

СУХОРУКОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА

**СОЗДАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ TiCaP/CON/Ag АУГМЕНТИН) С
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ**

Специальность

05.16.06 – Порошковая металлургия и композиционные материалы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС» (НИТУ «МИСиС»).

Научный руководитель: Штанский Дмитрий Владимирович
доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Комлев Владимир Сергеевич доктор технических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт металлургии и материаловедения им. А.
А. Байкова Российской академии наук, г. Москва
ведущий научный сотрудник лаборатории
керамических и композиционных материалов

Шляпин Сергей Дмитриевич доктор технических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский авиационный институт (национальный
исследовательский университет)», г. Москва
профессор кафедры «Материаловедение и технология
обработки материалов»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Самарский
государственный технический университет», г. Самара

Защита диссертации состоится «14» апреля 2016 года в 14-30 в аудитории 212 на заседании диссертационного совета Д212.132.05 при НИТУ «МИСиС» по адресу: 119049, г. Москва, ул. Крымский Вал, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИТУ «МИСИС» и на сайте <http://www.misis.ru>.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 119049, г. Москва, Ленинский проспект, 4, НИТУ «МИСиС», ученому секретарю диссертационного совета Лобовой Т.А.

Автореферат разослан «___» апреля 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Т.А. Лобова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Возникновение бактериальной инфекции при оперативном хирургическом вмешательстве, связанном с установкой имплантата, остается актуальной проблемой современной медицины. Проблема заключается в том, что в результате адгезии бактерий и грибковых микроорганизмов на поверхности имплантата образуется плотная биопленка, устойчивая к действию ультрафиолетового излучения и лекарственных препаратов.

Одним из способов придания поверхности имплантата антибактериальных характеристик, является введение антибиотиков в созданный на его поверхности рельеф. Лекарственный препарат способен подавлять развитие инфекции, однако антибактериальный эффект ограничен несколькими часами, что связано с быстрым высвобождением лекарственного препарата. Также проблемой остается контролирование дозы лекарственного препарата, вносимого на поверхность имплантата. Поэтому актуальным является разработка материала с такой топографией, которую можно заполнить точно контролируемым количеством антибиотика, и способствующей его более длительному удерживанию. В данной работе предложен новый комбинированный подход к получению металл-керамических имплантатов с контролируемым химическим составом и топографией поверхности, которые можно использовать в качестве ортопедических имплантатов с микроконтейнерами для лекарственных препаратов. Особенностью данных материалов, полученных методом селективного лазерного спекания, является ячеистая структура их поверхности. За счет варьирования технологических параметров синтеза, были получены материалов с размером ячеек 0,43-5,20 мкм³. В работе показано, что лекарственный препарат хорошо заполняет весь объем ячейки, что позволяет точно контролировать дозу вносимого антибиотика. Биоактивность поверхности обеспечивается нанесением на ячеистую поверхность тонкого наноструктурного покрытия состава TiCaPCON, обладающего биоактивными характеристиками.

Альтернативой использования антибиотиков является введение в поверхность имплантата антибактериального компонента, например серебра. Однако до сих пор не определена оптимальная концентрация серебра, обеспечивающая высокий антибактериальный эффект при сохранении биосовместимых характеристик. Анализ литературных данных показывает, что бактерицидные свойства материалов зависят не только от концентрации серебра, но и от состояния, в котором оно присутствует в материале (металлическая или оксидная фаза, твердый раствор, частицы или кластеры), а также от фазового состава окружающей матрицы. Использование материалов с высоким содержанием серебра, как правило, обладающих сильной антибактериальной активностью, ограничено возможным токсическим действием ионов серебра на здоровые клетки организма.

Таким образом, актуальность работы определяется необходимостью разработки новых составов покрытий с высоким уровнем антибактериальной активности при сохранении биосовместимости и биоактивности для повышения надежности и долговечности работы имплантата за счет уменьшения риска бактериального инфицирования. В рамках данного направления разработаны новые составы многокомпонентных биоактивных наноструктурных покрытий, обеспечивающие эффективную антибактериальную защиту при сохранении биоактивных характеристик покрытий. Антибактериальная активность материала обеспечивается за счет введения в состав наноструктурного покрытия TiCaPCON бактерицидного компонента – серебра. Высокая антибактериальная активность при сохранении биоактивности достигнута за счет определения оптимальной концентрации антибактериального компонента, а также выявления роли наночастиц серебра на поверхности покрытий.

Актуальность работы подтверждается тем, что работа выполнялась в соответствии с тематическими планами университета на НИР по следующим проектам:

1. Государственный контракт № 16.513.11.3092 от «10» мая 2011 г. по теме «Разработка экспериментальных образцов наноструктурированных биосовместимых покрытий с контролируемой топографией, пористостью и составом поверхности на основе металлических и металлокерамических материалов для создания костных имплантатов» в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2013 годы».
2. Грант РФФИ №13-03-12081 от 1 января 2014 г по теме «Разработка нового поколения биоактивных градиентных материалов с контролируемой шероховатостью поверхности и наноструктурированным антибактериальным покрытием для металлических трехмерных биоконструкций, полученных по технологии быстрого прототипирования».
3. Проект № K2-2014-012 по теме «Разработка перспективных функциональных неорганических материалов и покрытий с участием ведущих ученых» в рамках реализации Программы повышения конкурентоспособности НИТУ «МИСиС» среди ведущих мировых научно-образовательных центров в рамках Соглашения № 02.A03.21.0004 между Минобрнауки РФ и Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», отобранным по результатам конкурса, на предоставление государственной поддержки ведущим университетам Российской Федерации в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров от «27» августа 2013 г.
4. Соглашение о субсидии №14.578.21.0086 от «24» ноября 2014 г. по теме «Создание имплантируемых трехмерных биоконструкций из титановых сплавов с развитым рельефом

поверхности и биоактивным наноструктурным покрытием с антибактериальным эффектом», выполняемому в рамках реализации федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы».

Цель диссертационной работы:

Создание биоактивных наноструктурированных покрытий с антибактериальным эффектом для костных имплантатов за счет обеспечения контролируемого выхода бактерицидного компонента.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- разработать методы введения бактерицидного агента (Ag) в состав покрытий TiCaPCON с целью придания им антибактериальных характеристик при сохранении биосовместимости и биоактивности;
- установить связь между технологическими параметрами осаждения покрытий TiCaPCON-Ag, содержанием и распределением Ag, а также фазовым составом, морфологией и топографией поверхности покрытий;
- исследовать закономерности влияния параметров селективного лазерного спекания на формирование ячеистой структуры на поверхности титанового имплантата и оценка эффективности насыщения антибиотиком;
- изучить физические, механические, трибологические и электрохимические свойства покрытий TiCaPCON-Ag;
- исследовать кинетику выхода бактерицидного агента в зависимости от содержания серебра в покрытии, их морфологии и шероховатости поверхности;
- провести биологические испытания покрытий, включая оценку антибактериальной активности, биосовместимости и биоактивности.

Научная новизна

1. Разработаны наноконпозиционные биоактивные покрытия TiCaPCON-Ag и установлена оптимальная концентрация Ag в покрытии и важная роль наночастиц Ag на их поверхности в обеспечении длительного антибактериального эффекта.
2. Получены гибридные биоактивные покрытия Ti/TiCaPCON с ячеистой структурой поверхности, обеспечивающей высокую эффективность насыщения поверхности антибиотиком.
3. Установлено влияние различных структурных факторов (содержание серебра, шероховатость поверхности и наличие наночастиц Ag на поверхности покрытия) на кинетику выхода серебра в физиологический раствор. Показано, что с ростом

концентрации серебра и удельной площади поверхности покрытия увеличивается скорость выхода ионов серебра.

4. Методами СЭМ, РФА, ИК обнаружено образование сплошного слоя апатита при выдержке покрытий TiCaPCON-Ag в физиологическом растворе в течение 14-28 суток, что свидетельствует об их высокой биоактивности.

Практическая значимость

1. Разработан лабораторный регламент на процесс получения методами селективного лазерного спекания, газодинамического напыления, электроискрового легирования и магнетронного распыления, наноструктурированных биосовместимых покрытий с заданным составом, топографией и пористостью для модификации костных имплантатов.
2. Разработан лабораторный регламент на процесс получения экспериментальных образцов имплантатов с покрытием, описывающий технологические режимы нанесения биоактивных и биосовместимых наноструктурных покрытий TiCaPCON/Ag на титановые имплантаты.
3. В депозитарии НИТУ «МИСиС» под № 11-164-2012 ОИС от 16 апреля 2012 г. зарегистрировано ноу-хау «Процесс получения металлокерамических материалов с контролируемой топографией, открытой пористостью и составом поверхности».
4. Получен патент РФ №2524654 от 21.06.2013 «Многокомпонентное биоактивное нанокпозиционное покрытие с антибактериальным эффектом».
5. В Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» проведены биологические испытания титановых имплантатов с покрытием TiCaPCON-Ag. Показано, что имплантаты с покрытием TiCaPCON-Ag обладают 100% антибактериальным эффектом в отношении E.coli.
6. В Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» проведены биологические испытания титановых имплантатов с покрытием TiCaPCON-Ag. Показано, что покрытия обладают высоким уровнем биосовместимости и биоактивности.

На защиту выносятся:

1. Установленные закономерности влияния содержания серебра на структуру, физико-механические и электрохимические свойства покрытий TiCaPCON-Ag;
2. Установленные зависимости кинетики выхода серебра от его содержания в покрытии, наличия или отсутствия наночастиц Ag на поверхности, а также шероховатости поверхности подложки;
3. Закономерности формирования ячеистой структуры поверхности титанового имплантата методом селективного лазерного спекания;

4. Зависимость биологических характеристик покрытий (антибактериальная активность, биосовместимость, биоактивность) от состава, структуры и содержания бактерицидного компонента (серебра или Аугментина).

Апробация работы

Основные положения и результаты работы докладывались на следующих конференциях: Международная магистерская школа «Тонкие пленки», Севилья, 2012; Международная конференция «Технологии модификации поверхности», Лион, 20-22 июня 2012; 3 Мировой конгресс «Тканевая инженерия и регенеративная медицина», Вена, 5-8 сентября, 2012; 13-ая международная конференция по плазменным технологиям и инженерии поверхности (Гармиш-Партенкирхен, Германия, 10 – 14 сентября, 2012); 9 Конференция «Нанотехнологии в онкологии», 17 декабря 2011, Москва, Россия; 10 Конференция «Нанотехнологии в онкологии», 15 декабря 2012, Москва, Россия; 25 Европейская конференция по биоматериалам, Мадрид, Испания, 8-12 сентября 2013; V Всероссийская конференция по наноматериалам «НАНО 2013».(Звенигород, Россия, 23 – 27 сентября 2013 г); Bioceramics 25, November 07-10, 2013, Bucharest, Romania; E-COST Meeting, Patras, Greece, 2013; Биоматериалы в медицине, декабрь 2013, Москва, Россия; Конференция Европейского сообщества по биоматериалам, Ливерпуль, Великобритания, 31 августа-3 сентября 2014; бая Международная конференция «Кристаллофизика и деформационное поведение перспективных материалов» " 26 - 28 мая 2015 г., НИТУ «МИСиС», Москва; Конференция «ФНМ», Октябрь 6-10, 2014, г. Суздаль; XXV Российская конференция по электронной микроскопии, июнь 2-7, 2014, Дом ученых, Черноголовка; Конференция «ECNF 3 & AI-Nanofunc», 7-11 июля 2014, Севилья, Испания; Конференция «ICMCTF 2014», Сан-Диего, США, 28 апреля – 2 мая, 2014; Конференция «СІМТЕС», Монтекатини, Италия. 8-13 июня 2014; 13 Международный симпозиум по многофункциональным и функционально-градиентным материалам, Сан-паулу, Бразилия, 19-22 октября 2014; IX Международная конференция по неравновесным процессам в соплах и струях. NPNJ'2012, 25-31 мая, 2012, Алушта, Крым, Украина.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации имеется 32 публикации, в том числе 2 главы в книгах, 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 18 тезисов докладов в сборниках трудов конференций, 1 патент РФ и 1 ноу-хау.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы подтверждается использованием современного оборудования и аттестованных методик исследований, значительным количеством экспериментальных данных и применением статических методов обработки результатов, сопоставлением полученных результатов с результатами других авторов.

Личный вклад автора

Диссертация является законченной научной работой, в которой обобщены результаты исследований, полученные лично автором и в соавторстве. Основная роль в получении и обработке экспериментальных данных, анализе и обобщении результатов принадлежит автору работы. Обсуждение и интерпретация полученных результатов проводилась совместно с научным руководителем и соавторами публикаций. Основные положения и выводы диссертационной работы сформулированы автором.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, общих выводов, списка использованных источников и 6 приложений. Диссертация имеет объем 158 страниц, включая 18 таблиц, 53 рисунка, список использованных источников из 216 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении приведена общая характеристика работы, обоснована актуальность выбранной темы диссертации, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлена практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен аналитический обзор литературы в области биоактивных и антибактериальных покрытий. Рассмотрено влияние различных параметров поверхности имплантата (химический состав, топография поверхности) на его биологические свойства. Из анализа литературных данных сделан вывод о том, что эффективным способом улучшения поверхностных свойств объемных биоматериалов и стимулирования взаимодействия между поверхностью имплантата и окружающей костной тканью является нанесение многофункциональных биосовместимых покрытий. Отмечается положительное влияние развитого рельефа поверхности на микро и нано-уровне на скорость и прочность формирования костной ткани. Показаны преимущества метода СЛС для получения покрытий с различным рельефом поверхности.

Описаны различные подходы к получению материалов с антибактериальной активностью: антиадгезивные покрытия; материалы, приобретающие бактерицидные свойства под действием ультрафиолетовых лучей; материалы с развитым рельефом поверхности для загрузки лекарственных препаратов; металлические материалы, обладающие антибактериальными характеристиками. Особое внимание уделено описанию подходов, используемых в данной работе, а именно получению материалов с развитой поверхностью для последующего насыщения лекарственным препаратом и нанесению покрытий, содержащих антибактериальный элемент (серебро).

Основным преимуществом материалов с развитым рельефом поверхности является возможность достижения оптимальной концентрации лекарственного препарата в зоне воспаления, при которой лекарственная доза является достаточной для поражения бактерий, однако, безопасной для организма в целом. Широкое использование данных материалов ограничено быстрым выходом лекарственного препарата с поверхности. Также отсутствует возможность контролирования дозы лекарственного препарата, вносимого на поверхность материала. Показано, что с помощью селективного лазерного спекания можно получить поверхности с точно заданным рельефом поверхности, который может обеспечить более продолжительный и контролируемый выход антибиотика.

Альтернативой использования антибиотиков является введение в поверхность имплантата хорошо известного бактерицидного элемента, например серебра. Представлены различные технологии получения серебросодержащих материалов - магнетронное распыление, ионная имплантация, электрохимическое осаждение, лазерная абляция, химическое осаждение из газовой фазы, золь-гель метод. Показано, что методами магнетронного распыления и ионной имплантации можно вводить серебро в тонкий приповерхностный слой, что может обеспечивать высокую концентрацию в первые часы выдержки для предотвращения адгезии бактерий, и более низкую концентрацию для предотвращения их развития.

Описано влияние серебра на структуру, механические и трибологические свойства материалов. Приведены факторы, определяющие антибактериальную активность и биоактивность серебросодержащих материалов. Несмотря на большое количество исследований серебросодержащих материалов, до сих пор не определена оптимальная концентрация серебра, обеспечивающая высокий антибактериальный эффект при сохранении биосовместимых характеристик. Считается, что минимальная концентрация, при котором наблюдается бактерицидный эффект, составляет 0,1 мкг/л, а максимально допустимая, при котором появляется токсический эффект, составляет 10 мкг/л. Обзор литературных данных показывает, что бактерицидные свойства Ag-содержащих материалов зависят не только от концентрации серебра, но и от состояния, в котором оно присутствует в материале (металлическая или оксидная фаза,

твердый раствор, частицы или кластеры), а также от природы окружающей матрицы. В частности, существуют многочисленные литературные данные, свидетельствующие о том, что наночастицы серебра вызывают разрушение стенок бактериальных клеток, приводя к лизису бактерий и их смерти. При определении концентрации серебра необходимо учитывать возможный токсический эффект от действия ионов серебра на здоровые клетки организма. Сделан вывод о том, что введение серебра в диапазоне 1-5% может являться оптимальным для обеспечения высоких антибактериальных свойств при сохранении биоактивности покрытий.

Проведенный анализ литературных данных показал необходимость создания новых видов биоматериалов, обладающих высокой антибактериальной и биологической активностью. Для решения данной проблемы в работе использовано два подхода: создание специального рельефа поверхности для последующего насыщения лекарственным препаратом и введение серебра в биоактивное наноструктурированное покрытие.

Во второй главе описаны характеристики исходных материалов (подложек, мишеней-катодов), приведены методики ионно-плазменного осаждения покрытий, а также методики изучения их свойств. Получение наноструктурированных покрытий TiCaPCON-Ag осуществлялось методом магнетронного распыления. В качестве распыляемой мишени для формирования базового покрытия TiCaPCON использовалась композиционная СВС-мишень состава $\text{TiC}+10\%\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Серебро в состав покрытий вводили одним из следующих методов: 1) с использованием второго магнетрона и 2) с использованием ионного источника и 3) методом ионной имплантации. Часть образцов с покрытиями, была подвергнута дополнительному ионному травлению с целью удаления тонкого поверхностного слоя с высоким содержанием серебра.

Для увеличения шероховатости поверхности, титановая подложка была модифицирована методом импульсной электроискровой обработки (ИЭО) с использованием литого титанового электрода, что позволило увеличить значение R_a с 20 нм до 8 мкм.

Для получения ячеистой структуры поверхности титанового имплантата использовался метод селективного лазерного спекания. Для этого поверхность подложек сканировалась лазерным лучом в двух взаимно-перпендикулярных направлениях на установке РМ-100. Для получения ячеек различного размера, расстояние между треками варьировалось от 220 до 420 мкм. С целью придания материалу биоактивных характеристик, на поверхность образцов методом магнетронного напыления было нанесено покрытие TiCaPCON с использованием композиционной мишени состава $\text{TiC}_{0.5}+\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

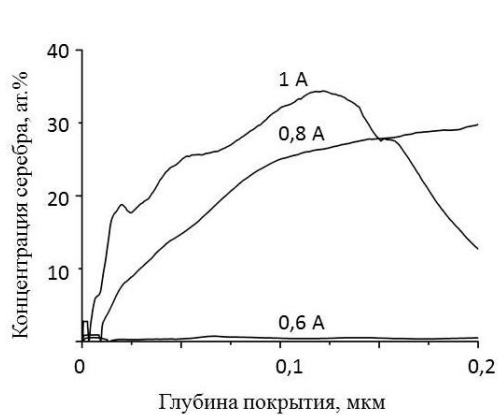
Структуру и состав покрытий исследовали методами рентгенофазового анализа (РФА), сканирующей электронной микроскопией (СЭМ), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), в том числе высокого разрешения (ПЭМВР), оптической микроскопией, оптической эмиссионной спектроскопии тлеющего разряда (ОЭСТР). Функциональные группы на

поверхности покрытий исследовали методами ИК-спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния света. Топографию поверхности покрытий исследовали методом оптической профилометрии.

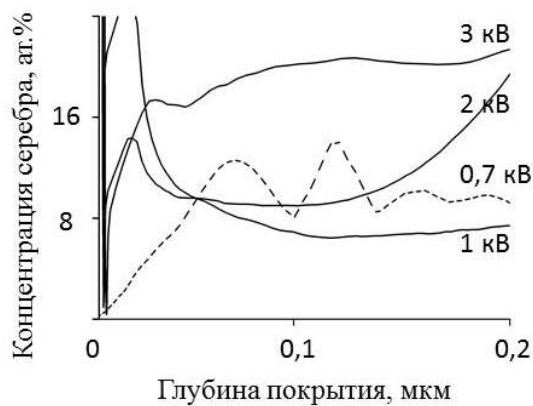
Механические свойства покрытий исследовали методом измерительного наноиндентирования на нанотвердомере (CSM Instruments, Швейцария). Трибологические свойства покрытий изучались с помощью автоматической машины трения (CSM Instruments, Швейцария) по схеме «шарик – диск». Адгезионную прочность покрытий изучена методом царапания на скратч-тестере (CSM Instruments, Швейцария). Для оценки усталостной прочности покрытий, осаждённых на подложки из титана марки BT1-0, проводились циклические, ударно-динамические испытания на импакт-тестере (CemeCon, Германия).

Электрохимические исследования проводили на установке для проведения коррозионно-электрохимических испытаний Voltalab PST050 (Radiometr analytical). Смачиваемость покрытий была оценена методом «лежащей капли» на установке для определения краевого угла смачивания CAM 101 (KSV Instruments, Франция). Кинетику выхода серебра с поверхности покрытий TiCaPCON-Ag изучали методом масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на установке "X-Series II". Биоактивность покрытий была изучена методом выдержки в растворе, имитирующем внутреннюю среду организма.

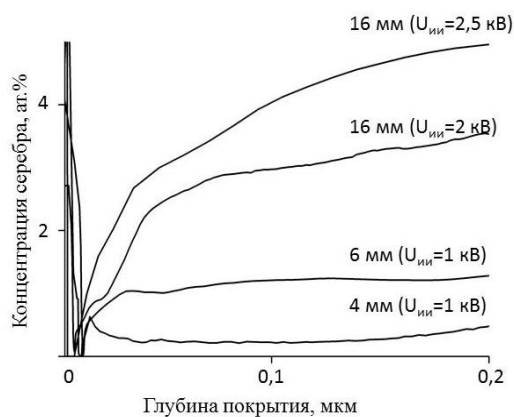
В третьей главе представлены экспериментальные результаты оптимизации технологических параметров осаждения покрытий TiCaPCON-Ag и результаты исследований состава, структуры и свойств покрытий. Были опробованы различные методы введения серебра в состав покрытия, а именно с использованием второго магнетрона, с использованием ионного источника и методом ионной имплантации. Показано, что при введении серебра с использованием второго магнетрона при минимальных значениях тока магнетрона (0,8-1А), концентрация серебра превышает 25% (рисунок 1а). При введении серебра с помощью ионного источника и варьировании ускоряющего напряжения источника в диапазоне 0,7-3 кВ содержание серебра в покрытии снизилось до 7-16 ат.% (рисунок 1б). Для дальнейшего снижения концентрации Ag в покрытии использовали диафрагмы диаметром 4-16 мм, ограничивающие атомарный и ионный пучок. Это позволили снизить содержание серебра в покрытии составило 4-0,4% (рисунок 1в). Для получения покрытий с содержанием серебра только в тонком поверхностном слое, был опробован метод ионной имплантации (рисунок 1г).



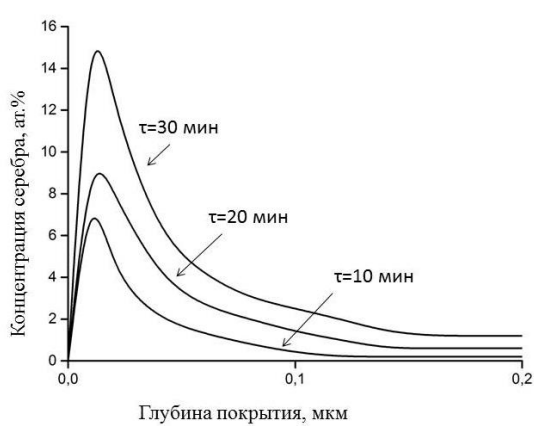
(а)



(б)



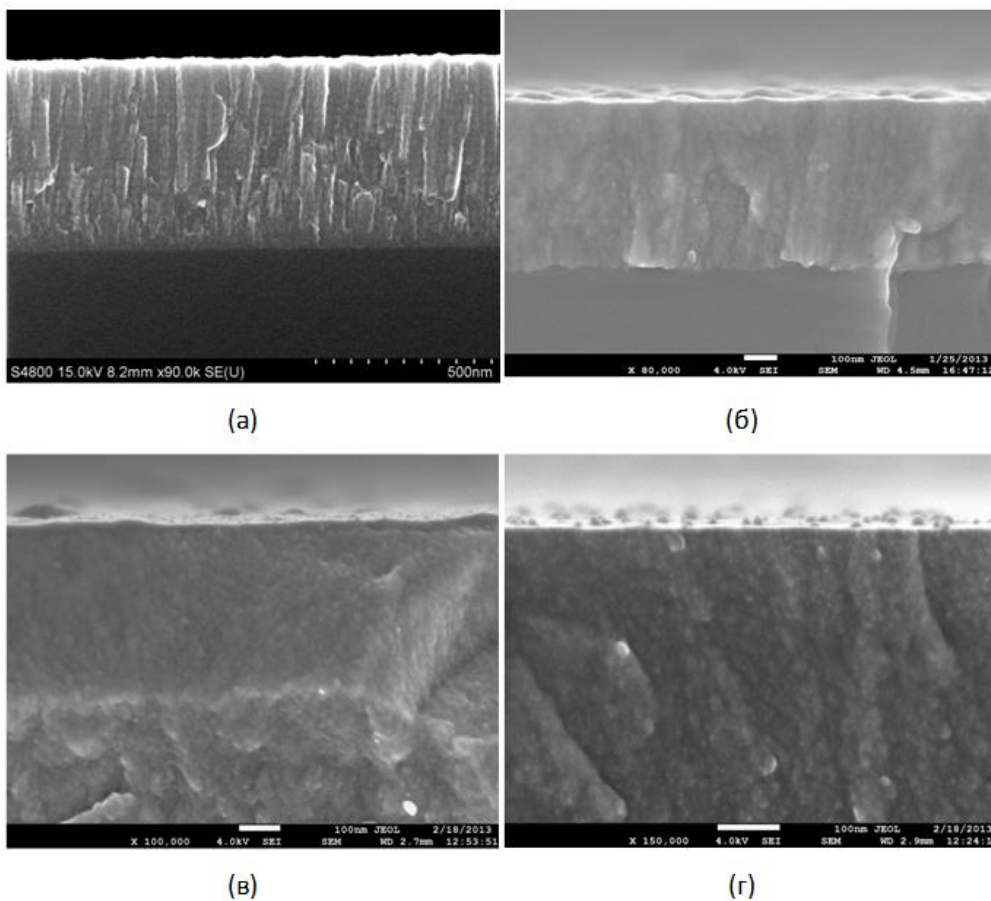
(в)



(г)

Рисунок 1 - Профили распределения серебра в покрытии TiCaPCON-Ag

Исследование поперечных изломов покрытий методом СЭМ показало, что покрытия TiCaPCON имеют плотную колонную структуру (рисунок 2а). Легирование малыми добавками серебра (0,4%) не изменяет морфологию покрытий (рисунок 2б). Увеличение содержания серебра в покрытии (1-4%) приводит к деградации колонной структуры. При содержании серебра 1-4% на поверхности покрытий наблюдается образование наночастиц серебра размером 5-10 нм (рисунок 2).



а - 0%; б - 0,4 ат.%, в - 1,2 ат.%; г – 4ат%.

Рисунок 2 - СЭМ-изображения поперечного излома покрытий TiCaPCON-Ag, полученных одновременным распылением мишеней TiC+10%Ca₃(PO₄)₂ и Ag.

Присутствие наночастиц серебра в составе покрытий также подтверждено методом ПЭМ (рисунок 3).

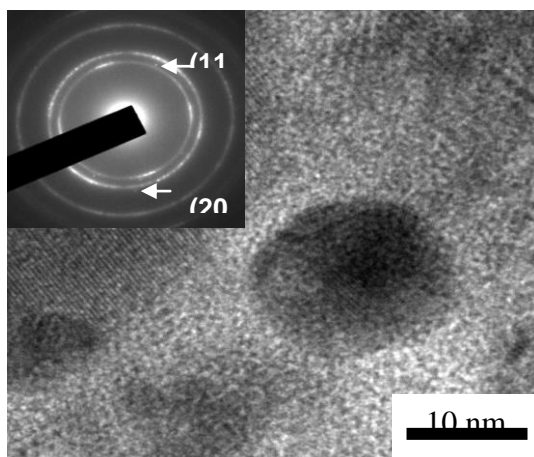


Рисунок 3 - ПЭМ изображение и электронная дифракция покрытия TiCaPCON-Ag, полученных одновременным распылением мишеней TiC+10%Ca₃(PO₄)₂ и Ag

Для исследования влияния наночастиц серебра на антибактериальную активность покрытий TiCaPCON-Ag были проведены сравнительные исследования образцов с наночастицами серебра и без. Для удаления наночастиц Ag с поверхности был использован метод дополнительного ионного травления. Структуру поверхности анализировали методом СЭМ. Видно, что ионное травление приводит к полному (рисунок 4в) или частичному (рисунок 4г) удалению наночастиц с поверхности.

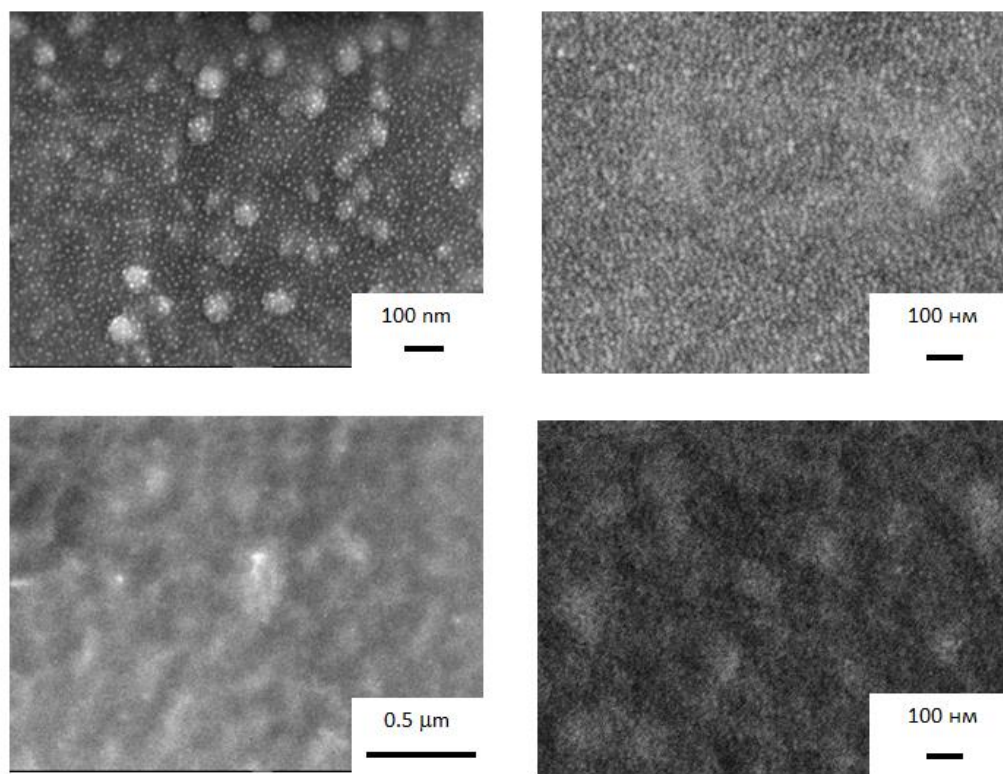


Рисунок 4 - СЭМ-изображения поверхности покрытий TiCaPCON-Ag при введении серебра методом со-осаждения (а, в) и ионной имплантации до (а, б) и после (в, г) ионного травления.

Изучение фазового состава покрытий показало, что основной структурной составляющей покрытий является фаза карбонитрида титана. При введении серебра в количеств 4 ат.% наблюдается пик, характерный для чистого серебра (рисунок 5). Размер кристаллитов не зависел от элементного состава покрытий и составлял порядка 25 нм.

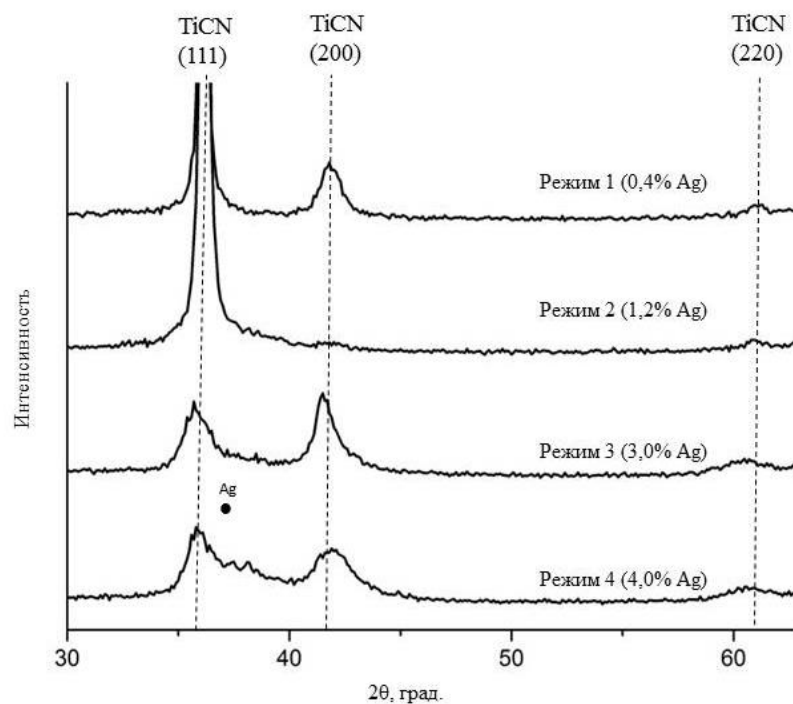


Рисунок 5- Рентгенограммы покрытий TiCaPCON-Ag

Твердость покрытий составила 16-28 ГПа. Модуль упругости покрытий находится в интервале 185-230 ГПа. Независимо от содержания серебра, коэффициенты трения покрытий в паре трения с шариком Al_2O_3 составили 0,19-0,23 на воздухе и 0,22-0,30 в физиологическом растворе.

Исследование электрохимических свойств показало, что покрытия TiCaPCON-Ag с содержанием серебра 0,4-4% обладают высокой коррозионной стойкостью (рисунок 6).

В результате электрохимических испытаний установлено, что покрытия TiCaPCON-Ag обладают высокой коррозионной стойкостью за счет образования на его поверхности плотной пассивной пленки (рисунок 6, вставка). Анодное поведение покрытия с содержанием Ag 0,4 % мало отличается от покрытия без Ag, за исключением более высокой плотности анодного тока в диапазоне потенциалов 0,8-2,5 В. Анодные кривые покрытий с содержанием Ag 1,2% и 4,0% отличаются наличием пика анодного растворения Ag. Анодное поведение покрытия TiCaPCON-Ag, полученного методом ионной имплантации, аналогично поведению покрытия TiCaPCON-4%Ag, полученного со-осаждением. Таким образом, введение серебра в количестве 0,4-4% не ухудшает электрохимические характеристики покрытий.

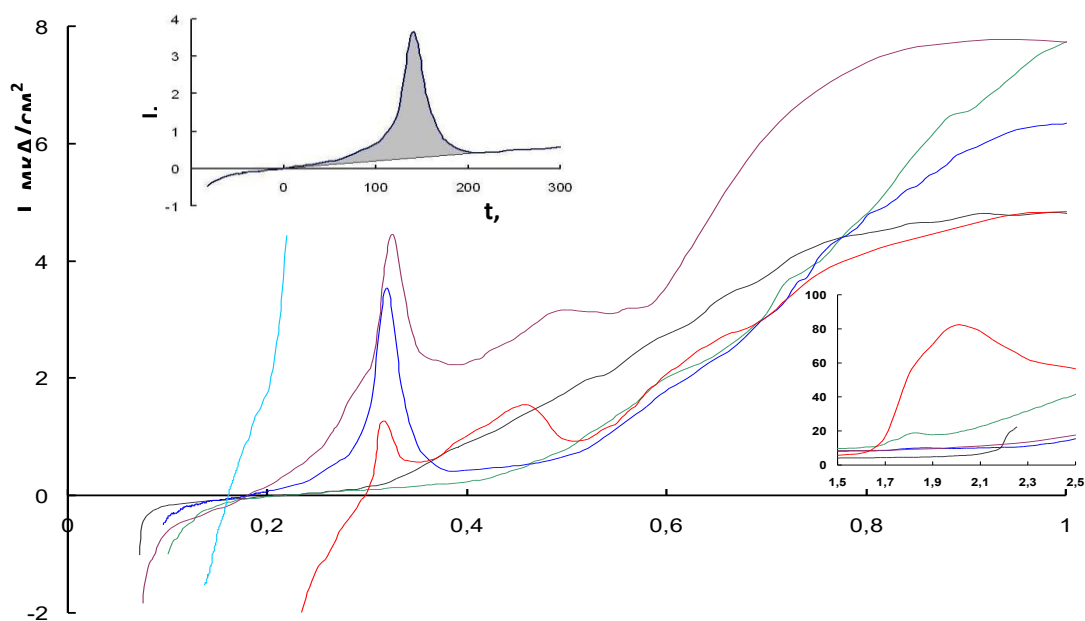


Рисунок 6 - Поляризационные кривые покрытий
TiCaPCON и TiCaPCON-Ag

Измерения краевого угла смачивания показали, что покрытия TiCaPCON-Ag после напыления являются гидрофильными. Угол смачивания составляет 38-61°. Покрытия сохраняют гидрофильные свойства течение трех часов выдержки на воздухе.

Также в главе 3 представлены результаты исследования биоактивности покрытий методом выдержки в физиологическом растворе, имитирующем внутреннюю среду организма, с последующим анализом продуктов реакции на поверхности покрытия. Установлено, что поверхность покрытий является биоактивной и способствует образованию слоя апатита в процессе выдержки в физиологическом растворе в течение 14 дней. После выдержки в течение 28 дней поверхность покрытий полностью покрывается слоем апатита (рисунок 7).

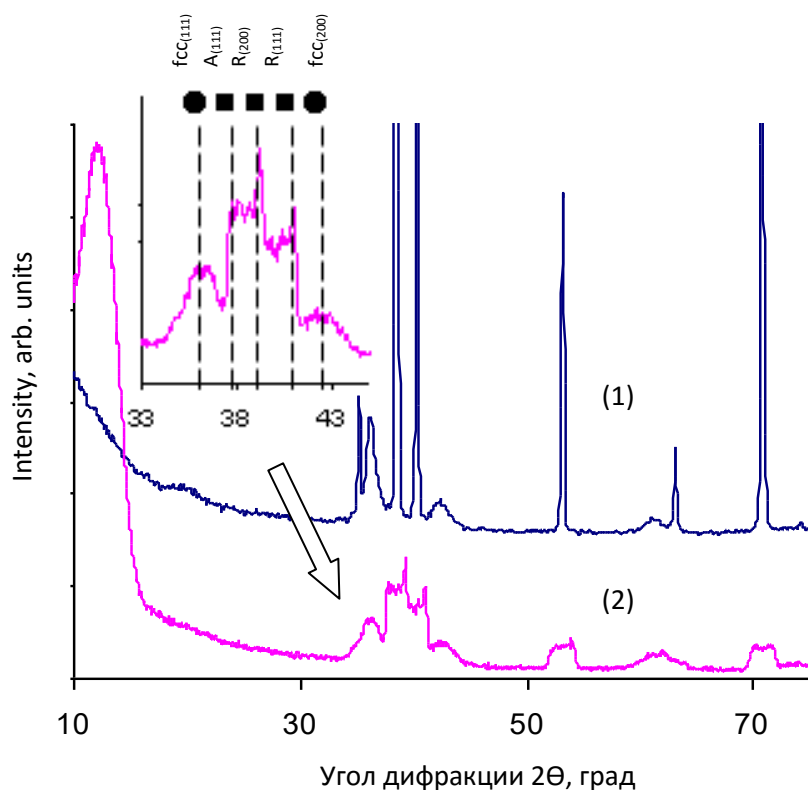
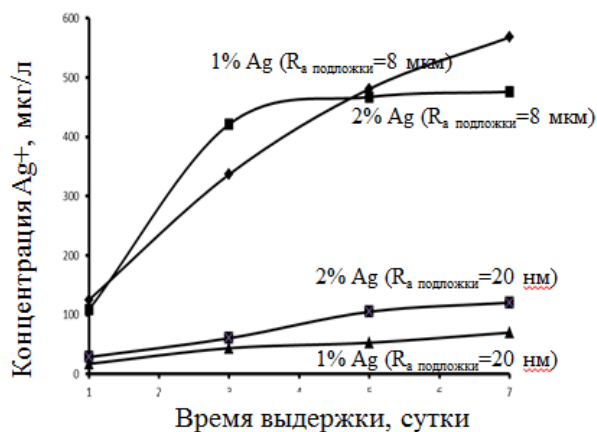


Рисунок 7– Дифрактограмма покрытия TiCaPCON после выдержки в физиологическом растворе в течение 28 дней. (●) Ti(C,N), (■) TiO₂ (A - анатаз, R –рутил). (1) – классическая съемка; (2) метод скользящего пучка.

В четвертой главе приведены результаты исследования кинетики выхода бактерицидного компонента (серебра) с поверхности покрытий TiCaPCON-Ag в зависимости от различных структурных факторов – содержания серебра, наличия или отсутствия наночастиц серебра на поверхности и шероховатости подложки. Показано, что средняя скорость выхода ионов через 3 суток наблюдений увеличивается в 1,5 раза при увеличении концентрации серебра в покрытии с 1 до 2% и в 7-8 раз при дополнительном увеличении площади поверхности в 2,1 раза. Наличие наночастиц Ag замедляет скорость выхода ионов на первых этапах выдержки, однако увеличивает общую концентрацию ионов в 1,2-1,7 раза в течение 7 дней.



(а)



(б)

Рисунок 7 - Выход ионов серебра с поверхности покрытий TiCaPCON-Ag в зависимости от (а) содержания серебра и шероховатости подложки; (б) наличия наночастиц Ag

В пятой главе представлены результаты исследований особенностей формирования ячеистой структуры методом СЛС на поверхности титановой подложки. Установлен критерий (целевая функция), описывающая форму и стабильность треков при СЛС. Определенные зависимости целевой функции от скоростей сканирования позволили определить оптимальные параметры процесса СЛС (рисунок 8).

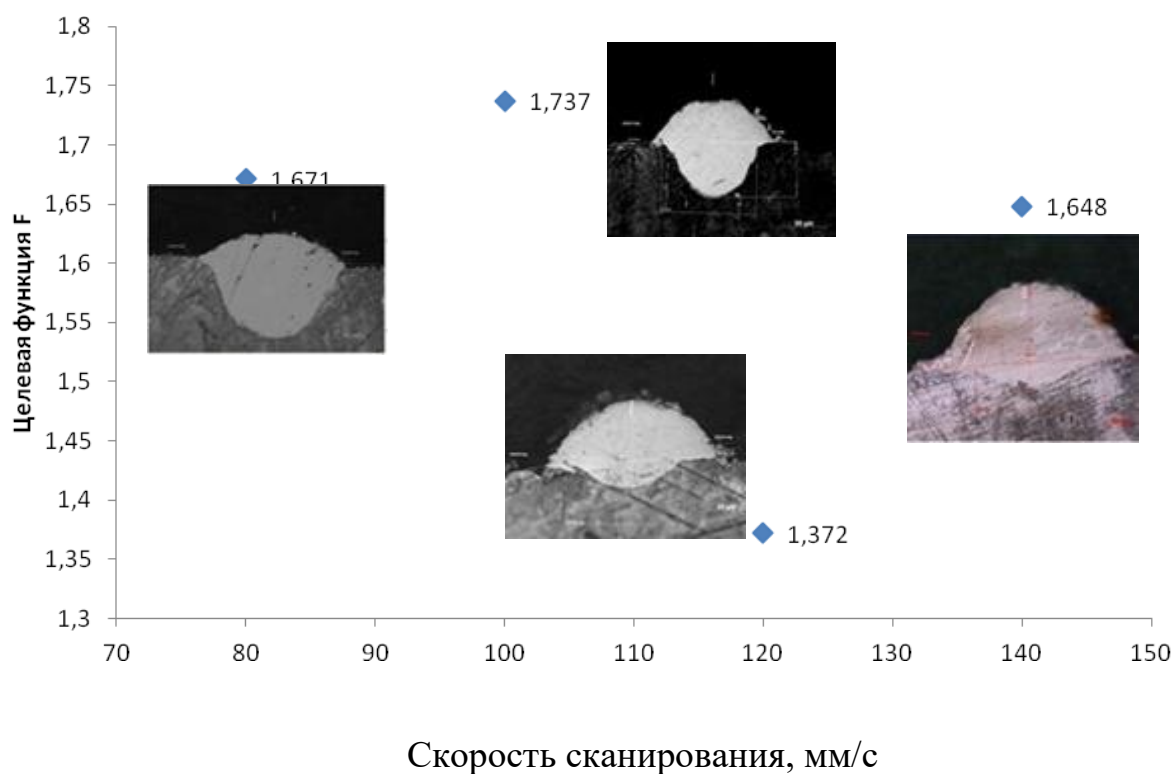


Рисунок 8 – Зависимость целевой функции F от скорости сканирования

Изучение топографии поверхности покрытий показало, что за счет варьирования расстояния между треками от 220 до 420 мкм, можно обеспечить получение покрытия с размером открытых пор в диапазоне 0,83-5,11 мм³ (рисунок 9).

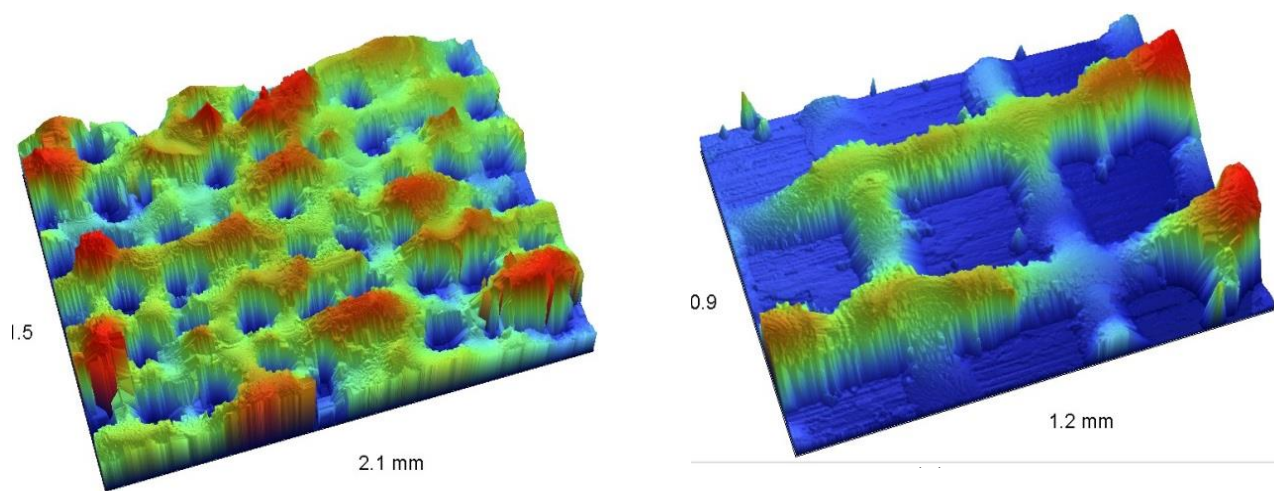
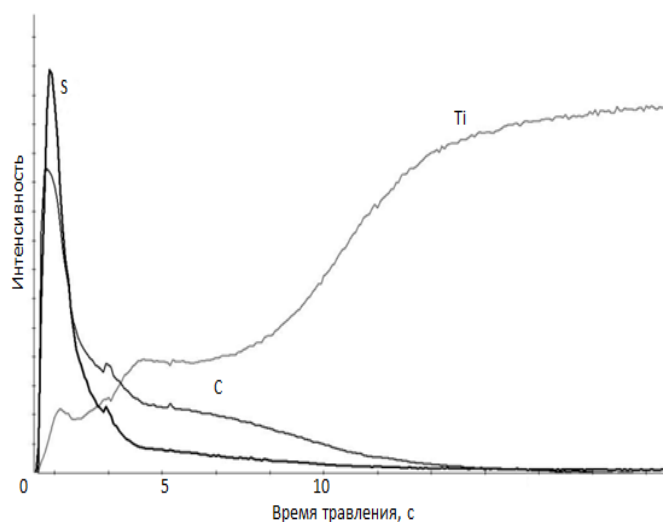
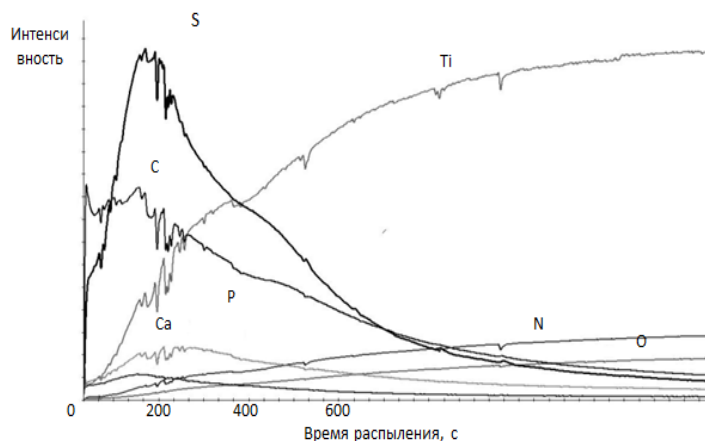


Рисунок 9 – Топография поверхности покрытий, полученных методом СЛС при минимальном (220 мкм) (а) и максимальном расстоянии (420 мкм) (б) между треками.

Методом ОЭСТР установлено, что толщина слоя лекарственного препарата на поверхности, модифицированной СЛС (рисунок 10б), на порядок выше по сравнению с гладкой подложкой (рисунок 10а). Антибиотик плотно заполняет все углубления поверхности (рисунок 11). Таким образом, специально сформированный рельеф поверхности может быть эффективно использован для загрузки лекарственным препаратом с целью придания материалу противовоспалительных характеристик непосредственно после имплантации.



(а)



(б)

Рисунок 10 – Профили распределения элементов покрытий Ti/TiCaPCON/Аугментин. (а) полированный Ti; б – СЛС-модифицированный Ti

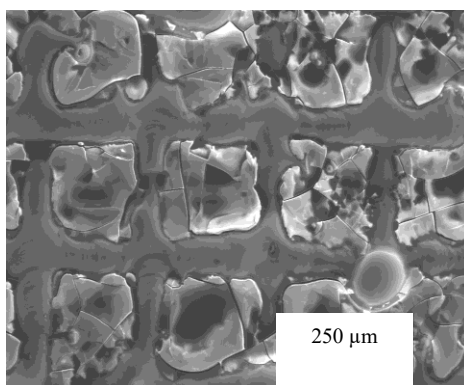


Рисунок 11– СЭМ изображение покрытий Ti/TiCaPCON/Аугментин

В шестой главе представлены результаты биологических испытаний. В Федеральном государственном бюджетном научном учреждении “Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» были проведены испытания покрытий TiCaPCON-Ag на биосовместимость и биоактивность. При исследовании биосовместимости покрытий анализировали адгезию, распластывание и пролиферацию клеток остеогенного происхождения линии MC3T3-E1. Полученные результаты показали, что покрытия, полученные ионной имплантацией Ag в покрытие TiCaPCON, высокоадгезивны для клеток MC3T3-E1. Напротив, покрытия, полученные с помощью со-осаждения TiCaPCON и Ag из двух мишеней, оказывали негативный эффект на распластывание клеток на их поверхности. Исследования биоактивности показали, что покрытия, полученные методом ионной имплантации Ag в покрытие TiCaPCON, биоактивны и стимулируют остеогенную дифференцировку. При исследовании биоактивности образцов Ti/TiCaPCON/Аугментин, было установлено что образцы Ti/TiCaPCON/Антибиотик способны

поддерживать высокий уровень остеокондуктивных свойств на ранних этапах взаимодействия клеток и материала.

Также были проведены биологические испытания в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» с целью определения антибактериальной активности покрытий TiCaPCON-Ag по отношению к патогенным бактериям E.coli. Выявлено, что в отношении бактерий кишечной палочки (E.coli) антибактериальная активность покрытий TiCaPCON-Ag достигает 100% через 24 часа инкубации. Изучение антибактериальной активности покрытий Ti/TiCaPCON/Аугментин показало, что покрытия обладают сильной бактериальной активностью, что подтверждается увеличением диаметра зоны подавления образования колоний бактерий S. epidermidis, S. aureus, и K. pneum. Ozaenae после 24 часов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ:

1. Разработаны новые составы нанокomпозиционных покрытий TiCaPCON-Ag с высокой антибактериальной активностью при сохранении биоактивности за счет оптимальной концентрации серебра в покрытии и типа его агломерации.
2. Разработаны различные методы введения Ag в состав покрытий TiCaPCON-Ag: а) одновременное распыление мишеней TiC-Ca₃(PO₄)₂ и Ag и б) ионная имплантация Ag в ранее осажденное TiCaPCON покрытие. Установлено, что за счет варьирования технологических параметров осаждения (напряжения ионного источника, диаметр селекторной диафрагмы, ограничивающей ионный пучок, время обработки) можно обеспечить различное распределение Ag в объеме покрытия.
3. Изучение морфологии покрытий в системе TiCaPCON-Ag, показало, что покрытия обладают плотной и однородной колонной структурой. Введение Ag в количестве 1-4 ат% приводит к образованию наночастиц серебра на поверхности покрытий размером 5-10 нм. Фазовый анализ показал, что основной структурной составляющей покрытий является гцк фаза TiCN с размером кристаллитов 25 нм. Остальные элементы (Ca, P и O), в основном, содержатся в аморфной фазе. Легирование Ag не влияет на размер кристаллитов гцк фазы. При максимальном содержании серебра в покрытии (4 ат.%) образуется фаза металлического Ag.
4. Покрытия обладали высокой твердостью 18-28 ГПа, модулем упругости 185-230 ГПа и высокой стойкостью к циклическим, ударно-динамическим нагрузкам. Анализ характера разрушения в зоне нагружения показал, что разрушение покрытий происходит по

механизму когезионного растрескивания в результате существенной пластической деформации подложки.

5. Изучение трибологических характеристик показало, что покрытия обладали низким коэффициентом трения как на воздухе (0,19-0,23), так и в физиологическом растворе (0,18-0,27). Установлено, что при испытании на воздухе скорость износа покрытий TiCaPCON-Ag возрастала с 0,77 до 9,33 мм³/Н/м по мере увеличения содержания серебра с 0,4 до 4,0%, а при проведении испытаний в физиологическом растворе оставалась неизменной.
6. В результате электрохимических испытаний установлено, что покрытия TiCaPCON обладают высокой коррозионной стойкостью за счет образования на его поверхности плотной пассивной пленки. Введение серебра в количестве 0,4-4% не ухудшало электрохимические характеристики покрытий.
7. Измерение краевого угла смачивания показало, что покрытия TiCaPCON-Ag непосредственно после напыления являются гидрофильными (краевой угол смачивания 38-61°) и сохраняют эти характеристики в течении 3 часов выдержки на воздухе.
8. Эксперименты *in vitro* в растворе, имитирующем внутреннюю среду организма, показали, что поверхность покрытий TiCaPCON-Ag является биоактивной и способствует образованию и росту сплошного слоя апатита на поверхности в течение 28 дней.
9. Показано, что процесс выхода ионов серебра в биологическую среду зависит от его концентрации в покрытии, наличия или отсутствия наночастиц серебра на поверхности и шероховатости подложки.
10. Разработаны гибридные покрытия Ti/TiCaPCON/Аугментин с ячеистой структурой поверхности, обладающие антибактериальной активностью и биоактивностью. Установлен критерий (целевая функция), описывающая форму и стабильность треков при селективном лазерном спекании (СЛС). Определенные зависимости целевой функции от скоростей сканирования позволили определить оптимальные параметры процесса СЛС, при которых на поверхности Ti имплантата формируется ячеистая структура с размером ячеек 0,83-5,11 мм³, обеспечивающая загрузку дозы лекарственного препарата (Аугментина) необходимой для обеспечения антибактериальных характеристик.
11. Получено ноу-хау на «Процесс получения металлокерамических материалов с контролируемой топографией, открытой пористостью и составом поверхности». Авторы: Д.В.Штанский, Е.А.Левашов, А.Н.Шевейко, А.Е.Кудряшов, И.В.Батенина. №11-164-2012 ОИС от 16.04.2012
12. Получен патент РФ на изобретение Д.В. Штанский, Е.А. Левашов, И.В. Батенина, Ф.В. Кирюханцев-Корнеев, А.Н. Шевейко, Многокомпонентное биоактивное

нанокomпозиционное покрытие с антибактериальным эффектом, Патент РФ №2524654 от 21 июня 2013 г.

13. Биологические испытания титановых имплантатов с покрытием TiCaPCON-Ag, проведенные в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», показали их высокие бактерицидные характеристики. Выявлено, что в отношении бактерий кишечной палочки (*E.coli*) антибактериальная активность покрытий TiCaPCON-Ag достигает 100% через 24 часа инкубации. Покрытия TiCaPCON/Аугментин обладали сильной бактериальной активностью против золотистого стафилокока (*S. Aureus*), эпидермального стафилокока (*S.epidermis*) и клебсиеллы пневмонии *K.pneum.ozanae*.
14. Биологические испытания титановых имплантатов с покрытием TiCaPCON-Ag, проведенные в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», показали, что покрытия обладают высоким уровнем биосовместимости и биоактивности. Показано, что поверхность покрытий TiCaPCON-Ag, полученных методом магнетронного распыления мишени $TiC-Ca_3(PO_4)_2$ с последующей ионной имплантации Ag, является адгезивной для клеток линии MC3T3-E1. В клетках, культивируемых на поверхности покрытий TiCaPCON-Ag наблюдался хорошо организованный актиновый цитоскелет. Актиновые пучки были ассоциированы с многочисленными фокальными адгезиями. Показано, что покрытия способны поддерживать высокий уровень пролиферации, что свидетельствует о его биосовместимости. Исследование биоактивности с помощью раннего маркера дифференцировки - щелочной фосфатазы, показало, что покрытие стимулируют остеогенную дифференцировку, что указывает на его биоактивность. При исследовании биоактивности образцов TiCaPCON/Аугментин наблюдался высокий уровень активности щелочной фосфатазы, свидетельствующий о том, что они способны поддерживать высокий уровень остеокондуктивных свойств.

Основные результаты диссертационной работы представлены в публикациях:

1. Штанский Д.В., Левашов Е.А., Батенина И.В. Глава 12 «Многокомпонентные биоактивные наноструктурированные покрытия». «Наноматериалы: свойства и перспективные приложения». – Издательство: "Научный мир", 2014, – С. 355-383;
2. Shtansky D.V., Levashov E.A., Sukhorukova I.V. Chapter 8. Multifunctional bioactive nanostructured films. Hydroxyapatite (HAP) for biomedical applications, Ed.: M.R. Mucalo. – Woodhead Publishing, 2015. – P. 159-188;

3. Shtansky D.V., Batenina I.V., Yadroitcev I.A., Ryashin N.S., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Kudryashov A.E., Sheveyko A.N., Zhitnyak I.Y., Gloushankova N.A., Smurov I.Y., Levashov E.A. A new combined approach to metal-ceramic implants with controllable surface topography, chemistry, blind porosity, and wettability // *Surface and Coatings Technology*. – 2012. – Vol. 208. – P. 14-23;
4. Shtansky D.V., Batenina I.V., Yadroitcev I.A., Ryashin N.S., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Kudryashov A.E., Sheveyko A.N., Gloushankova N.A., Smurov I.Y., Levashov E.A. Fabrication of the functionally graded metal-ceramic materials with controlled surface topography, chemistry, and wettability for bone substitution // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2012. – Vol. 6. – Issue Supplement S1. – P. 236;
5. Shtansky D.V., Levashov E.A., Batenina I.V., Gloushankova N.A., Anisimova N.Y., Kiselevsky M.V., Reshetov I.V. Recent progress in the field of multicomponent bioactive nanostructured films // *RCS Advances*. – 2013. – Vol.3. – Issue 28. – P.11107-11115;
6. Shtansky D.V., Batenina I.V., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Sheveyko A.N., Kuptsov K.A., Anisimova N.Y., Zhitnyak I., Gloushankova N.A. Ag- and Cu-doped multifunctional bioactive nanostructured TiCaPCON films // *Applied Surface Science*. – 2013. – Vol. 285P. – P. 331-343;
7. Shtansky D.V., Levashov E.A., Batenina I.V., Gloushankova N.A., Anisimova N.Y., Kiselewski M.V., Reshetov I.V. Recent Progress in the Field of Multicomponent Biocompatible Nanostructured Films // *Key Engineering Materials*. – 2014. – Vol. 587. – P. 263-268;
8. Sukhorukova I.V., Sheveyko A.N., Kiryukhantsev-Korneev Ph.V., Anisimova N.Yu., Gloushankova N.A., Zhitnyak I.V., Benesova J., Amler E., Shtansky D.V. Two approaches to form antibacterial surface: doping with bactericidal element vs drug loading // *Applied Surface Science*. – 2015. – Vol. 330. – P. 339-350;
9. Шевейко А.Н., Сухорукова И.В., Кирюханцев-Корнеев Ф.В., Штанский Д. В. Сравнительные исследования структуры и химических свойств нанокomпозиционных покрытий TiCaPCON-Ag // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. – 2015. – Т. 51. – №3. – С. 416-426;
10. Sukhorukova I.V., Sheveyko A.N., Zhitnyak I.Y., Gloushankova N.A., Denisenko E.A., Filipovich S. Yu., Ignatov S.G., Shtansky D.V. Towards bioactive yet antibacterial surfaces // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2015. – Vol. 135. – P. 158-165;
11. Сухорукова И.В., Шевейко А.Н., Штанский Д.В. Влияние состава и шероховатости поверхности покрытий TiCaPCON-Ag на кинетику выхода Ag в физиологический раствор // *Известия вузов. Порошковая металлургия и функциональные покрытия*. – 2015. - №3. – С.53-61;

12. Sukhorukova I.V., Sheveyko A.N., Kiryukhantsev-Korneev Ph.V., Shtansky D.V. Ag ion release kinetics depending on surface chemistry and roughness // *Advanced Biomaterials and Devices in Medicine*. – 2015. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 37-43;
13. Штанский Д.В., Батенина И.В., Ядройцев И.А., Ряшин Н.С., Кудряшов А.Е., Шевейко А.Н., Погожев Ю.С., Смулов И.Ю., Левашов Е.А. Металлические и металлокерамические биосовместимые покрытия с контролируемой топографией, открытой пористостью и составом поверхности // IX конференция "Нанотехнологии в онкологии", ФГУ «Московский Научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», Москва 17 декабря 2011 года;
14. Батенина И.В., Кирюханцев-Корнеев Ф.В., Шевейко А.Н., Левашов Е.А., Глушанкова Н.А., Штанский Д.В. Гибридные металлокерамические покрытия для улучшения химической и механической остеоинтеграции // X конференция "Нанотехнологии в онкологии", ФГУ «Московский Научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», Москва 15 декабря 2012 года;
15. Ryashin N., Batenina I., Shtansky D., Kiryukhantsev-Korneev F., Sova A., Smurov I. Spraying of roughness controlled titanium coatings for implants-containers // IX Международная конференция по неравновесным процессам в соплах и струях. 25-31 мая 2012 года, Алушта, Украина, Сборник трудов, с. 529-530;
16. Shtansky D.V., Batenina I.V., Yadroitsev I.A., Ryashin N.S., Kiryukhantsev-Korneev F.V., A.E. Kudryashov, A.N. Sheveiko, N.A. Gloushankova, I.Yu.Smurov, E.A. Levashov, Fabrication of the functionally graded metal-ceramic materials with controlled surface topography, chemistry, and wettability for bone substitution // 3rd TERMIS World Congress 2012 "Tissue Engineering and Regenerative Medicine", Vienna, Austria, September 5-8, 2012, Book of abstracts, P. 236;
17. Ryashin N., Batenina I., Shtansky D., Kiryukhantsev-Korneev F., Sova A., Smurov I. Cold spray of roughness controlled titanium coatings for bio-medical applications // 26th International Conference on Surface Modification Technologies, Ecully, France, 20-22 June 2012, Book of abstracts, P. 73 – 81;
18. Shtansky D.V., Levashov E.A., Smurov I.Yu., Yadroitsev I., Ryashin N., Batenina I.V., Gloushankova N.A., Grigoryan A.S., Kyudryashov A.E., Sheveiko A.N. Surface chemistry vs surface topography. What is important for metallic and polymer implants? // *Plasma Surface Engineering*, September 10-14, 2012, Garmich Partenkirchen, Germany, Book of abstract;
19. Батенина И.В., Кирюханцев-Корнеев Ф.В., Шевейко А.Н., Левашов Е.А., Анисимова Н.Ю., Глушанкова Н.А., Штанский Д.В. Многокомпонентные биоактивные покрытия TiCaPCON-(Ag,Cu) с антибактериальным эффектом // V-ая Всероссийская конференция по наноматериалам, Звенигород, 23-27 сентября 2013, Сборник материалов, С. 430-431;

20. Shtansky D.V., Levashov E.A., Batenina I.V., Gloushankova N.A., Anisimova N.Y., Kiselevsky M.V., Reshetov I.V. Recent progress in the field of multicomponent biocompatible nanostructured films // Bioceramics 25, November 07-10, 2013, Bucharest, Romania. Book of abstract;
21. Batenina I.V., Kiryukhantsev-Korneev F.V., Sheveyko A.N., Anisimova N.Y., Gloushankova N.A., Benesova J., Amler E., Shtansky D.V. Ag- and Cu-doped multifunctional bioactive nanostructured TiCaPCON films // Cost Namabio Workshop, 29-30 August 2013, Patras, Greece, Book of abstract;
22. Батенина И.В., Штанский Д.В., Анисимова Н.Ю., Глушанкова Н.А., Кирюханцев-Корнеев Ф.В., Шевейко А.Н., Левашов Е.А. Модификация поверхности костного имплантата путем нанесения покрытия TiCaPCON-(Ag,Cu) с биоактивными и антибактериальными свойствами // Конференция «Биоматериалы в медицине», Институт металлургии и материаловедения им. А.А.Байкова Российской Академии наук, декабрь 2013, Москва, Россия, Сборник тезисов;
23. Батенина И.В., Анисимова Н.Ю., Глушанкова Н.А., Штанский Д.В., Сравнение различных подходов к получению биоактивных поверхностей с антибактериальным эффектом // Конференция «Функционально-градиентные и высокочистые материалы», Октябрь 6-10, 2014, г. Суздаль, Сборник тезисов.
24. Batenina I.V., Shtansky D.V., Kiryukhantsev-Korneev Ph.V., Sheveyko A.N., Anisimova N.Yu., Gloushankova N.A. A comparison of two approaches to the formation of antibacterial surfaces: doping with bactericidal element vs drug loading // 26th Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 31 August – 3 September 2014, Liverpool, UK, Book of abstract;
25. Batenina I.V., Sheveyko A.N., Anisimova N.Yu., Gloushankova N.A., Shtansky D.V. Towards bioactive yet antibacterial surfaces // ECNF 3 & Al-Nanofunc final conference, 7-11 July 2014, Seville, Spain, Book of abstracts. P. 174;
26. Shtansky D.V., Matveev A.T., Kovalskii A.M., Batenina I.V., Faerstein K.L., Steinman A.E., Tang D.M., Bando Y., Yamaguchi M., Golberg D.V. BN nanotubes and nanosheets and their utilization for structural and medical applications // ICMCTF 2014, San Diego, USA, April 28 – May 02, 2014, Book of Abstracts, P. 76;
27. Shtansky D.V., Levashov E.A., Batenina I.V., Gloushankova N.A., Anisimova N.Y., Kiselevsky M.V., Reshetov I.V. Recent progress in the field of multicomponent bioactive nanostructured films, CIMTEC 2014, Montecatini, Italy, June 8-13, 2014. Book of abstract;
28. Shtansky D.V., Levashov E.A., Batenina I.V., Sheveiko A.N. Advanced Methods of Biofunctionalization of Metallic, Polymer and Deimmunized Donor's Bone Biomaterials // 13th International Symposium on Multiscale, Multifunctional and Functionally Graded Materials, October 19-22, 2014, Taua Resort, SP, Brazil. Book of abstract;

29. Сухорукова И.В., Штанский Д.В., Левашов Е.А., Шевейко А.Н., Замулаева Е.И., Логинов П.А., Потанин А.Ю., Свиридова Т.А., Скрылева Е.А., Глушанкова Н.А., Игнатов С.Г. Создание имплантируемых биоконструкций из титановых сплавов с развитым рельефом поверхности и биоактивным покрытием с антибактериальным эффектом // 6^{ая} Международная конференция «Кристаллофизика и деформационное поведение перспективных материалов» " 26-28 мая 2015 г., НИТУ «МИСиС», Москва. Сборник тезисов;
30. Sukhorukova I.V., Sheveyko A.N., Kiryukhantsev-Korneev P.V., Gloushankova N.A., Ignatov S.G., Shtansky D.V. Antibacterial jet bioactive surfaces // European Conference on Biomaterials, August 30 – September 3, 2015, Krakov, Poland. Book of abstract, P.87;
31. Штанский Д.В., Левашов Е.А., Шевейко А.Н., Кудряшов А.Е., Батенина И.В. Процесс получения металлокерамических материалов с контролируемыми топографией, открытой пористостью и составом поверхности //Зарегистрировано в Депозитарии ноу-хау Отдела ОИС №11-164-2012 от 16.04.2012;
32. Штанский Д.В., Левашов Е.А., Батенина И.В., Кирюханцев-Корнеев Ф.В., Шевейко А.Н. Многокомпонентное биоактивное наноконпозиционное покрытие с антибактериальным эффектом, Патент РФ №2524654 от 21.06.2013.