

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

Научный доклад
по теме научно-квалификационной работы (диссертации)

**Разработка технологии получения композиционного
материала «основа Ti-Nb-Ta – биodeградируемый
полимер»**

Направление подготовки: 22.06.01 Технологии материалов

Направленность подготовки Порошковая металлургия и композиционные материалы

Научная специальность 05.16.06 Порошковая металлургия и композиционные материалы

Отрасль науки Технические науки

Аспирант



Конушкин Сергей Викторович

Научный руководитель:

Д.т.н., чл.-корр. РАН



Колмаков Алексей Георгиевич

Москва 2020 г.

1. Введение

1.1 Актуальность работы

В настоящее время очень актуальной является задача разработки материалов для медицинских имплантатов. Используемые сейчас для этого материалы, к сожалению, не обладают 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-разгружении в процессе жизнедеятельности. Так, материал имплантата должен обладать: низким модулем упругости (модулем Юнга), и эффектом сверхупругости, позволяющее материалу обратимо накапливать деформацию за счет термоупругого мартенситного превращения, а также гистерезисное поведение материала имплантата при нагружении-разгружении.

Чем ближе величина модуля упругости материала имплантата к модулю упругости тканям человеческого организма, тем согласованнее будет работать имплантат при установке. В противном случае имплантат не деформируется одинаково с тканью организма и прилегающая к нему ткань со временем повреждается, возникают нежелательные осложнения, а имплантат может смещаться. То есть может возникнуть необходимость в повторной операции и реабилитационном цикле по восстановлению ткани.

С другой стороны, значения других механических характеристик материала имплантата должны превышать величину механических характеристик тканям 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 полых органов человека, например, коронарных сосудов 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. Стент из биосовместимого материала с биодеградируемым покрытием, содержащим специализированные лекарственные средства, даёт возможность доставлять лекарственное средство локально к месту поражения и предотвращать эти осложнения. Также важным является отсутствие в составе материала имплантата никеля, оказывающего канцерогенное воздействие на организм человека.

1.2 Цель работы

Целью работы является разработка основ получения композиционного материала «сплав Ti-Nb-Ta – покрытие из биодеградируемого полимера с антибиотиками» с улучшенными коррозионными, механическими и биологическими свойствами для медицинских имплантатов.

1.3 Задачи работы

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности получения сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta медицинского назначения.
2. Провести исследования структуры и физико-химических, механических и биологических свойств сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%).
3. Определение оптимальных технологических параметров нанесения полимерного биodeградируемого покрытия на образцы сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta.
4. Разработать технологию введения в полимерное биodeградируемое покрытие лекарственных средств и исследовать их влияние на свойства покрытия.
5. Провести исследования механических свойств композиционного материала для медицинских изделий типа «стент» на основе сплавов Ti-Nb-Ta с полимерным покрытием, обладающим возможностью локальной доставки лекарственного средства.

1.4 Научная новизна работы

1. Предложен новый композиционный материал «сплав Ti-Nb-Ta – покрытие из биodeградируемого полимера с антибиотиками».
2. Установлено влияние количества переплавов при получении слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) 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.
3. Выявлено, что все сплавы Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) обладают хорошей биосовместимостью, но при этом с увеличением содержания Nb наблюдается рост цитотоксичности.
4. Показано, что гомогенизирующий отжиг сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) после выплавки при температурах от 850°C приводит к разрушению дендритной структуры и рекристаллизации. Отжиг после прокатки при температурах 300-400 °C приводит к значительному повышению прочности сплавов, но при этом понижается пластичность. Отжиг при 600-800 °C приводит к одновременному повышению пластичности и прочности по сравнению с неотожженным сплавом.
5. При исследовании покрытий толщиной 40-180 мкм из полимера поли-D,L-лактида (молекулярная масса 180 кДа), полученных из растворов с концентрациями 1, 3 и 5 г полимера на 100 мл хлороформа, обнаружено, что с ростом толщины покрытий их прочность возрастает, а пластичность снижается.
6. 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.
7. Обнаружено, что наиболее интенсивный выход антибиотика (гентамицина, цефотаксима и линкомицин) происходит в течении первых 3-х дней. Далее наблюдался медленный рост концентрации антибиотика со временем, при этом количество вышедшего антибиотика (в зависимости от исходной концентрации), было примерно одинаковым. Наиболее благоприятная концентрация антибиотиков составила 3% и 5%.

1.5 Практическая значимость работы

1. Отработана технология получения слитков, пластин и проволоки из сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %), подходящей для получения стента и нанесения полимерного покрытия.
2. Разработана основа технологии получения покрытий различной толщины из поли-D,L-лактида.
3. Разработана основа технологии введения лекарственных средств (гентамицин, цефотаксин и линкомицин) в поли-D,L-лактид, что обеспечит локальный выход лекарств после стентирования.
4. Предложен благоприятный технологический режим нанесения поли-D,L-лактида с лекарственным средством на проволоку из сплава Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%).
5. Разработаны основы комплексной технологии получения композиционного материала.

1.6 На защиту выносятся

1. Основы технологии получения проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%): выплавка слитков, прокатка, ротационная ковка прутков и волочения проволоки, поверхностная обработка, очистка, промежуточные и финальная ТО.
2. Исследование свойств поли-D,L-лактида с лекарственным средством и без. Влияние концентрации на толщину покрытия, механические свойства, биodeградацию полимера, выход лекарственных средств.
3. Нанесение полимера с лекарственным средством на проволоку. Исследование свойств композиционного материала.

2. Основное содержание работы

2.1 Получение слитков, пластин и проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%)

В качестве шихтовых материалов для выплавки слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) использовались йодидный титан, ниобий марки Nb-1 и тантал марки ТВЧ. В качестве конкретных составов были выбраны следующие сплавы: Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta, Ti-25Nb-5Ta.

Плавка навесок проводилась в электродуговой вакуумной печи с нерасходуемым вольфрамовым электродом L200DI фирмы Leybold-Heraeus (Германия). 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. Навески массой 60 г после выплавки сплавлялись в единые слитки массой 180 г для дальнейшей прокатки.

В процессе выплавки было отмечено, что для полного и равномерного растворения всех легирующих элементов (Ta, Nb) в Ti с суммарной массой навески в 60г требовалось не менее 6-7 переплавов. При плавке сначала, за 2-3 переплава сплавлялись навески Ti и Ta, затем добавлялись навески Nb.

Слитки после выплавки подвергали гомогенизирующему отжигу в вакууме $5 \cdot 10^{-5}$ мм.рт.ст. при температуре 700-900°C в течении 12 ч и охлаждали вместе с печью.

Для получения пластин, первичную деформацию литых заготовок толщиной 10-12 мм проводили методом теплой прокатки при температуре 600°C на двухвалковом стане ДУО-300 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 в течение 25 минут.

Для получения проволоки, слитки прокатывались в калибрах до размеров сечения $10 \cdot 10$ мм² при подогреве до 600°C. Далее прокат подвергался ротационной ковке до

диаметра 2 мм при подогреве до 600°C. Далее полученные прутки волочили до диаметра 280 мкм при подогреве до 500°C. В качестве смазки использовали аквадаг.

2.2 Микроструктура слитков, пластин

Оптическое исследование микроструктуры проводили с помощью светового микроскопа Neophot 2 производства Carl Zeiss Jena после полировки образцов. Подготовку образцов для металлографического исследования проводили путем последовательного шлифования после запрессовки на алмазном диске Piatto с зернистостью P120 в течении 5 мин, P220 в течении 10 мин, P600 в течении 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, Микроструктуру выявляли травлением в растворе плавиковой и азотной кислот с дистиллированной водой в соотношении HF:2H₂SO₄:7H₂O. Шлифы протирали раствором в течении 20-30 с, промывали водой и этиловым спиртом.

Для получения микрофотографий использовалась специализированная цифровая видео камера AmScore MU1403 высокого разрешения (14 мегапикселей) с лицензионным программным обеспечением AmScore для получения изображений. Комплект объективов позволяет получать увеличения кратностью от 10 до 2000.

Оптические микрофотографии структуры слитков сплавов, Ti-20Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов при 700, 900°C представлена на рис. 2.2.1

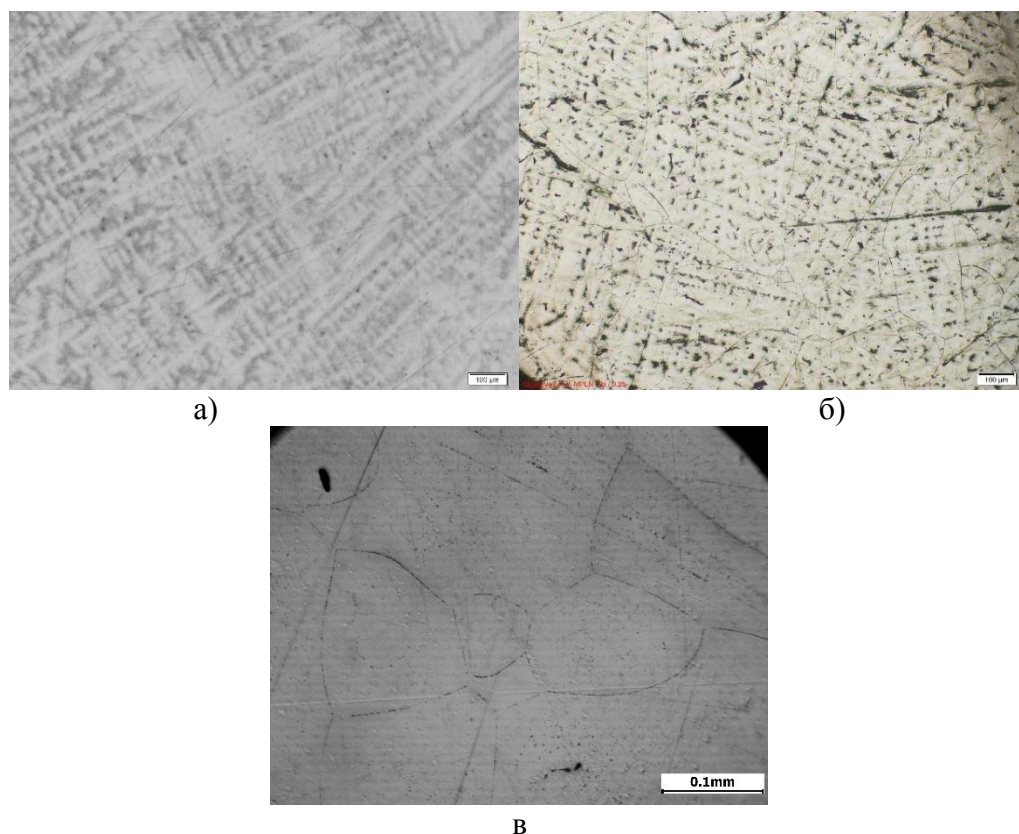


Рисунок 2.2.1 - Микроструктура слитков сплавов Ti-20Nb-5Ta после выплавки (а), отжига при 700°C в течении 12 ч (б), отжига при 900°C в течении 12 ч (в)

Сплавы Ti-15Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta имеет схожие микроструктуру, поэтому не показаны. Как видно из рисунков 2.2.1(а-в) после выплавки слитки сплавов имеют дендритную структуру. После гомогенизирующего отжига при 700°C дендритная структура сохраняется, но начинает происходить рекристаллизация сплавов. При 900°C дендритная структура полностью разрушается.

Оптические микрофотографии структуры пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta(в) после прокатки представлена на рис. 2.2.2.

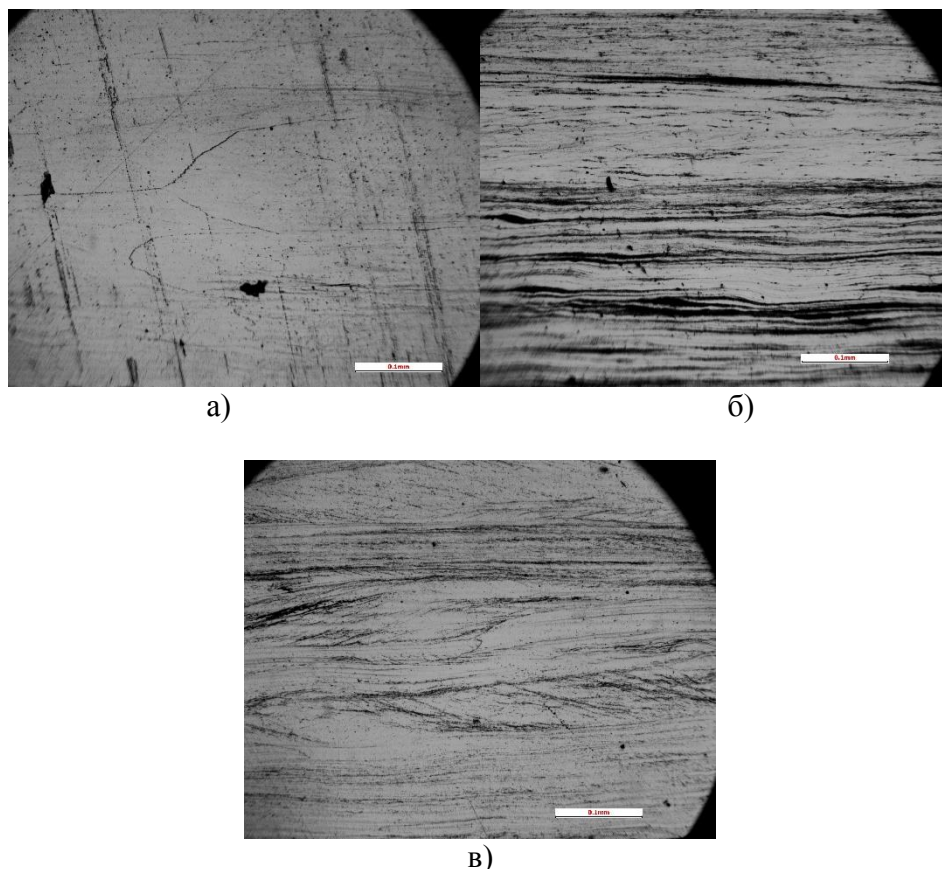


Рисунок 2.2.2 – Микроструктура пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta (в) после прокатки

Как видно из микрофотографии на рис. 2.2.2(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. Сплавы Ti-20Nb-Ta и Ti-25Nb-5Ta имеет полосчатую структуру с плохо травящимися границами зерен, что говорит об отсутствии рекристаллизации.

2.3 Механические свойства пластин

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.

Механические свойства образцов пластин из сплавов системы Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) представлены в таблице 2.3.1

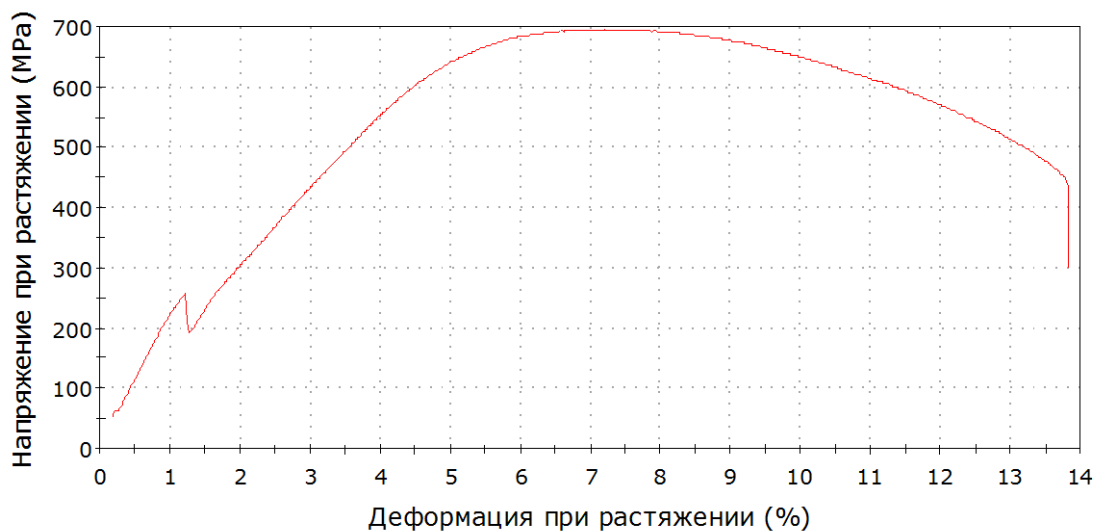
Таблица 2.3.1 - Механические свойства образцов пластин из сплавов системы Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%)

№	Вид образцов	Отн. удл., %	Предел текучести, МПа	Предел прочности, МПа	Модуль Юнга, ГПа
1	Ti-15Nb-5Ta	11,6±0,5	230±7	673±8	42±2
2	Ti-20Nb-5Ta	11,5±0,5	189±3	592±6	48±2
3	Ti-25Nb-5Ta	13,6±0,5	298±4	472±7	54±3

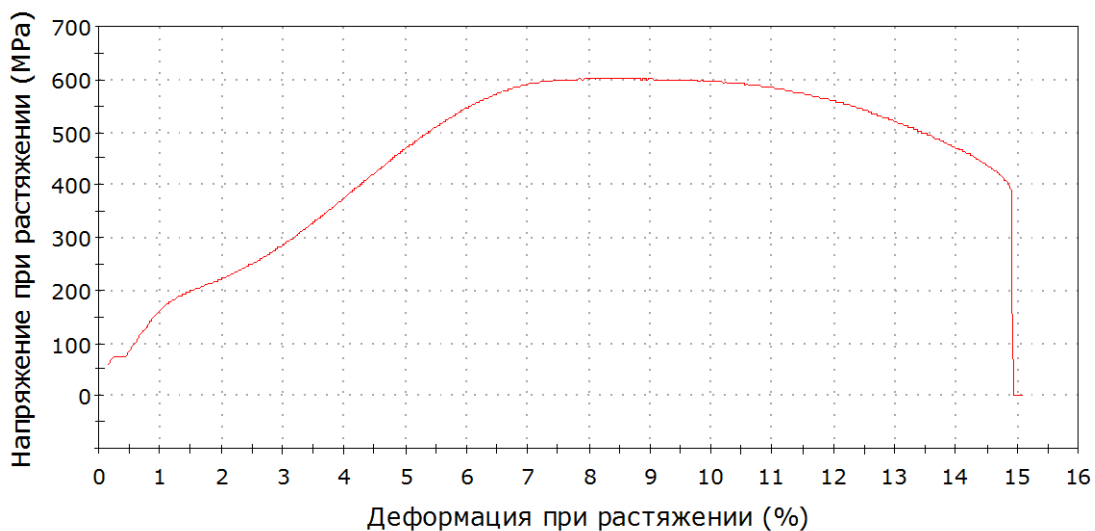
Диаграммы растяжения образцов представлены на рисунке 2.3.1 (а-в). На рисунке

2.3.1а виден «зуб текучести», связанный с резким увеличением плотности дислокаций при деформации.

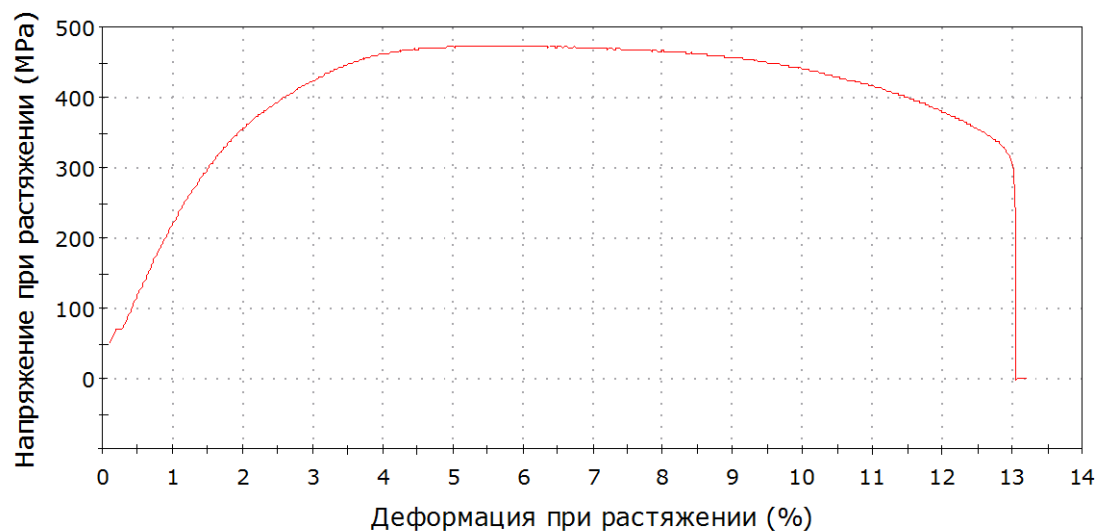
На рисунке 2.3.1б видна небольшая площадка текучести, что свидетельствует о возможном термоупругом мартенситном превращении.



а)



б)



в)

Рисунок 2.3.1 - Диаграммы растяжения пластин из сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-

2.4 Рентгенофазовый анализ

Рентгеновские дифрактограммы получены на приборе ARL X`TRA (излучение $\text{CuK}\alpha$) в геометрии параллельного пучка. Прибор был откалиброван по стандартному образцу NIST SRM-1976a, погрешность положения рефлексов не превышала $0,010\ 2\theta$. 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.

На рисунках 2.4.1-2.4.3 и в таблице 2.4.1 представлены рентгенограммы, фазовый состав и параметры решетки пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (ат.%) (а), Ti-20Nb-5Ta (ат.%) (б), Ti-25Nb-5Ta (ат.%) (в) после гомогенизирующего отжига слитков при 850°C и последующей прокатки до толщины 1 мм.

Таблица 2.4.1 - Фазовый состав и параметр кристаллической решетки пластин сплавов Ti-(15-25)Nb-% Ta

№ образца	Название образца	Фаз. состав	Параметры кристаллической решетки β -фазы, Å	Микродеформация крист. решетки основной фазы, %	Отн. доля α -фазы, %
1	Ti-25Nb-5Ta	$\alpha+\beta$	3.29939 ± 0.00001	0.68	0.6
2	Ti-20Nb-5Ta	$\alpha+\beta$	3.30095 ± 0.00003	0.99	4.8
3	Ti-15Nb-5Ta	$\alpha+\beta$	3.29127 ± 0.00001	1.02	3.6

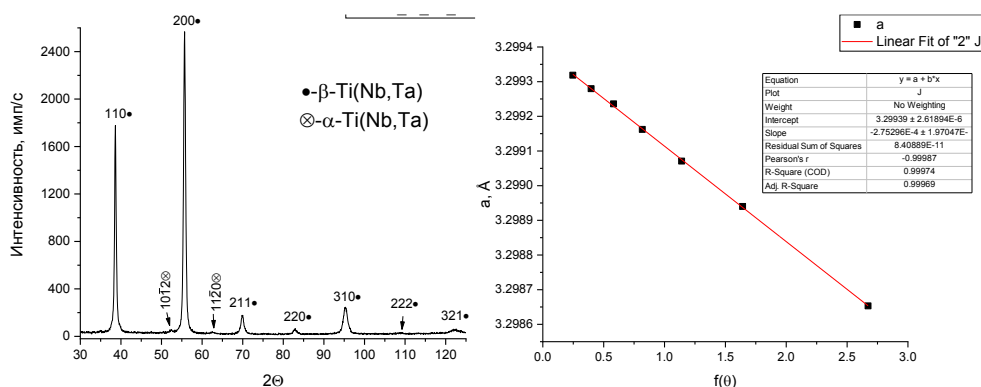


Рисунок 2.4.1 - Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-25Nb-5Ta (ат. %)

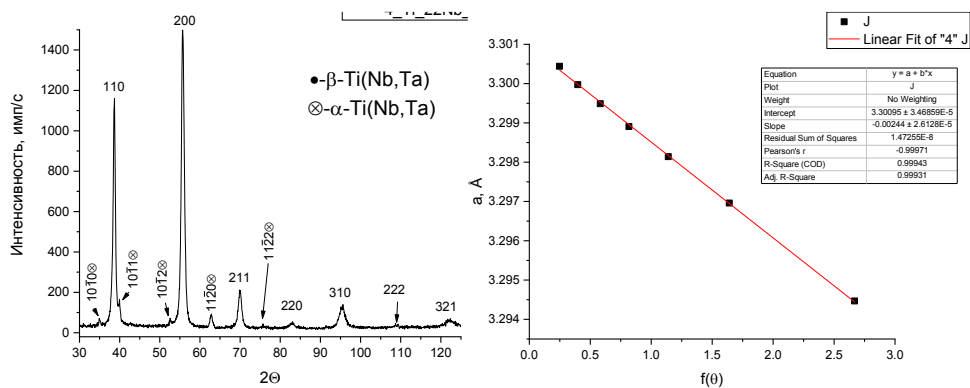


Рисунок 2.4.2 - Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-20Nb-5Ta (ат. %)

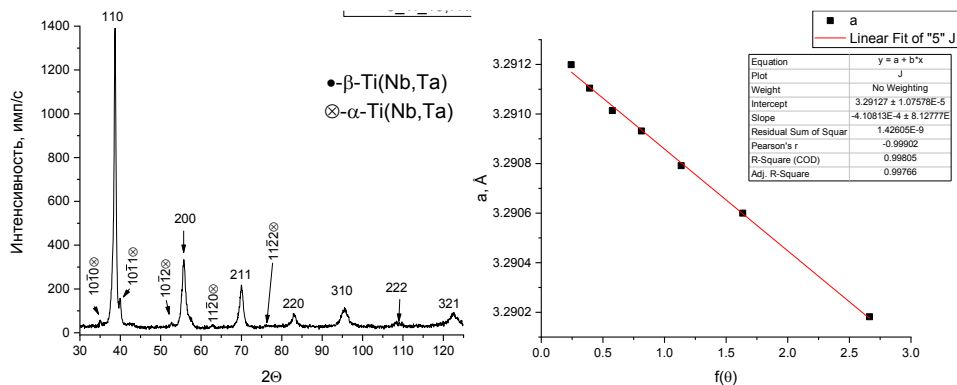


Рисунок 2.4.3 - Рентгенограмма и параметры кристаллической решетки сплава Ti-15Nb-5Ta (ат. %)

2.5 Цитотоксичность

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/25см² 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/см² в 100 мкл культуральной среды. Суспензию равномерно распределяют по поверхности пластины и помещают в CO₂-инкубатор (95% воздуха, 5% CO₂, 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 CO₂-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, Germany) с использованием объектива Leica HCX PL APO 63x/1.40-0.60na OIL. 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 мм² (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, MI, 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.

Таблица 2.5.1 - Токсичность поверхностей изучаемых образцов.

Образец	Кол-во клеток шт./мм ²	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

2.6 Изучение биодеградации полимерных покрытий

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.

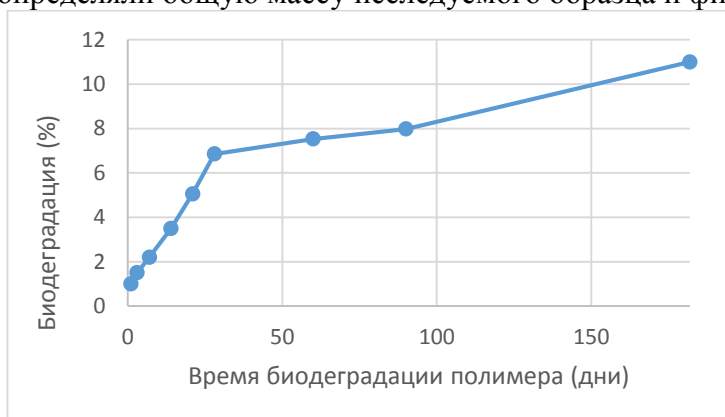
Полимеры могут быть получены с различными молекулярными массами от которой будет зависеть скорость биодеградации. Из литературы следует, что сроки разложения меньше для полимеров с более низкой молекулярной массой, большей гидрофильностью и большим содержанием аморфной части.

Изучение биодеградации полимерных покрытий проводили по методике согласно ГОСТ Р ИСО 13781-2011. Для изучения были подготовлены образцы размером 20x20 мм, которые высушивались в эксикаторе до достижения постоянной 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.

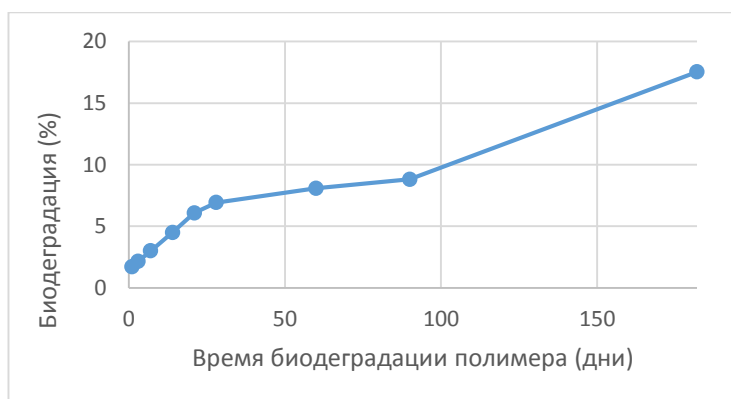
Буферный раствор готовился смешением раствора 1/15 моль/л KH_2PO_4 , приготовленный путем растворения 9,078 г KH_2PO_4 в 1 л воды, и раствора 1/15 моль/л Na_2HPO_4 , приготовленный путем растворения 11,876 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 1 л воды, в объемных долях 18,2% и 81,8%. 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;

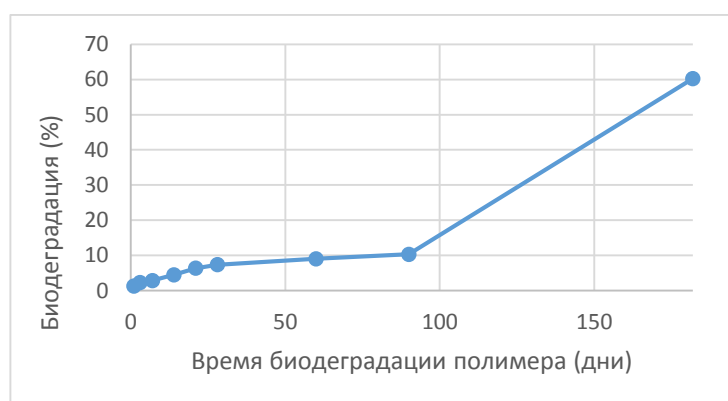
21; 28; 60; 90 и 182 дней по 3 образца на каждый промежуток. По истечении срока образцы извлекались из раствора, высушивались под вакуумом при комнатной температуре и взвешивались на весах, далее промывались в деионизированной воде три раза, используя фильтр для удерживания возможных частей образца. Далее высушивали деградированный исследуемый образец и фильтр под вакуумом при комнатной температуре до достижения постоянной массы и определяли общую массу исследуемого образца и фильтра.



а)



б)



в)

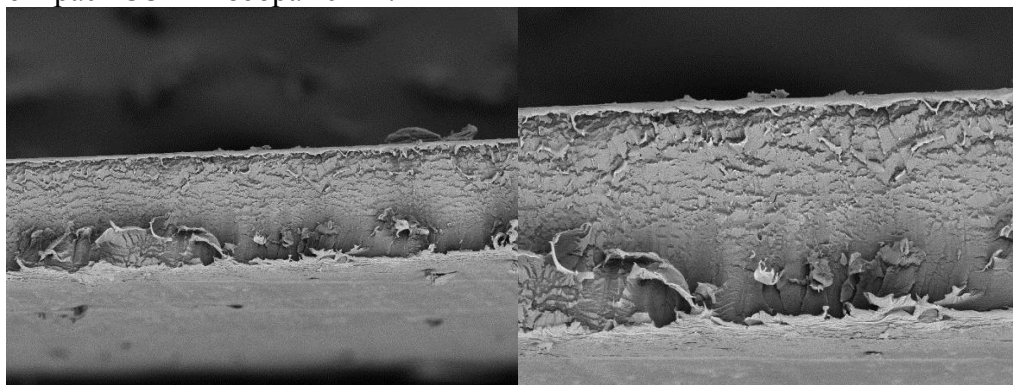
Рисунок 2.6.1 - Зависимость степени биодegradации полимерных пленок ПЛА 180кДа от времени выдержки в буферном растворе: а – 1г на 100мл; б – 3г на 100мл; в – 5г на 100мл

2.7 Исследование структуры покрытий из полилактида

Исследование микроструктуры полимерных покрытий проводили на сканирующем электронном микроскопе TESCAN VEGA II с приставкой энергодисперсионного

микроанализа INCA ENERGY. Для исследования в растровом режиме морфологии частиц образцы наклеивались на медную подложку при помощи проводящего углеродного клея и напыляли на них слой углерода или золота (напылительные установки Univex300 – Leybold, Германия; Fine Coat - JEOL, Япония). Характеристики прибора: источник электронов вольфрамовый катод с термоэлектронной эмиссией; разрешение в режиме высокого вакуума (SE) 3,0 нм при 30 кВ, в режиме переменного вакуума (BSE) 3,5 нм при 30 кВ; увеличение непрерывное от 4× до 1 000 000×; ускоряющее напряжение от 200 В до 30 кВ (с шагом 10В); ток пучка электронов от 1 пА до 2 мкА; детекторы вторичных электронов (SE), отраженных электронов (BSE); энергодисперсионный INCA Energy.

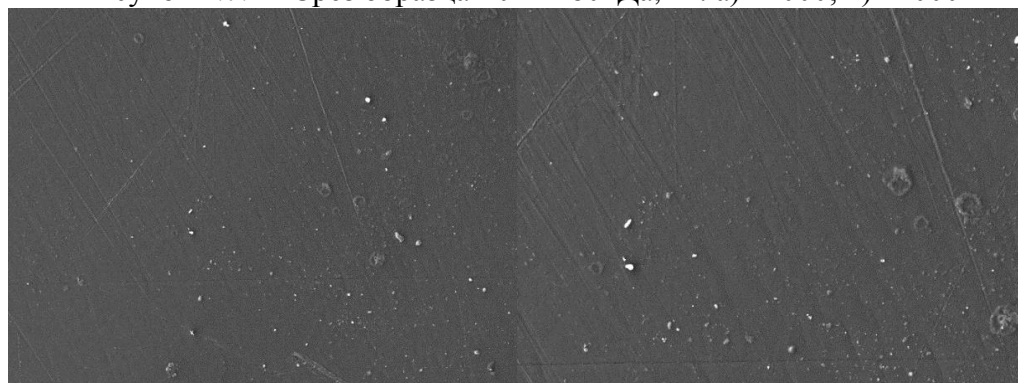
Структурные исследования полимерных пленок проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа. Для исследования в растровом режиме морфологии образцы наклеивались на медную подложку при помощи проводящего углеродного клея и напыляли на них слой углерода или золота. Перед изучением на поверхность 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.



а)

б)

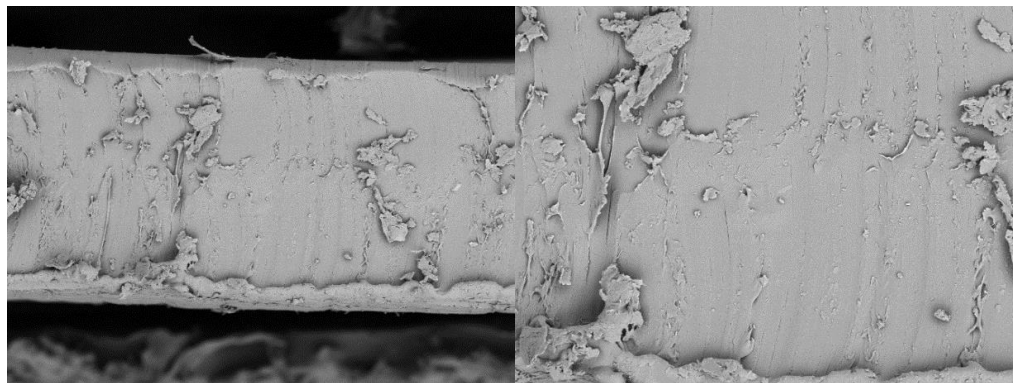
Рисунок 2.7.1 - Срез образца ПЛА 180кДа, 1г: а) x1000; 2) x2000



а)

б)

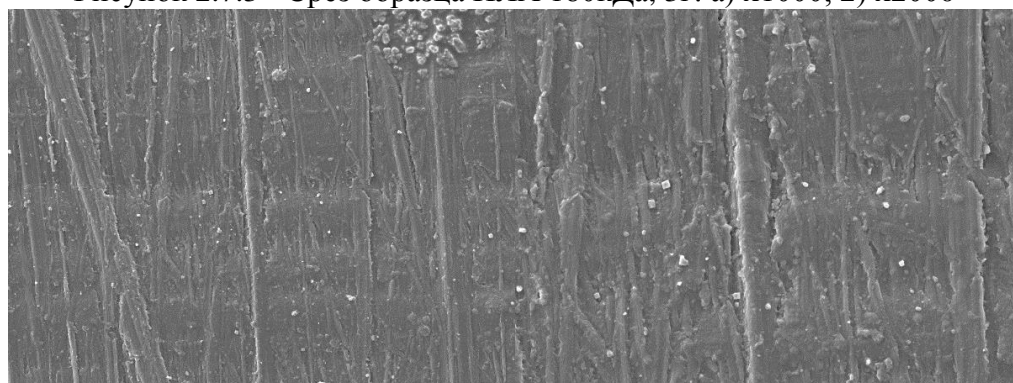
Рисунок 2.7.2 - Поверхность образца ПЛА 180кДа, 1г: а) x1000; 2) x2000



а)

б)

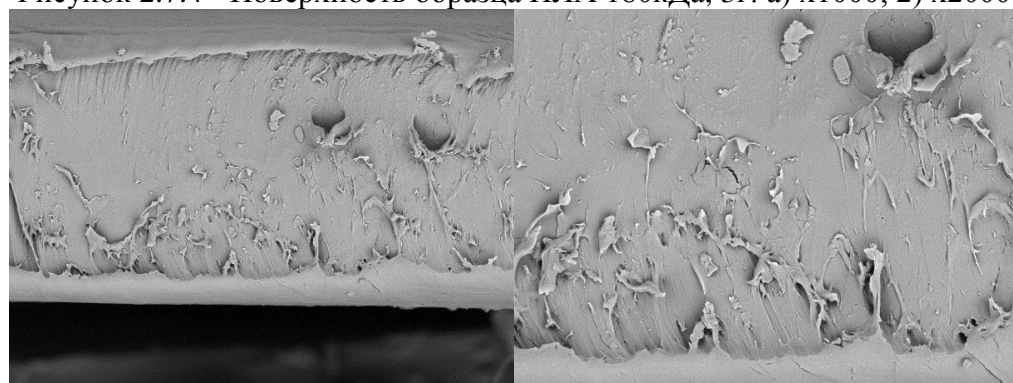
Рисунок 2.7.3 - Срез образца ПЛА 180кДа, 3г: а) x1000; 2) x2000



а)

б)

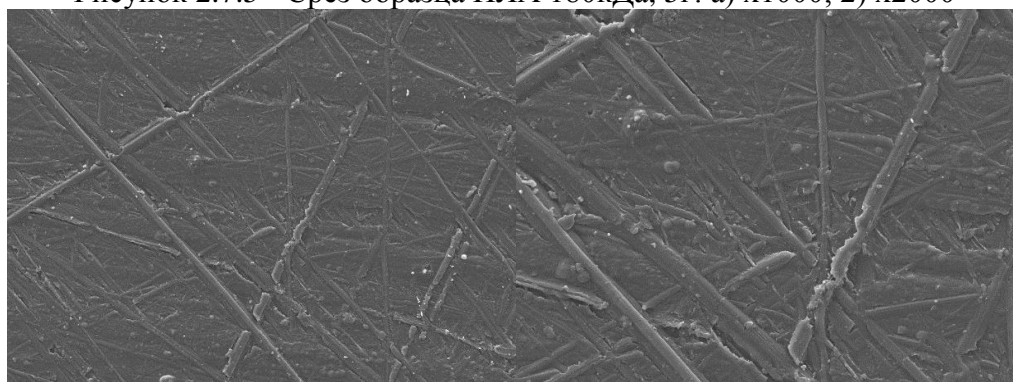
Рисунок 2.7.4 - Поверхность образца ПЛА 180кДа, 3г: а) x1000; 2) x2000



а)

б)

Рисунок 2.7.5 - Срез образца ПЛА 180кДа, 5г: а) x1000; 2) x2000



а)

б)

Рисунок 2.7.6 - Поверхность образца ПЛА 180кДа, 5г: а) x1000; 2) x2000

Анализируя данные были сделаны следующие выводы:

1. Поверхность покрытий стекловидная, без существенных дефектов.
2. Покрытия однородны по всему объему.

3. Толщина покрытий варьируется от 40 до 180 мкм, в зависимости от молекулярной массы и концентрации полимера.
4. Заметно четкое сохранение морфологии подложки на полимерных покрытиях, т. е. полимер заполняет впадины любой шероховатости, что должно способствовать высокой адгезии полимера к будущей основе.

2.8 Изучение механических свойств полимерных покрытий

Изучение механических свойств полимерных покрытий из полилактида проводили на универсальной испытательной машине INSTRON 3382 со скоростью нагружения 10 мм/мин. Образцы полимерных пленок были изготовлены согласно ГОСТ 14236-81, в форме двойной лопатки. Образцы закрепляли в пневматических захватах испытательной машины. Согласно ГОСТ 14236-81 проводились испытания полимерных пленок с определением относительного удлинения, предела текучести и прочности при растяжении. Обработка результатов испытаний при определении характеристик механических свойств проводилась с помощью программного обеспечения INSTRON Bluehill 2.0. Погрешность измерений испытательной машины составляет менее 1%.

На одну экспериментальную точку испытывали по 5 образцов. Определялись значения предела текучести σ_T , предела прочности σ_B и относительного удлинения δ .

В таблице 2.8.1 представлены усредненные результаты механических испытаний полимерных пленок по каждому составу на основе полилактида (ПЛА) с различной молекулярной массой и концентрацией растворения в хлороформе.

Таблица 2.8.1 - Механические свойства полимерных плёнок

Полимер и его концентрация	Отн. удл., %	Предел текучести, МПа	Предел прочности, МПа	Толщина, мм
ПЛА 180кДа, 1г	43,86	16,77	19,63	0,039
ПЛА 180кДа, 3г	140,88	5,37	6,64	0,082
ПЛА 180кДа, 5г	304,71	1,87	3,28	0,152

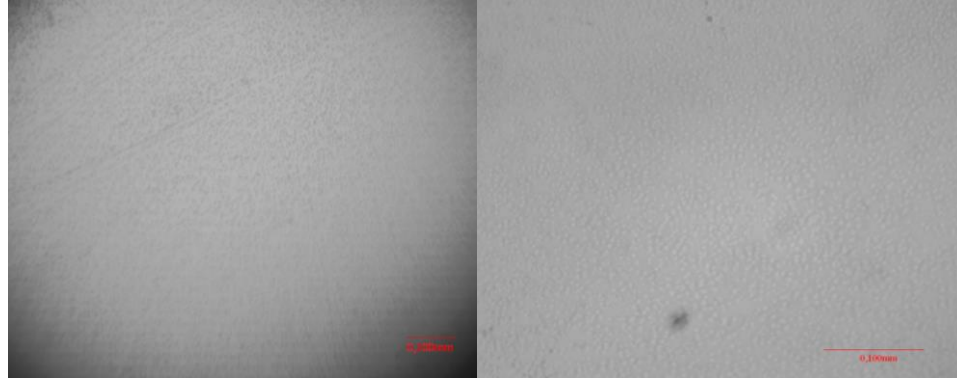
Толщина пленок, их пластичность и прочность напрямую связана с их концентрацией и молекулярной массой. Увеличение концентрации полимера в растворе делает толще полимерный слой, тем самым увеличивая пластичность, но снижая прочность полимерной пленки.

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 ПЛА 180кДа, 5г. 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 пластичностью, 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).

2.9 Оптическая микроскопия

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

На рисунках 2.9.1 представлены изображения, полученные на оптическом микроскопе, пленок полилактида с молекулярной массой 180 кДа без лекарства.



а)

б)

Рисунок 2.9.1 - Поверхность образца ПЛА 180кДа, 3 г: а) x100; 2) x250

Полученные данные подтверждают выводы, полученные на сканирующем электронном микроскопе.

На рисунках 2.9.2-2.9.4 представлены изображения, полученные на оптическом микроскопе, пленок полилактида с молекулярной массой 180 кДа, 3 г с гентамицином.

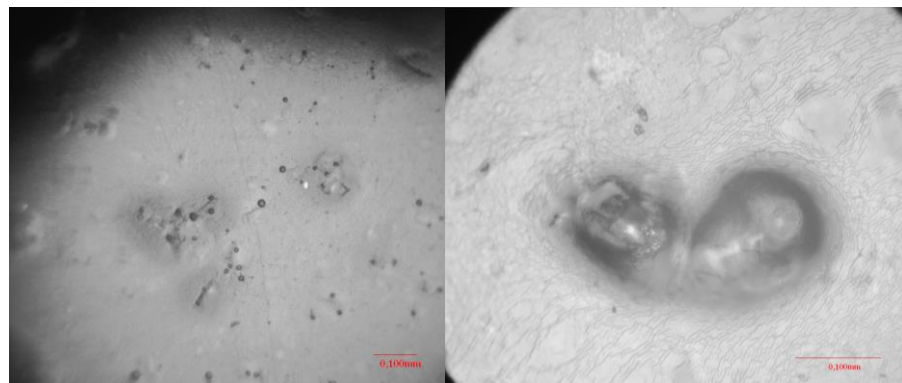


Рисунок 2.9.2 - Поверхность образца ПЛА 180кДа с 1% гентамицина а) x100; 2) x250

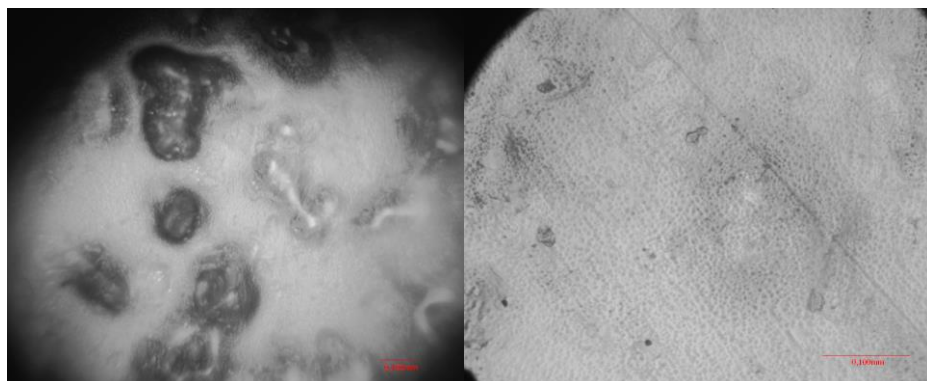


Рисунок 2.9.2- Поверхность образца ПЛА 180кДа с 3% гентамицина а) x100; 2) x250

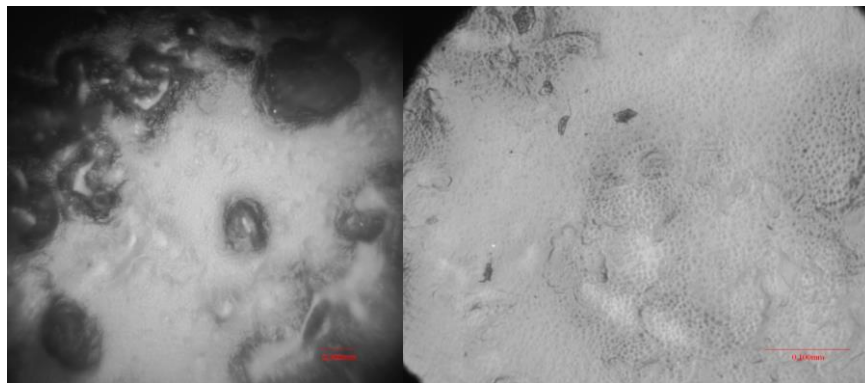


Рисунок 2.9.3 - Поверхность образца ПЛА 180кДа с 5% гентамицина а) x100; 2) x250

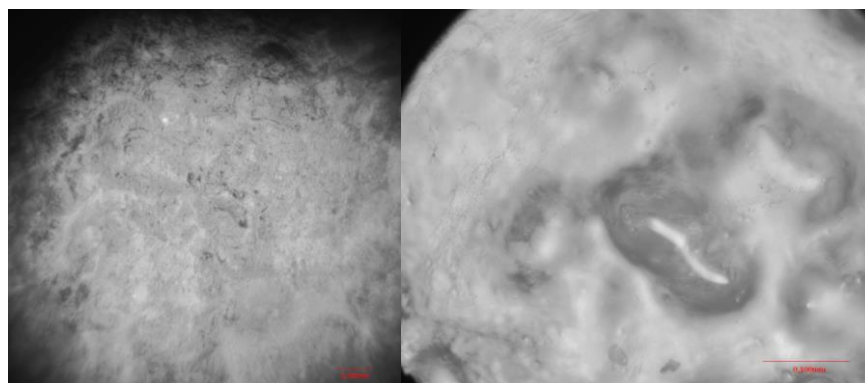


Рисунок 2.9.4 - Поверхность образца ПЛА 180кДа с 8 % гентамицином а) x100; 2) x250

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

По разделу 2.9 можно сделать заключение, что:

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.

2.10 Изучение кинетики выхода лекарственного средства.

Цефотаксим – полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения, широкого спектра действия. Брутто-формула: $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ (Рис. 2.10.1). Молекулярная масса: 455 г/моль.

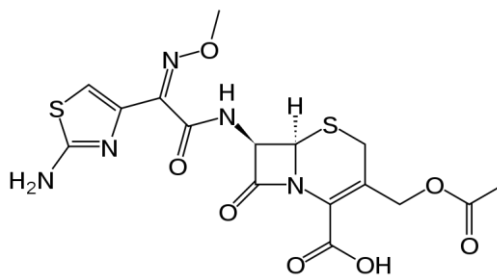


Рисунок 2.10.1 - Химическая структура цефотаксима

Линкомицин — антибиотик группы линкозамидов. Брутто-формула: $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ (Рис. 2.10.2). Молекулярная масса: 406 г/моль.

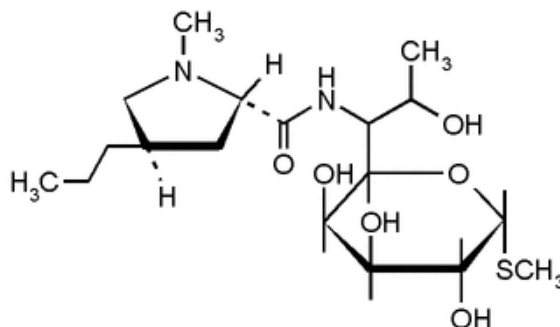


Рисунок 2.10.2 - Химическая структура линкомицина

Гентамицин — антибиотик аминогликозидного ряда широкого спектра действия, подавляет бактериальный синтез белка, высокоактивен по отношению к аэробным грамотрицательным бактериям. Брутто-формула: $C_{21}H_{43}N_5O_7$ (Рис. 2.10.3). Молекулярная масса: 477 г/моль.

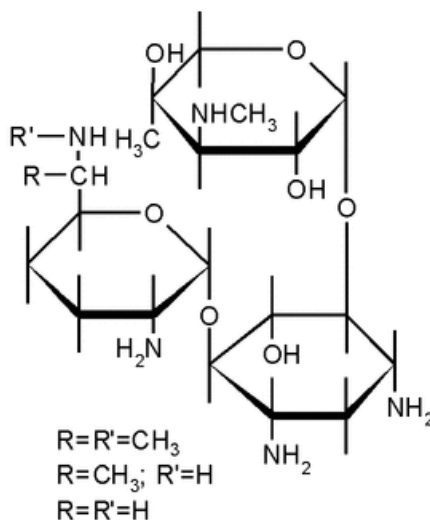


Рисунок 2.10.3 - Химическая структура гентамицинов

Таким образом, 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), используется чашечка Петри (диаметр 35мм) в которую наливается 4 мл раствора для изготовления пленок. То есть в одном фильтре (пленке) содержится 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 будет достигать 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 будет достигать для цефотаксима 0,0352 моль/л, линкомицина 0,0396 моль/л, гентамицина 0,0336 моль/л. Таким образом, вероятные измеряемые концентрации антибиотиков будут не более 40 мМ, а в 100 раз меньше не более 0,4 мкМ. Наиболее оптимальными для исследуемых концентраций будут спектральные методы исследований.

Все изучаемые соединения являются органическими, имеют достаточно сложную структуру и поглощают электромагнитное излучение в ультрафиолетовой области спектра. В связи с этим для исследования зависимости концентрации антибиотиков в растворе от времени использовалась дифференциальная спектроскопия (Karyvarian 100 Австралия). Суть метода заключается 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 является парой для следующей, так как отличается от нее на один компонент. Для этого необходимо знать коэффициенты молярного поглощения антибиотиков при конкретных длинах волн, что позволит оценивать концентрации антибиотиков в растворе.

Исследуемые образцы полимерный пленок представлена в таблице 2.10.1.

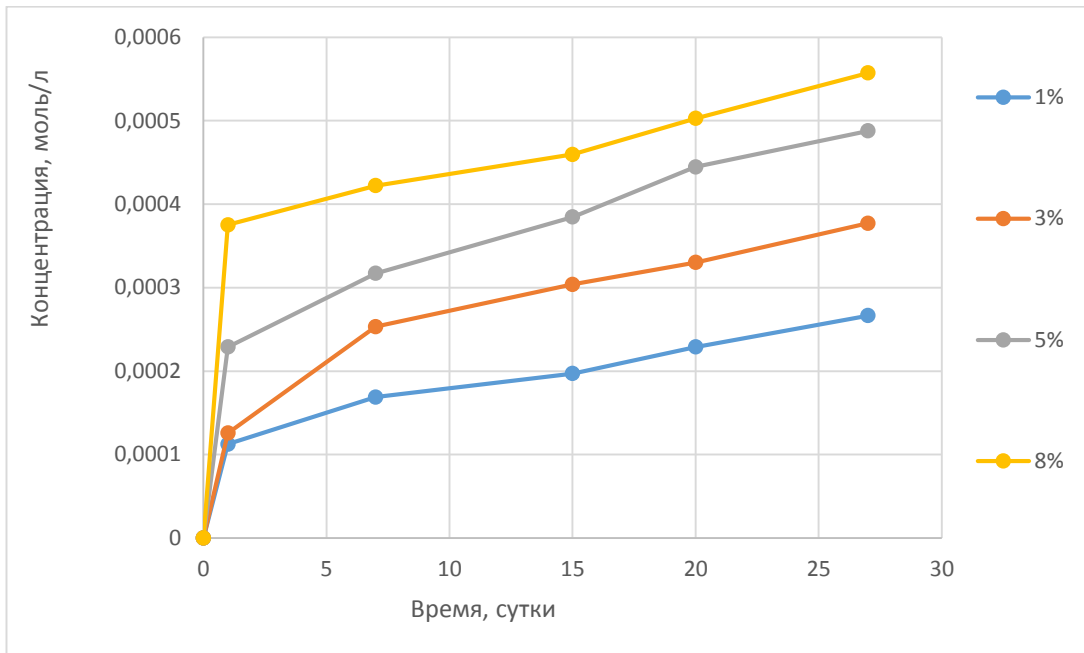
Таблица 2.10.1 - Исследуемые образцы

№	Наименование	Количество полимера		Лекарство	Количество лекарства	
		%	мг		%	мг
1	ПЛА 180кДа 100мл.	99	3000	Гентамицин	1	30,303
2	ПЛА 180кДа 100мл.	97	3000	Гентамицин	3	92,784
3	ПЛА 180кДа 100мл.	95	3000	Гентамицин	5	157,895
4	ПЛА 180кДа 100мл.	92	3000	Гентамицин	8	260,870
5	ПЛА 180кДа 100мл.	99	3000	Цефотаксим	1	30,303
6	ПЛА 180кДа 100мл.	97	3000	Цефотаксим	3	92,784
7	ПЛА 180кДа 100мл.	95	3000	Цефотаксим	5	157,895
8	ПЛА 180кДа 100мл.	92	3000	Цефотаксим	8	260,870
9	ПЛА 180кДа 100мл.	99	3000	Линкомицин	1	30,303
10	ПЛА 180кДа 100мл.	97	3000	Линкомицин	3	92,784
11	ПЛА 180кДа 100мл.	95	3000	Линкомицин	5	157,895
12	ПЛА 180кДа 100мл.	92	3000	Линкомицин	8	260,870

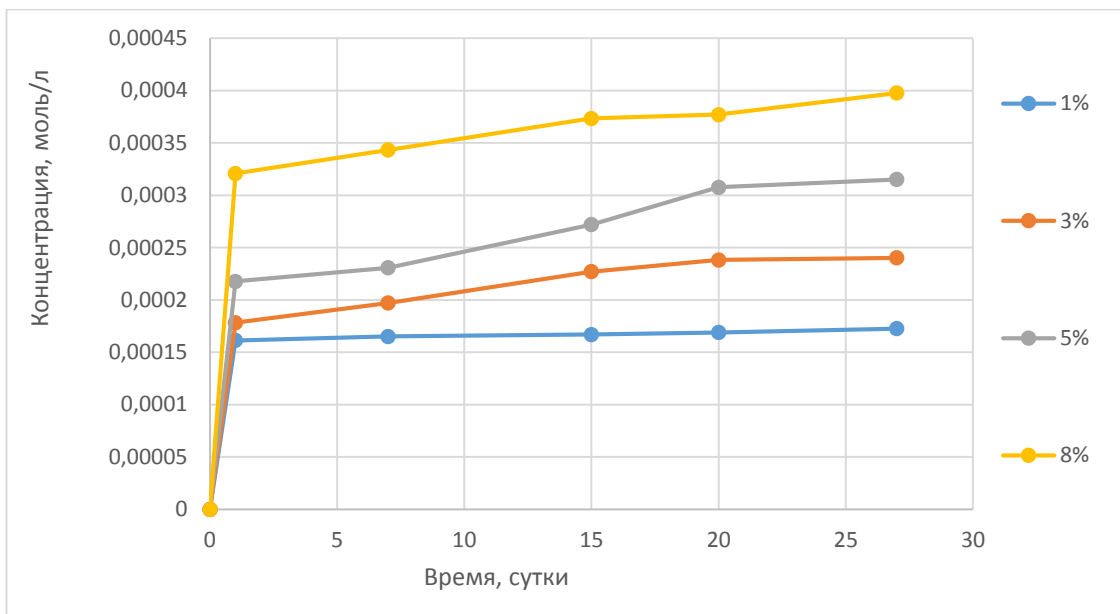
На основе спектрограмм, полученных на оборудовании при изучении растворов, омывавших фильтры, построены диаграммы, на которых показана динамика выхода антибиотика из фильтров при разных временных экспозициях (рисунок 2.10.4-2.10.6).

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.

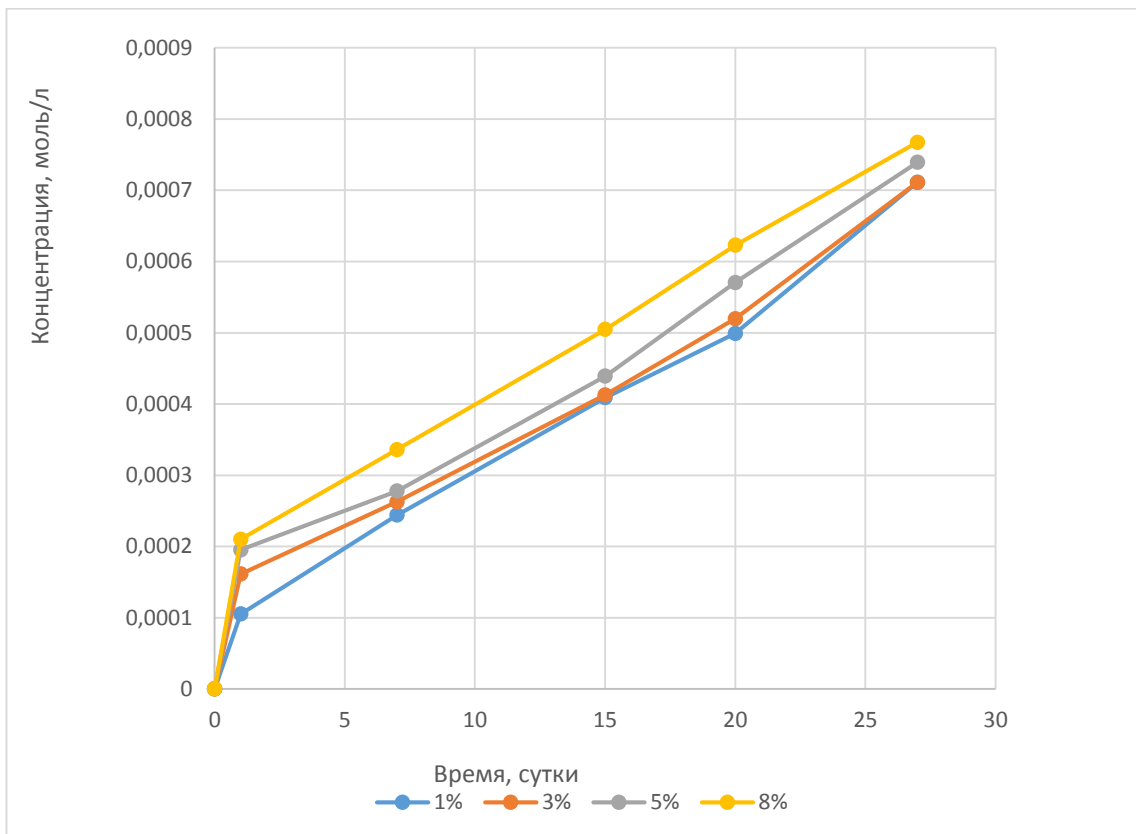
На рисунке 2.10.4 можно наблюдать кинетику выхода гентамицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рис. 2.10.4а – рН 5,3; рис. 2.10.4б – рН 7,4; рис. 2.10.4в – рН 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.



а)



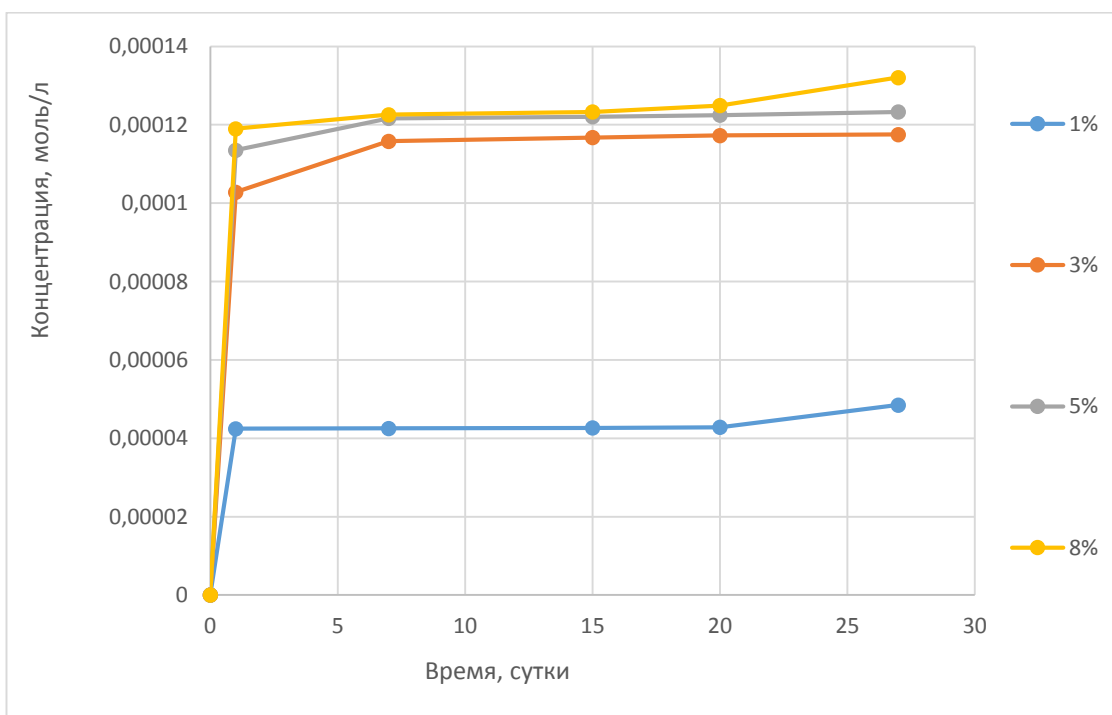
б)



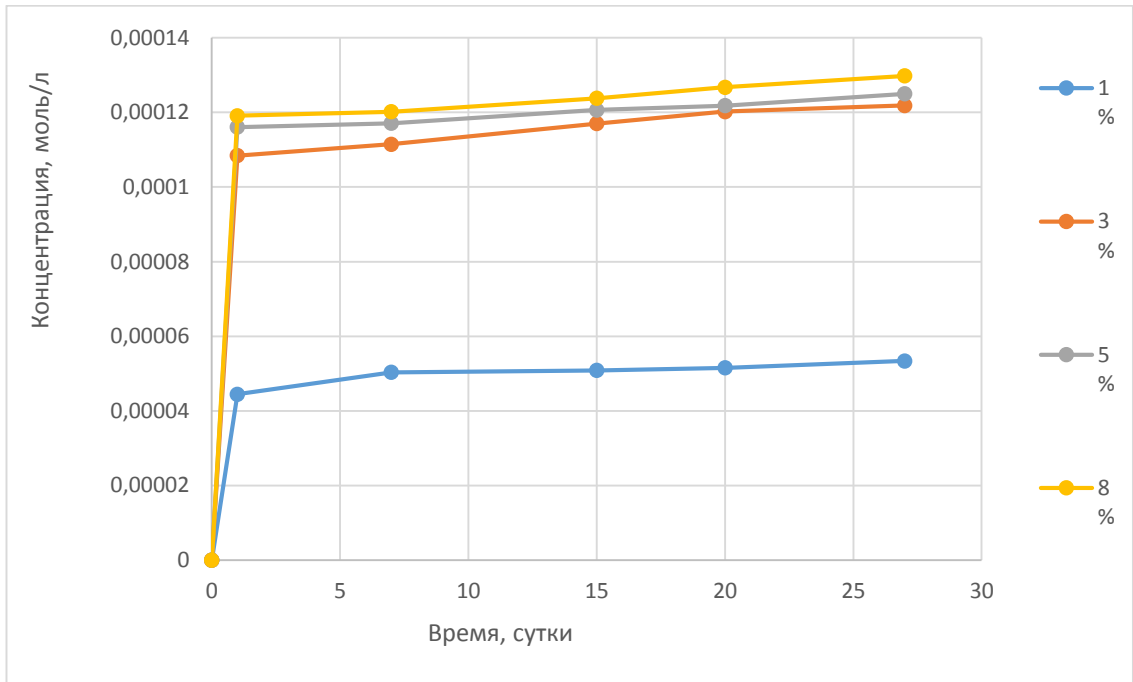
в)

Рисунок 2.10.4 - Кинетика выхода гентамицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – рН 5,3; б – рН 7,4; в – рН 9,0)

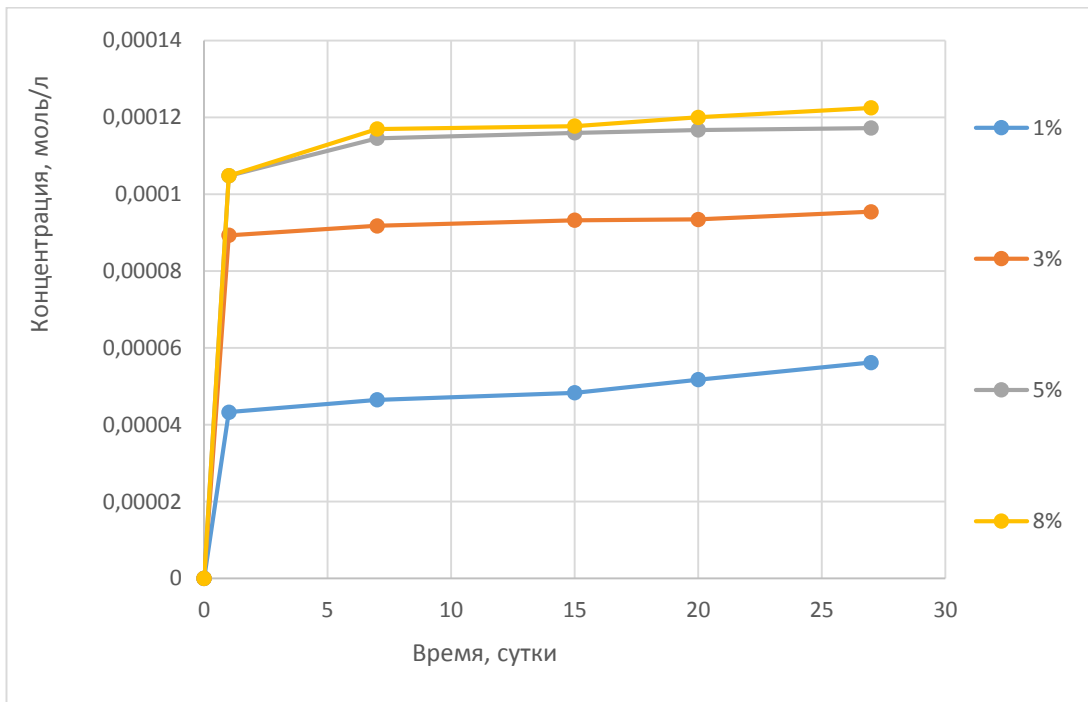
На рисунке 2.10.5 можно наблюдать кинетику выхода цефотаксима из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рис. 2.10.5а – рН 5,3; рис. 2.10.5б – рН 7,4; рис. 2.10.5в – рН 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.



а)



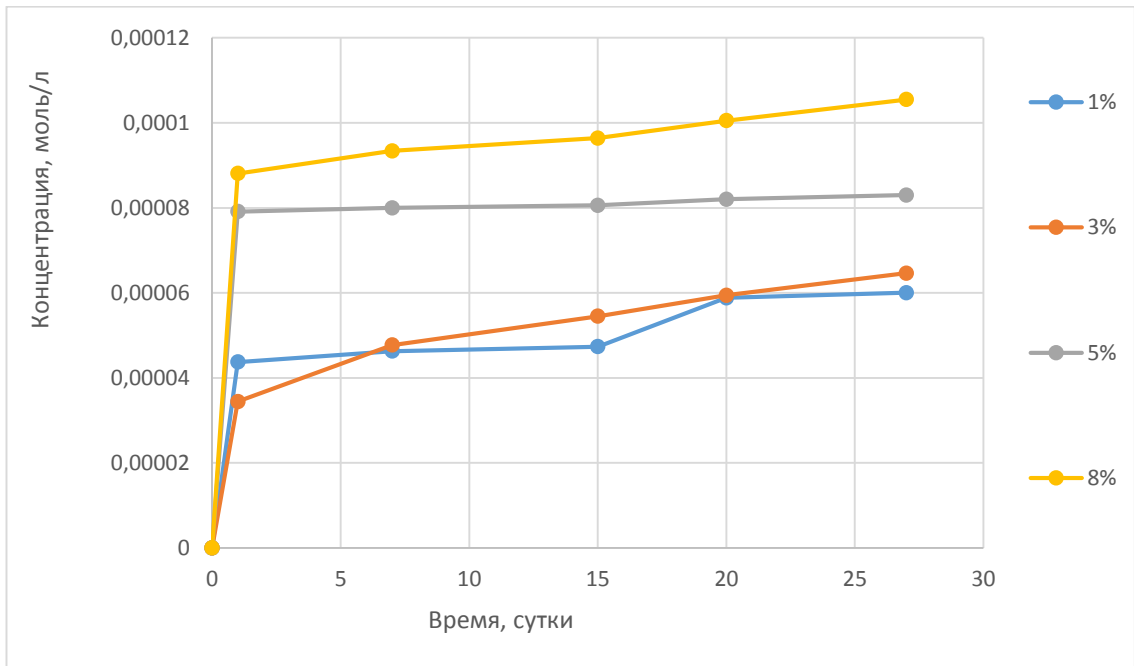
б)



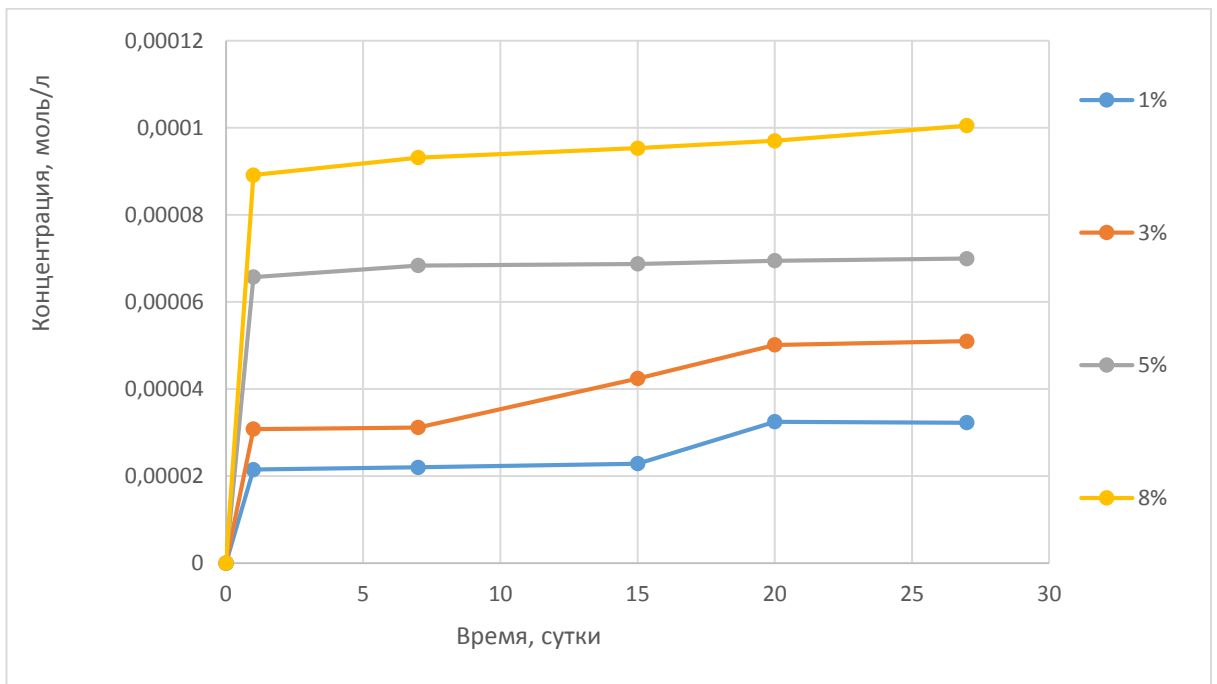
в)

Рисунок 2.10.5 - Кинетика выхода цефотаксима из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – рН 5,3; б – рН 7,4; в – рН 9,0)

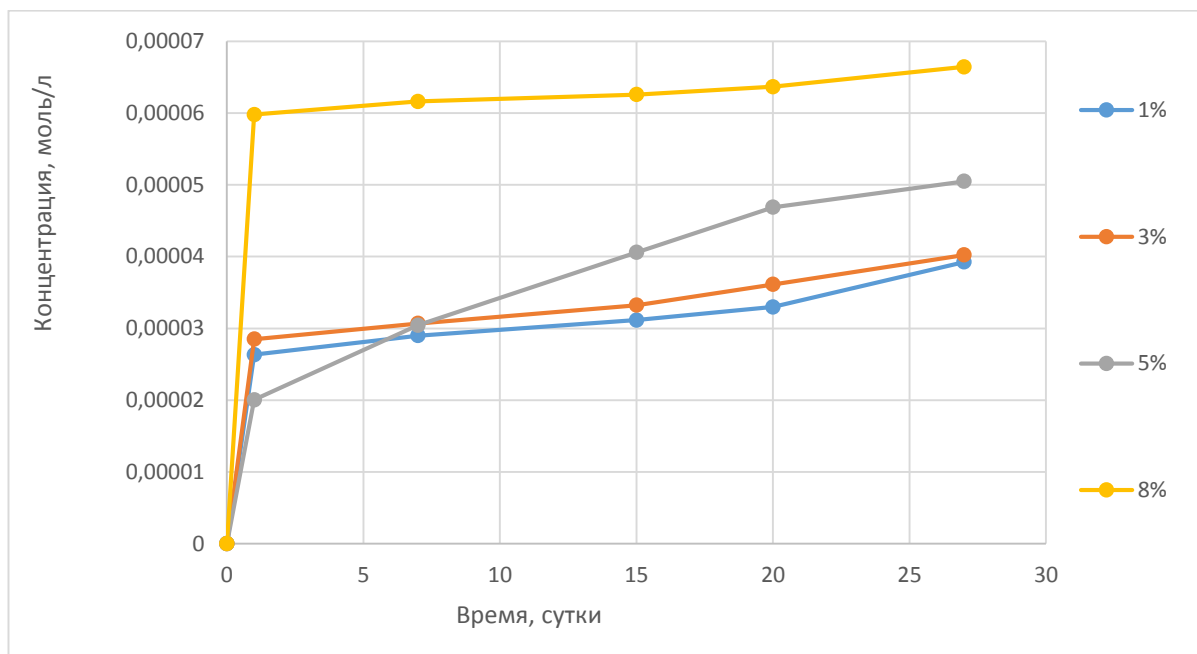
На рисунке 2.10.6 можно наблюдать кинетику выхода линкомицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (рис. 2.10.6а – рН 5,3; рис. 2.10.6б – рН 7,4; рис. 2.10.6в – рН 9,0). Можно видеть, что спустя 1 сутки наблюдалось скачкообразное появление антибиотика, а затем его равномерный выход. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки.



а)



б)



в)

Рисунок 2.10.6 - Кинетика выхода линкомицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма (а – pH 5,3; б – pH 7,4; в – pH 9,0)

2.11 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 2.11.1 представлены усредненные результаты механических испытаний полимерных покрытий с лекарствами по каждому составу на основе полилактида (ПЛА) с различной молекулярной массой и количеством лекарства.

Таблица 2.11.1 - Механические свойства полимерных покрытий с лекарством.

Примечание	Отн. удл., %	Предел текучести, МПа	Предел прочности, МПа	Толщина, мм
ПЛА 180кДа 3x100, 1% Гентамицин	119,38	8,94	15,12	0,119
ПЛА 180кДа 3x100, 3% Гентамицин	119,29	6,04	9,13	0,137
ПЛА 180кДа 3x100, 5% Гентамицин	70,20	6,02	8,24	0,140
ПЛА 180кДа 3x100, 8% Гентамицин	53,69	5,90	7,77	0,147
ПЛА 180кДа 3x100, 1% Цефотаксим	135,79	10,34	16,78	0,105
ПЛА 180кДа 3x100, 3% Цефотаксим	127,61	7,30	12,40	0,120
ПЛА 180кДа 3x100, 5% Цефотаксим	103,35	6,12	9,55	0,129
ПЛА 180кДа 3x100,	69,65	7,78	8,02	0,142

8% Цефотаксим				
ПЛА 180кДа 3x100, 1% Линкомицин	129,31	7,54	13,46	0,098
ПЛА 180кДа 3x100, 3% Линкомицин	124,07	7,38	13,06	0,101
ПЛА 180кДа 3x100, 5% Линкомицин	118,76	6,83	12,09	0,105
ПЛА 180кДа 3x100, 8% Линкомицин	74,58	7,14	11,33	0,113

2.12 Получение композиционного материала

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.

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, позволяющая варьировать статические свойства и циклические нагрузки в рабочем режиме изделия в широком диапазоне деформаций. 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.

3. Выводы

1. Предложен новый композиционный материал «сплав Ti-Nb-Ta – покрытие из биodeградируемого полимера с антибиотиками» и разработаны основы технологии его получения. Толщина покрытия составляет 40-180 мкм.
2. Разработана технология получения слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta. Установлено влияние количества переплавов при получении слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) и на гомогенность распределения тугоплавких компонентов. При плавке за 2-3 переплава сплавлялись навески Ti и Ta, затем вводился Nb. Для получения единого по составу слитка требуется не менее 3 переплавов, а для обеспечения гомогенности распределения легирующих элементов – не менее 7 переплавов. Чтобы разрушить дендритную структуру и не допустить чрезмерный рост зерен необходим гомогенизирующий отжиг при вакууме при температуре 850-900°C в течении 12 ч.
3. Разработана основы технологии получения пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta прокаткой. Установлено, что для прокатки слитков до пластин толщиной 1 мм нужен предварительный подогрев слитка до 600°C. Абсолютные обжатия должны при этом составлять 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 в 1 мм. Промежуточный отжиг при 600°C при прокатке в сплавах Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-

- 5Ta не приводят к рекристаллизации сплава, в сплаве Ti-15Nb-5Ta рекристаллизация происходит частично.
4. Разработана основы технологии получения проволоки из слитков сплавов системы Ti-(15-25)Nb-5Ta. Слитки прокатывались в калибрах до размеров сечения 10*10 мм² при подогреве до 600°C. Далее прокат подвергался ротационной ковке до диаметра 2 мм при подогреве до 600°C. Далее полученные прутки волочили до диаметра 280 мкм при подогреве до 500°C. В качестве смазки использовался аквадаг.
 5. Отработана основы технологии получения покрытий из поли-D,L-лактида, содержащего и не содержащего антибиотики (гентамицин, цефотаксин и линкомицин). Наблюдается стабильная скорость растворения покрытий, которая зависит от pH среды и состава полимерного покрытия. В частности, скорость биодеградации полилактида в течении первых 90 дней практически не зависит от толщины полимерной пленки и является незначительной. Основная потеря массы происходит в течении последующих 92 дней. Полная биодеградация полимерных пленок может занять до 360 дней. Увеличение толщины покрытия ускоряло процесс биодеградации. Обнаружено, что наиболее интенсивный выход антибиотика (гентамицин, цефотаксин и линкомицин) происходит в течении первых 3-х дней. Далее наблюдался медленный рост концентрации антибиотика со временем, при этом количество вышедшего антибиотика (в зависимости от исходной концентрации), было примерно одинаковым. Наиболее благоприятная концентрация антибиотиков составила 3% и 5%.
 6. Разработаны основы технологии нанесения полимера с лекарственными средствами на проволоку из выбранного сплава. Показано, что окунание проволоки в раствор позволяет получить однородное полимерное покрытие с растворенным лекарственным средством, хорошо сцепленное с металлом-основой.

4. Апробация работы

Результаты исследований были представлены на следующих конференциях и форумах:

1. XVI международная научная конференция «Молодежь в науке», Минск, 14-17 октября 2019 г.
2. XV Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 16-19 октября 2018 г.)
3. XIV Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, октября 2017 г.)
4. Пятый междисциплинарный научный форум с международным участием "Новые материалы и перспективные технологии". Москва. 30 октября - 1 ноября 2019 г.
5. Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участие «Новые материалы и перспективные технологии» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2018 г.)
6. Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.)
7. 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.)
8. Всероссийское совещание «БИОМАТЕРИАЛЫ В МЕДИЦИНЕ» (Россия, Москва, ИМЕТ РАН, 18 декабря 2017 года)

Публикации по теме работы

Всего имеется 58 публикаций. По результатам данных проведенных исследований опубликовано 17 работ, в том числе 8 публикаций в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, 2 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК, и 1 патент.

Публикаций в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus:

1. **Konushkin S.V.**, Sergiyenko K.V., Sevost'yanov M.A., Nasakina E.O., Sudarchikova M.A., Tsareva A.M., Baikin A.S., M.A. Kaplan, Shatova L.A., Kolmakov A.G. Effect of annealing on the static properties of Ti-20Nb-10Ta alloy // Journal of Physics: Conference Series, 2020. Vol.1431. №012003. DOI:10.1088/1742-6596/1431/1/012003
2. Baikin A.S., Sevost'yanov M.A., Nasakina E.O., Sergiyenko K.V., Kaplan M.A., **Konushkin S.V.**, Kolmakova A.A., Yakubov A.D., Bunkin N.F., Gudkov S.V., Shatova L.A., Barinov S.M., Kolmakov A.G. Biocompatibility of Biodegradable Polymer Films Based on Poly(lactic-co-glycolic acid) of Various Molecular Weights // Inorganic Materials: Applied Research, 2019. V.10. №4. P.887-891. DOI
3. E O Nasakina, A S Baikin, K V Sergiyenko, M A Kaplan, **S V Konushkin**, A D Yakubov, A V Izvin, M A Sudarchikova, M A Sevost'yanov and A G Kolmakov. Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018)
4. A S Baikin, M A Sevostyanov, E O Nasakina, K V Sergiyenko, M A Kaplan, **S V Konushkin**, A A Kolmakova, A D Yakubov and A G Kolmakov. Investigation of the influence of the composition on mechanical properties of polylactide // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018)
5. 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. Studying of the polymeric surface layer biodegradation of composite material of medical appointment // IOP Conf. Series: Journal of Physics, 2018. V.1134.
6. 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. Studying of the Polylactide or Polyglycidolactide Surface Layer Biodegradation in Neutral Media for the Subsequent Layered Composite Creation // Journal of Materials and Applications, 2018. V.7. №2. P.76-81.
7. E O Nasakina, A S Baikin, K V Sergiyenko, M A Kaplan, **S V Konushkin**, A D Yakubov, A V Izvin, M A Sudarchikova, M A Sevost'yanov and A G Kolmakov. Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering
8. Applications of Nanostructural NiTi Alloys for Medical Devices Nasakina E.O., Sevostyanov M.A., Baikin A.S., Seryogin A.V., **Konushkin S.V.**, Sergiyenko K.V., Leonov A.V., Kolmakov A.G. // Book «Shape Memory Alloys - Fundamentals and Applications» / Edited by Farzad Ebrahim – Croatia, Rijeka: IN TECH d.o.o , 2017. – 134 p., Chapter 4. – P. 81-104 DOI :10.5772/intechopen.69238

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК:

9. Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Байкин 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. Исследование цитотоксических и механических свойств пленок из полилактида различной молекулярной массы. // Перспективные материалы, 2018. № 11. С.39–49.
10. Байкин А.С., Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Сергиенко К.В., Каплан М.А.,

Конушкин С.В., Колмакова А.А., Якубов А.Д., Бункин Н.Ф., Гудков С.В., Шатова Л.А., Баринов С.М., Колмаков А.Г. Биосовместимость биodeградируемых полимерных пленок на основе полигликолидлактоида различной молекулярной массы // Материаловедение, 2018. №11. С.44-41.

Сборники трудов конференций:

11. **Конушкин С.В.**, Севостьянов М.А., Сергиенко К.В., Насакина Е.О., Баскакова М.И. Гомогенизирующий отжиг сплава Ti-20Nb-10Ta // ЧЕТВЕРТЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ "НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ". Москва. 27-30 ноября 2018 г./ Сборник материалов. ТОМ II - М: ООО «Буки Веди», 2018 г., 819 с. - С. 116-118
12. Каплан М.А., Насакина Е.О., Севостьянов М.А., Баикин А.С., Сергиенко К.В., **Конушкин С.В.**, Серёгин А.В., Чернышова П.И., Колмаков А.Г. Способ получения биополимерных мембран на основе полилактида с антибиотиком // 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
13. **Конушкин С.В.**, Севостьянов М.А., Колмаков А.Г., Сергиенко К.В. Получение проволоки из сплава Ti-Nb-Ta для медицинских изделий «стент» // 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.
14. **Конушкин С.В.**, Якубов А.Д., Колмакова А.А., Насакина Е.О., Каплан М.А., Баикин А.С., Федюк И.М., Сударчикова М.А., Баскакова М.И., Сергиенко К.В., Севостьянов М.А., Колмаков А.Г. Биосовместимые композиционные материалы медицинского назначения на основе сплава памяти и биodeградируемых полимеров // Сборник материалов Всероссийского совещания «БИОМАТЕРИАЛЫ В МЕДИЦИНЕ» (Россия, Москва, ИМЕТ РАН, 18 декабря 2017 года) – М.: ИМЕТ РАН, 2017, 101 с. – С. 39-40
15. **Конушкин С.В.** Получение проволоки из сплава Ti-Nb-Ta для медицинских изделий «стент» // Сборник материалов XIV Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, октября 2017 г.) – М: ИМЕТ РАН, 2017, 530 с. – С. 239-238
16. 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.

Патенты

17. Патент №2686747 РФ. Способ получения биodeградируемого полимерного покрытия на основе полилактида на проволоке TiNbTaZr / Баикин А.С., Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Сергиенко К.В., Каплан М.А., Колмакова А.А., **Конушкин С.В.**, Шатова Л.А., Кирсанкин А.А., Колмаков А.Г.; заявитель и патентообладатель ФГБУН «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова» РАН (ИМЕТ РАН) - №2018139444; заявл. 08.11.2018; опубл. 30.04.2019