok, C.F.; Chung, K.H. The cytotoxicity of corrosion products of nitinol stent wire on cultured smooth muscle cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 52, 395–403.
- [61] Wataha, J.; O'Dell, N.; Singh, B.; Ghazi, M.; Whitford, G.; Lockwood, P. Relating nickel-induced tissue inflammation to Ni release in vivo. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001, 58, 537–544.
- [62] Uo, M.; Watari, F.; Yokoyama, A.; Matsuno, H.; Kawasaki, T. Dissolution of nickel and tissue response observed by X-ray scanning analytical microscopy. *Biomaterials* 1999, 20, 747–755.
- [63] Lu, X.; Bao, X.; Huang, Y.; Qu, Y.; Lu, H.; Lu, Z. Mechanisms of cytotoxicity of nickel ions based on gene expression profiles. *Biomaterials* 2009, 30, 141–148.
- [64] Sevost'yanov M.A., Nasakina E.O., Baikin A.S., Sergienko K.V., Konushkin S.V., Kaplan M.A., Seregin A.V., Leonov A.V., Kozlov V.A., Shkirin A.V., Bunkin N.F., Kolmakov A.G., Simakov S.V., Gudkov S.V. Biocompatibility of new materials based on nano-structured nitinol with titanium and tantalum composite surface layers: experimental analysis in vitro and in vivo // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2018. Vol. 29. P.33 DOI: 10.1007/s10856-018-6039-3
- [65] Nasakina, E.O.; Sudarchikova, M.A.; Sergienko, K.V.; Konushkin, S.V.; Sevost'yanov, M.A. Ion Release and Surface Characterization of Nanostructured Ni-tinol during Long-Term Testing. *Nanomaterials* 2019, Volume 9, Issue 11, 1569. DOI: 10.3390/nano9111569
- [66] Miyazaki S., Kim H.Y., Hosoda H. Development and characterization of Ni-free Ti-base shape memory and superelastic alloys // *Materials Science and Engineering A*. 2006. V. 438-440, pp. 18-24.



- [67] Baker C. The shape-memory effect in a Titanium 35 wt.% Niobium alloy // *Metallurgical Science*. 1971. V. 5. P. 92-100.
- [68] H. Sasano, T. Suzuki, in: G. Lutjering, U. Zwicker, W. Bunk (Eds.), *Shape memory effect in Ti–Mo–Al alloys*, Proceedings of the 5th International Conference on Titanium, September 10–14, 1984, Frankfurt, Germany, Deutsche Gesellschaft für Metallkunde, 1985, pp. 1667–1674.
- [69] C.Y. Lei, M.H. Wu, L.M.D. Schetky, C.J. Burstone, in: K. Inoue et al., (Eds.), *Development of pseudoelastic beta titanium orthodontic wires*, Proceedings of International Conference on Displacive Phase Transformations and Their Applications in Materials Engineering, May 8–9, Warrendale, PA, TMS Publications, 1998, pp. 413–418.
- [70] T. Grosdidier, M.J. Philippe, Deformation induced martensite and super-elasticity in a  $\beta$ -metastable titanium alloy, *Mater. Sci. Eng. A* 291 (2000) 218–223.
- [71] H.Y. Kim, H. Satoru, J.I. Kim, H. Hosoda, S. Miyazaki, Mechanical properties and shape memory behavior of Ti–Nb alloys, *Mater. Trans.* 45 (2004) 2443–2448.
- [72] H.Y. Kim, Y. Ikehara, J.I. Kim, H. Hosoda, S. Miyazaki, Martensitic transformation, shape memory effect and superelasticity of Ti–Nb binary alloys, *Acta Mater.* 54 (2006) 2419–2429.
- [73] H.Y. Kim, S. Miyazaki, Martensitic transformation and superelastic properties of Ti–Nb base alloys, *Mater. Trans.* 56 (2015) 625–634.
- [74] H.Y. Kim, J. Fu, H. Tobe, J.I. Kim, S. Miyazaki, Crystal structure, transformation strain, and superelastic property of Ti–Nb–Zr and Ti–Nb–Ta alloys, *Shape Mem. Superelasticity* 1 (2015) 107–116.
- [75] S. Miyazaki, H.Y. Kim, H. Hosoda, Development and characterization of Ni-free Ti-base shape memory and superelastic alloys, *Mater. Sci. Eng. A* 438–440 (2006) 18–24.

[76] Новиков И.И. Теория термической обработки металлов. - М.: Металлургия, 1986. -480 с.

[77] Yu.S. Zhukova, A.S. Konopatsky, Yu.A. Pustov, M.R. Filonov, S.D. Prokoshkin, V. Brailovski Peculiarities of corrosion and electrochemical behavior of superelastic Ti-Nb-based alloys for Biomedical application //Межд. конф. «Сплавы с эффектом памяти формы: свойства, технологии, перспективы», 26-30.05.2014, Витебск, Беларусь: материалы конференции. УО «ВГТУ», Витебск, 2014, с. 45-47.

[78] Transformation features in Ti-Nb-(Zr,Ta) SMA under variable stress-temperature conditions / S. M. Dubinsky [и др.] // Международная конференция "Сплавы с эффектом памяти формы: свойства, технологии, перспективы" : материалы конференции, Витебск, 26-30 мая 2014 г. / УО "ВГТУ". - Витебск, 2014. - С. 66-68. - Библиогр.: с. 68

[79] Production and characterization superelasticity biocompatible Ti-Nb-based alloys / A. S. Konopatsky [и др.] // Международная конференция "Сплавы с эффектом памяти формы: свойства, технологии, перспективы" : материалы конференции, Витебск, 26-30 мая 2014 г. / УО "ВГТУ". - Витебск, 2014. - С. 190-192.

[80] Choe, Han-Cheol & Ko, Y.M. & Brantley, William. (2007). Nano-surface behavior of osteoblast cell-cultured Ti-30(Nb,Ta) with low elastic modulus. 2007 NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show - NSTI Nanotech 2007, Technical Proceedings. 2. 744-747.

[81] Металловедение и термическая обработка цветных металлов и сплавов : учеб. для студентов вузов, обучающихся по специальности "Металловедение и терм. обраб. металлов" / Б.А. Колачев, В.И. Елагин, В.А. Ливанов. - Изд. 4-е, перераб. и доп. - М. : МИСИС, 2005 (ППП Тип. Наука). - 427, [1] с. : ил., табл.; 22 см.; ISBN 5-87623-128-2 (в пер.)

[82] Вихров С.П., Холмина Т.А., Бегун П.И., Афонин П.Н. Биомедицинское материаловедение. Учебное пособие для вузов. — М.: Горячая линия-Телеком, 2006. — 383 с.

[83] H. Yilmazer, M. Niinomi, M. Nakai, et al. Heterogeneous structure and mechanical hardness of biomedical  $\beta$ -type Ti–29Nb–13Ta–4.6Zr subjected to high-pressure torsion // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2012. – V. 10. – P. 235–245.

[84] J. I. Kim, H. Y. Kim, T. Inamura, H. Hosoda, S. Miyazaki Shape memory characteristics of Ti–22Nb–(2–8)Zr(at.%) biomedical alloys // *Materials Science and Engineering A* – 2005. – Issue. 403. – P. 334–339.

[85] Rajarshi Banerjee, Soumya Nag, John Stechschulte, Hamish L. Fraser Strengthening mechanisms in Ti–Nb–Zr–Ta and Ti–Mo–Zr–Fe orthopaedic alloys // *Biomaterials* – 2004. – Issue. 25. – P. 3413–3419.

[86] Tang, X., Ahmed, T. & Rack, H.J. Phase transformations in Ti-Nb-Ta and Ti-Nb-Ta-Zr alloys. *Journal of Materials Science* 35, 1805–1811 (2000). <https://doi.org/10.1023/A:1004792922155>

[87] Шереметьев В.А., Прокошкин С.Д., Браиловский В. и др. Исследование стабильности структуры и суперупругого поведения термомеханически обработанных сплавов с памятью формы Ti-Nb-Zr и Ti-Nb-Ta. *Phys. Металл Metallogr.* 116, 413–422 (2015). <https://doi.org/10.1134/S0031918X15040158>

[88] Vasilescu, E., Drob, P., Vasilescu, C., Drob, S. I., Bertrand, E., Gordin, D. M., & Gloriant, T. (2010). Corrosion resistance of the new Ti-25Ta-25Nb alloy in severe functional conditions. *Materials and Corrosion*, 61(11), 947–954. doi:10.1002/maco.201005740

[89] Tudoran, S., Voiculescu, I., Geanta, V., Vizureanu, P., Marza Rosca, I., Patrascu, I., Ciocoiu, R. (2019). Effects of the chemical composition on the microstructural characteristics of Ti-Nb-Ta-Zr alloys. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 572, 012022. doi:10.1088/1757-899x/572/1/012022

- [90] Kim, K. M., Kim, H. Y., & Miyazaki, S. (2020). Effect of Zr Content on Phase Stability, Deformation Behavior, and Young's Modulus in Ti–Nb–Zr Alloys. *Materials*, 13(2), 476. doi:10.3390/ma13020476
- [91] Tahara, M., Inamura, T., Kim, H. Y., Miyazaki, S., & Hosoda, H. (2019). Isothermal martensitic transformation behavior of Ti–Nb–O alloy. *Materials Letters*, 126691. doi:10.1016/j.matlet.2019.126691
- [92] Kim, H. Y., & Miyazaki, S. (2016). Several Issues in the Development of Ti–Nb-Based Shape Memory Alloys. *Shape Memory and Superelasticity*, 2(4), 380–390. doi:10.1007/s40830-016-0087-7
- [93] Tahara, M., Inamura, T., Kim, H. Y., Miyazaki, S., & Hosoda, H. (2016). Role of Interstitial Oxygen Atom on Martensitic Transformation of Ti-Nb Alloy. *Advances in Science and Technology*, 97, 115–118. doi:10.4028/www.scientific.net/ast.97.115
- [94] Al-Zain, Y., Kim, H. Y., Koyano, T., Hosoda, H., & Miyazaki, S. (2015). A comparative study on the effects of the  $\omega$  and  $\alpha$  phases on the temperature dependence of shape memory behavior of a Ti–27Nb alloy. *Scripta Materialia*, 103, 37–40. doi:10.1016/j.scriptamat.2015.02.032
- [95] Kim, H. Y., Hashimoto, S., Kim, J. I., Inamura, T., Hosoda, H., & Miyazaki, S. (2006). Effect of Ta addition on shape memory behavior of Ti–22Nb alloy. *Materials Science and Engineering: A*, 417(1-2), 120–128. doi:10.1016/j.msea.2005.10.065
- [96] Bertrand, E., Gloriant, T., Gordin, D. M., Vasilescu, E., Drob, P., Vasilescu, C., & Drob, S. I. (2010). Synthesis and characterisation of a new superelastic Ti–25Ta–25Nb biomedical alloy. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 3(8), 559–564. doi:10.1016/j.jmbbm.2010.06.007
- [97] Baker, C. (1971). The Shape-Memory Effect in a Titanium-35 wt.-% Niobium Alloy. *Metal Science Journal*, 5(1), 92–100. doi:10.1179/030634571790439658

- [98] Duerig, T. W., Albrecht, J., Richter, D., & Fischer, P. (1982). Formation and reversion of stress induced martensite in Ti-10V-2Fe-3Al. *Acta Metallurgica*, 30(12), 2161–2172. doi:10.1016/0001-6160(82)90137-7
- [99] Grosdidier, T., & Philippe, M. J. (2000). Deformation induced martensite and superelasticity in a  $\beta$ -metastable titanium alloy. *Materials Science and Engineering: A*, 291(1-2), 218–223. doi:10.1016/s0921-5093(00)00921-7
- [100] Brailovski, V., Prokoshkin, S., Gauthier, M., Inaekyan, K., Dubinskiy, S., Petrzhik, M., & Filonov, M. (2011). Bulk and porous metastable beta Ti–Nb–Zr(Ta) alloys for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 31(3), 643–657. doi:10.1016/j.msec.2010.12.008
- [101] Petrzhik, M. (2013). Dynamics of martensitic structure at TiNb-based quenched alloys under heating and loading. *Journal of Physics: Conference Series*, 438, 012020. doi:10.1088/1742-6596/438/1/012020
- [102] Sheremet'ev, V. A., Dubinskii, S. M., Zhukova, Y. S., Brailovski, V., Petrzhik, M. I., Prokoshkin, S. D., ... Filonov, M. R. (2013). Mechanical and electrochemical characteristics of thermomechanically treated superelastic Ti – Nb – (Ta, Zr) alloys. *Metal Science and Heat Treatment*, 55(1-2), 100–108. doi:10.1007/s11041-013-9588-6
- [103] Sheremet'ev, V. A., Kudryashova, A. A., Dinh, X. T., Galkin, S. P., Prokoshkin, S. D., & Brailovskii, V. (2019). Advanced Technology for Preparing Bar from Medical Grade Ti-Zr-Nb Superelastic Alloy Based on Combination of Radial-Shear Rolling and Rotary Forging. *Metallurgist*. doi:10.1007/s11015-019-00793-z
- [104] Konopatskii, A. S., Zhukova, Y. S., Dubinskii, S. M., Korobkova, A. A., Filonov, M. R., & Prokoshkin, S. D. (2016). Microstructure of Superplastic Alloys Based on Ti–Nb for Medical Purposes. *Metallurgist*, 60(1-2), 223–228. doi:10.1007/s11015-016-0277-8
- [105] Sheremetyev, V. A., Prokoshkin, S. D., Brailovski, V., Dubinskiy, S. M., Korotitskiy, A. V., Filonov, M. R., & Petrzhik, M. I. (2015). Investigation of the

structure stability and superelastic behavior of thermomechanically treated Ti-Nb-Zr and Ti-Nb-Ta shape-memory alloys. *The Physics of Metals and Metallography*, 116(4), 413–422. doi10.1134s0031918x15040158

[106] Zhukova, Y. S., Pustov, Y. A., Konopatsky, A. S., Filonov, M. R., & Prokoshkin, S. D. (2014). Electrochemical Behavior of Novel Superelastic Biomedical Alloys in Simulated Physiological Media Under Cyclic Load. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 23(7), 2677–2681. doi:10.1007/s11665-014-1061-1

[107] Sheremet'ev, V. A., Dubinskii, S. M., Zhukova, Y. S., Brailovski, V., Petrzhik, M. I., Prokoshkin, S. D., ... Filonov, M. R. (2013). Mechanical and electrochemical characteristics of thermomechanically treated superelastic Ti – Nb – (Ta, Zr) alloys. *Metal Science and Heat Treatment*, 55(1-2), 100–108. doi10.1007/s11041-013-9588-6

[108] Levashov, E. A., Petrzhik, M. I., Shtansky, D. V., Kiryukhantsev-Korneev, P. V., Sheveyko, A. N., Valiev, R. Z., ... Smolin, A. Y. (2013). Nanostructured titanium alloys and multicomponent bioactive films: Mechanical behavior at indentation. *Materials Science and Engineering: A*, 570, 51–62. doi:10.1016/j.msea.2013.01.034

[109] Жукова Ю. С., Дубинский С. М., Прокошкин С. Д., Филонов М. Р. Получение, исследование структуры и свойств сверхупругих сплавов Ti-Nb-Ta и Ti-Nb-Zr медицинского назначения. - Тула: Изд-во ТГПУ им. Л.Н. Толстого, 2013.

[110] Levashov, E. A., Petrzhik, M. I., Kiryukhantsev-Korneev, F. V., Shtansky, D. V., Prokoshkin, S. D., Gunderov, D. V., ... Valiev, R. Z. (2012). Structure and mechanical behavior during indentation of biocompatible nanostructured titanium alloys and coatings. *Metallurgist*, 56(5-6), 395–407. doi:10.1007/s11015-012-9589-5

[111] STRUCTURE FORMATION DURING THERMOMECHANICAL PROCESSING OF TI-NB-(ZR, TA) ALLOYS AND THE MANIFESTATION OF

THE SHAPE-MEMORY EFFECT Dubinskiy S.M., Prokoshkin S.D., Korotitskiy A.V., Filonov M.R., Petrzhik M.I., Brailovski V., Inaekyan K.E. *The Physics of Metals and Metallography*. 2011. T. 112. № 5. C. 503-516.

[112] Zhukova, Y. S., Petrzhik, M. I., & Prokoshkin, S. D. (2010). Estimation of the crystallographic strain limit during the reversible martensitic transformation in titanium shape memory alloys. *Russian Metallurgy (Metally)*, 2010(11), 1056–1062. doi:10.1134/s003602951011011x

[113] Ryklina, E. P., Khmelevskaya, I. Y., Prokoshkin, S. D., Dubinskii, S. M., Kreitsberg, A. Y., & Sheremet'ev, V. A. (2011). Production, structure, and properties of bulk nanostructural and ultrafine-grain alloys with shape memory. *Steel in Translation*, 40(11), 954–960. doi:10.3103/s0967091210110057

[114] Kim, H. Y., Sasaki, T., Okutsu, K., Kim, J. I., Inamura, T., Hosoda, H., & Miyazaki, S. (2006). Texture and shape memory behavior of Ti–22Nb–6Ta alloy. *Acta Materialia*, 54(2), 423–433. doi:10.1016/j.actamat.2005.09.014

[115] Petrzhik, M. (2013). Dynamics of martensitic structure at TiNb-based quenched alloys under heating and loading. *Journal of Physics: Conference Series*, 438, 012020. doi:10.1088/1742-6596/438/1/012020

[116] Levashov, E. A., Petrzhik, M. I., Kiryukhantsev-Korneev, F. V., Shtansky, D. V., Prokoshkin, S. D., Gunderov, D. V., ... Valiev, R. Z. (2012). Structure and mechanical behavior during indentation of biocompatible nanostructured titanium alloys and coatings. *Metallurgist*, 56(5-6), 395–407. doi:10.1007/s11015-012-9589-5

[117] Prokoshkin, S., Brailovski, V., Inaekyan, K., Korotitskiy, A., Dubinskiy, S., Filonov, M. R., & Petrzhik, M. (2012). A Comparative Study of Structure Formation in Thermomechanically Treated Ti-Ni and Ti-Nb-(Zr, Ta) SMA. *Materials Science Forum*, 706-709, 1931–1936. doi:10.4028/www.scientific.net/msf.706-709.1931

[118] Prokoshkin, S., Brailovski, V., Korotitskiy, A., Inaekyan, K., Dubinskiy, S., Filonov, M., & Petrzhik, M. (2013). Formation of nanostructures in thermomechanically-treated Ti–Ni and Ti–Nb-(Zr, Ta) SMAs and their roles in martensite crystal lattice changes and mechanical behavior. *Journal of Alloys and Compounds*, 577, S418–S422. doi:10.1016/j.jallcom.2011.12.153

[119] Prokoshkin, S., Brailovski, V., Petrzhik, M., Filonov, M. R., & Shermetyev, V. (2013). Mechanocyclic and Time Stability of the Loading-Unloading Diagram Parameters of Nanostructured Ti-Nb-Ta and Ti-Nb-Zr SMA. *Materials Science Forum*, 738-739, 481–485. doi:10.4028/www.scientific.net/msf.738-739.481

[120] Mishnaevsky, L., Levashov, E., Valiev, R. Z., Segurado, J., Sabirov, I., Enikeev, N., Smolin, A. (2014). Nanostructured titanium-based materials for medical implants: Modeling and development. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 81, 1–19. doi:10.1016/j.mser.2014.04.002

[121] Yu.S. Zhukova, A.S. Konopatsky, Yu.A. Pustov, M.R. Filonov, S.D. Prokoshkin, V. Brailovski Peculiarities of corrosion and electrochemical behavior of superelastic Ti-Nb-based alloys for Biomedical application //Межд. конф. «Сплавы с эффектом памяти формы: свойства, технологии, перспективы», 26-30.05.2014, Витебск, Беларусь: материалы конференции. УО «ВГТУ», Витебск, 2014, с. 45-47.

[122] Zhukova, Y. S., Pustov, Y. A., Konopatsky, A. S., Filonov, M. R., & Prokoshkin, S. D. (2014). Electrochemical Behavior of Novel Superelastic Biomedical Alloys in Simulated Physiological Media Under Cyclic Load. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 23(7), 2677–2681. doi:10.1007/s11665-014-1061-1

[123] Hofman S.H., van Beusekom H.M., Serruys P.W., van der Giessen W.J. Recent developments in coated stents. *Curr. Intervent. Cardiol. Rep.*, 2001, 3, 28-36.

[124] 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;



[125] 2004. p. 67-79. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–80.

[126] 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

[127] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymerbased, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350: 221–31.

[128] 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.

[129] Jensen LO, Tilsted HH, Thayssen P, et al. Paclitaxel and sirolimus eluting stents versus bare metal stents: long-term risk of stent thrombosis and other outcomes. From the Western Denmark Heart Registry. *EuroIntervention* 2010;5: 898–905.

[130] 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.

[131] Basalus MW, Tandjung K, Sen H, van Apeldoorn A, Grijpma DW, von Birgelen C. Recent insights from scanning electron microscopic assessment of durable polymer-coated drug-eluting stents. *Interventional Cardiology* 2012;4:661-74.

[132] 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).

[133] Basalus MW, van Houwelingen KG, Ankone MJ, Feijen J, von Birgelen C. Micro-computed tomographic assessment following extremely oversized partial postdilatation of drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2010;6:141-8.

[134] Basalus MW, Tandjung K, van Apeldoorn AA, Ankone MJ, von Birgelen C. Journal of Interventional Cardiology 2011;24:149-61. Effect of oversized partial postdilatation on coatings of contemporary durable polymer-based drug-eluting stents: a scanning electron microscopy study.

[135] Basalus MW, Tandjung K, van Westen T, Sen H, van der Jagt PK, Grijpma DW, van Apeldoorn AA, von Birgelen C. Scanning electron microscopic assessment of coating irregularities and their precursors in unexpanded durable polymer-based drug-eluting stents. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012;79:644-53.

[136] Basalus MW, van Houwelingen KG, Ankone M, de Man FH, von Birgelen C. Scanning electron microscopic assessment of the biodegradable coating on expanded biolimus-eluting stents EuroIntervention. 2009;5:505-10.

[137] Basalus MW, Joner M, von Birgelen C, Byrne RA. Polymer coatings on drug-eluting stents: Samson's hair and Achilles' heel EuroIntervention. 2013;9:302-5.

[138] Cook S, Ladich E, Nakazawa G et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. Circulation. 2009;120:391.

[139] Hunter WL. Drug-eluting stents: beyond the hyperbole. Advanced drug delivery reviews. 2006;58:347.

[140] Kounis NG, Kounis GN, Kouni SN, Soufras GD, Niarchos C, Mazarakis A. Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome? Journal of the American College of Cardiology. 2006;48:592.

[141] Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. The American journal of cardiology. 1998;81:14E

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

[143] Middleton, J.; A. Tipton (March 1998). "Synthetic biodegradable polymers as medical devices". *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*. Archived from the original on 2007-03-12. Retrieved 2006-07-04.

[144] 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.

[145] Satoko Yoshizawa et al. Structural origins of gentamicin antibiotic action. *The EMBO Journal* (1998) 17, 6437 — 6448. doi:10.1093/emboj/17.22.6437

[146] MacLeod AJ, Ross HB, Ozere RL, Digout G, van Rooyen CE (1964). "Lincomycin: A New Antibiotic Active Against Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci: Clinical and Laboratory Studies". *Can Med Assoc J.* 91: 1056—60. PMC 1928283. PMID 14217764.

[147] Kozlov R.S., Martinovich A.A., Dekhnich A.V. Comparison of the in vitro efficacy of ceftriaxone and ceftriaxone/sulbactam against ESBL-producing Enterobacteriaceae strains. *Vnutrennjaja medicina.* 2008;5-6:84-86. Russian. (Козлов Р.С., Мартинович А.А., Дехнич А.В. Сравнение in vitro эффективности цефтриаксона и цефтриаксона/сульбактама в отношении БЛРС продуцирующих штаммов семейства Enterobacteriaceae. *Внутренняя медицина.* 2008;5-6:84-86.)

**НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Публикаций в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus:

1. Nasakina, E. O., Sudarchikova, M. A., Tsareva, A. M., Sergiyenko, K. V., Konushkin, S. V., Kaplan, M. A., Sevost'yanov, M. A. (2020, May). Corrosion resistance of nonnickel shape memory alloy. In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. 848, No. 1, p. 012102). IOP Publishing
2. Nasakina E.O., Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment / Nasakina E.O., Baikin A.S., Sergiyenko K.V., Kaplan M.A., Konushkin S.V., Yakubov A.D., Izvin A.V., Sudarchikova M.A., Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018) DOI: 10.1088/1757-899X/347/1/012016
3. A. S Baikin, Investigation of the influence of the composition on mechanical properties of polylactide / 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) DOI: 10.1088/1757-899X/347/1/012026
4. Nasakina E.O., Studying of the polymeric surface layer biodegradation of composite material of medical appointment / Nasakina E.O., Baikin A.S., Kaplan M.A., Danilova E.A., Kolmakova A.A., Baskakova M.I., Fedjuk I.M., Sudarchikova M.A., Sergiyenko K.V., Konushkin S.V., Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // IOP Conf. Series: Journal of Physics, 2018. V.1134. DOI: 10.1088/1742-6596/1134/1/012044
5. Nasakina E.O., Studying of the Polylactide or Polyglycidolactide Surface Layer Biodegradation in Neutral Media for the Subsequent Layered Composite Creation / Nasakina E.O., Baikin A.S., Kaplan M.A., Danilova E.A., Kolmakova

A.A., Baskakova M.I., Fedyuk I.M., Sudarchikova M.A., Sergiyenko K.V., Konushkin S.V., Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // Journal of Materials and Applications, 2018. V.7. №2. P.76-81.

6. S.V. Konushkin, Ti-(15-25) Nb-5Ta Alloy Plate Hardness Research for Medical Applications / S. V. Konushkin, K. V. Sergienko, A. S. Baikin, A. A. Kolmakova, N. V. Berezina, A.V. Mikhailova, Y.A. Morozova, E.P. Balashov, A.G. Kolmakov, M.A Sevostyanov //IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2020. – Т. 848. – №. 1. – С. 012101. DOI: 10.1088/1757-899X/848/1/012101

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК и индексируемых в RSCI:

7. Севостьянов М.А., Исследование цитотоксических и механических свойств пленок из полилактида различной молекулярной массы / Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Баикин А.С., Сергиенко К.В., Каплан М.А., Конушкин С.В., Колмакова А.А., Якубов А.Д., Гудков С.В., Шатова Л.А., Колмаков А.Г. // Перспективные материалы, 2018. № 11. С.39–49. DOI: 10.30791/1028-978X-2018-11-39-49

8. Севостьянов М.А., Кинетика высвобождения антибиотика линкомицин из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида в водных растворах / 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. Кинетика высвобождения антибиотика линкомицин из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида в водных растворах // Успехи современного естествознания, 2016. № 5 (часть 1). С. 43-46.

Сборники трудов конференций:

9. Каплан М.А., Способ получения биополимерных мембран на основе полилактида с антибиотиком / Каплан М.А., Насакина Е.О., Севостьянов М.А., Байкин А.С., Сергиенко К.В., Конушкин С.В., Серёгин А.В., Чернышова П.И., Колмаков А.Г. // Сборник материалов 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.) – Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2017. 174 с. – С. 49 – 51
10. Конушкин С.В., Получение проволоки из сплава Ti-Nb-Ta для медицинских изделий «стент» / Конушкин С.В., Севостьянов М.А., Колмаков А.Г., Сергиенко К.В. // Сборник материалов Третьего междисциплинарного молодежного научного форума с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.) – М: ООО «Буки Веди», 2017 г., 903 с. – С. 775-776.
11. Конушкин С.В., Биосовместимые композиционные материалы медицинского назначения на основе сплава памяти и биodeградируемых полимеров / Конушкин С.В., Якубов А.Д., Колмакова А.А., Насакина Е.О., Каплан М.А., Байкин А.С., Федюк И.М., Сударчикова М.А., Баскакова М.И., Сергиенко К.В., Севостьянов М.А., Колмаков А.Г. // Сборник материалов Всероссийского совещания «Биоматериалы в медицине» (Россия, Москва, ИМЕТ РАН, 18 декабря 2017 года) – М.: ИМЕТ РАН, 2017, 101 с. – С. 39-40
12. Конушкин С.В. Фазовые превращения в сплаве Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) // Сборник материалов XVII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 10-13 ноября 2020 г.) – М: ИМЕТ РАН, 2020, 290 с. – С. 139.

13. Конушкин С.В. Исследование биосовместимости сплавов Ti-Nb-Ta *in vitro* // Сборник материалов XVI Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 1 - 4 октября 2019) – М: ИМЕТ РАН, 2019, 425 с. – С. 192