Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Химический факультет
Кафедра аналитической химии

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
канд. хим. наук, доцент
_____ В. В. Шелковников
«_15_»_____06_____2016 г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Антимикробные кальцийфосфатные покрытия на имплантаты для ортопедии

специальность 04.05.01 – Фундаментальная и прикладная химия

Мархель Екатерина Сергеевна

Зав. каф. аналитической химии
профессор, д.х.н.
_____А.И.Мамаев
«_9_»_____06_____2016 г.
Руководитель ВКР
профессор, д.т.н.
_____В.А. Мамаева
Автор работы
студент группы №___08112__
_____Е.С. Мархель

Томск – 2016

Томский государственный университет

Химический факультет

Кафедра аналитической химии

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель ООП, к.х.н..доцент

уч.степень, звание

В.В.Шелковников

подпись инициалы, фамилия

«15» 01 2016 г.

ЗАДАНИЕ НА ДИПЛОМНУЮ РАБОТУ

студенту Мархель Екатерине Сергеевне 08112 группа

фамилия, имя, отчество

1. **Тема дипломной работы** Антимикробные кальцийфосфатные покрытия на имплантаты для ортопедии

2. **Цели и задачи исследования**

Цель: методом импульсного микроплазменного оксидирования нанести антимикробные кальцийфосфатные покрытия на имплантаты для ортопедии

Задачи: провести оптимизацию состава электролита и импульсных микроплазменных режимов для нанесения антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии

3. **Объекты, методы исследования и оценка достоверности результатов:** объекты исследования – титановые образцы и титановые ортопедические имплантаты

методы исследования – оценка кинетики и механизма процесса формирования покрытий на титановые образцы и имплантаты с помощью высоковольтных циклических вольтамперных зависимостей. Определение толщины, морфологии поверхности и биосовместимости антимикробных кальцийфосфатных покрытий.

4. **Перечень основных этапов работы (сроки выполнения), ожидаемые результаты**

1. Литературный обзор (1.03.16-15.05.16 г.) 2. Экспериментальная часть включает в себя формирование антимикробных кальцийфосфатных покрытий на титановых образцах, оптимизация состава электроилта и режимов микроплазменных процессов (15.02.16-1.05.16г.). 3. Представление результатов исследования в виде таблиц и графиков циклических вольтамперных характеристик, морфологию покрытий в виде фотографий, результаты свойств покрытий в виде таблиц. Ожидаемые результаты: антимикробное кальцийфосфатное покрытие для ортопедических имплантатов с заданными характеристиками.

5. **Предприятие, организация, по заданию которого выполняется работа** НПК «Сител» - резидент особой экономической зоны г.Томска

Зав. кафедрой АХ д.х.н., профессор А.И. Мамаев

подпись инициалы, фамилия

Руководитель выпускной работы,
Д.т.н., профессор кафедры АХ В.А. Мамаева

должность, место работы подпись инициалы, фамилия

Задание принял к исполнению «____»_____2016 _____ Е.С. Мархель

РЕФЕРАТ

Одним из важнейших результатов деятельности современной медицины и плодотворного совместного труда ученых, инженеров и врачей разных специальностей, стала возможность длительного пребывания в организме человека различных имплантационных материалов и конструкций из них. Несмотря на существующие достижения, в настоящее время существует проблема создания эффективного антимикробного покрытия для ортопедических и стоматологических имплантатов, которые не будут вызывать воспалений на ранних и поздних сроках.

Настоящая работа посвящена созданию антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии. Проведены исследования процессов формирования наноструктурных кальцийфосфатных покрытий на сплавах титана, магния и циркония с помощью циклических высоковольтных вольтамперных зависимостей в электролитах содержащих нерастворимые соли кальция в виде нанодисперсного гидроксиапатита или карбоксигидроксиапатита, а также растворимые соли кальция.

Исследовано влияние режимов микроплазменного процесса: задающего напряжения, длительности импульса и времени микроплазменной обработки на вольтамперные характеристики процессов формирования и качество покрытий, проведен выбор оптимальных условий.

Показана возможность нанесения кальцийфосфатных покрытий на образцы реальных титановых имплантатов.

Дипломная работа включает 78 страниц печатного текста, 25 таблиц, 62 рисунков. Список литературы 34 источника.

СОДЕРЖАНИЕ

Список используемых сокращений 7
ВВЕДЕНИЕ 8
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ 13
Глава 1. Формирование антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии 13
1.1 Металлы и сплавы, используемые для ортопедических имплантатов. Свойства титана и магния 13
1.2 Биоактивные кальцийфосфатные материалы и покрытия 14
Глава 2. Сущность и теоретические основы метода нанесения антимикробного кальцийфосфатного покрытия 16
2.1 Микроплазменное оксидирование и другие возможные методы нанесения антимикробного кальцийфосфатного покрытия 16
2.2 Функциональные свойства покрытий, формируемых при микроплазменном оксидировании 17
2.3 Нанесение покрытия на поверхность металлов в условиях микроплазменного разряда 18
2.4 Влияние состава электролита 19
2.5 Электрохимическое формирование оксидных пленок, пористость, шероховатость, адгезия 19
2.6 Исследование электрических параметров и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования кальцийфосфатных покрытий на различных сплавах 21
2.7. Придание поверхности титановых имплантатов биосовместимых и антимикробных свойств 21
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 26
3.1 Техника безопасности 26
3.2 Материалы, аппаратура, реактивы 27
Глава 4. Исследование электрических параметров импульсных микроплазменных процессов и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биоактивных кальцийфосатных покрытий на титане, магнии, цирконии и их сплавах в электролитах различного состава 29
4.1 Исследование электрических параметров импульсных микроплазменных процессов и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биоактивных

кальцийфосатных покрытий на титане, магнии, цирконии в бикарбонатном электролите с ГА 29
4.1.1 Влияние амплитуды импульса поляризующего напряжения на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в бикарбонатном элеткролите 29
4.1.2 Влияние длительности импульса напряжения на форму вольтамперных характеристик микроплазменного процесса формирования кальций фосфатных покрытий на титане, магнии, цирконии и их сплавах 32
4.1.3 Влияние времени микроплазменной обработки на вольтамперные зависимости и свойства биокерамических покрытий на титане, магнии, цирконии и их сплавах 37
4.2 Исследование электрических параметров импульсных микроплазменных процессов и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биоактивных кальцийфосатных покрытий на титане и магнии в дигидрофосфатном электролите с ГА 41
4.2.1 Влияние амплитуды импульса поляризующего напряжения на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане и магнии в дигидрофосфатном электролите с ГА 41
4.2.2 Влияние длительности импульса на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане и магнии в дигидрофосфатном электролите с ГА 42
4.2.3 Влияние времени микроплазменной обработки на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане и магнии в дигидрофосфатном электролите с ГА 46
4.3. Исследование электрических параметров импульсных микроплазменных процессов и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биоактивных кальцийфосатных покрытий на титане, магнии, цирконии в метасиликатном электролите с карбоксигидроксиапатитом 48
4.3.1 Влияние амплитуды импульса поляризующего напряжения на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в метасиликатном элеткролите 48
4.3.2 Влияние амплитуды импульса поляризующего напряжения на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в метасиликатном элеткролите 53
4.3.3 Влияние времени микроплазменной обработки на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в метасиликатном элеткролите 56

4.4. Исследование электрических параметров импульсных микроплазменных процессов и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биоактивных кальцийфосатных покрытий на титане, магнии, цирконии в гидрофосфатном электролите с растворимыми солями кальция 60
4.4.1 Влияние амплитуды импульса поляризующего напряжения на вольтамперные зависимости процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в бикарбонатном элеткролите 60
Глава 5. Исследование процесса получения антимикробных покрытий путем введения антимикробных материалов в поры покрытия 65
5.1. Введение антимикробных металлических добавок (серебро, медь, цинк) в кальцийфосфатное покрытие 65
5.2. Исследование образцов покрытий с введенными в поры металлами с помощью растрового электронного микроскопа 66
5.3 Нанесение антимикробного кальцийфосфатного покрытия на реальные медицинские объекты 69
Обсуждение результатов 73
Выводы 75
Список используемой литературы 76

Список используемых сокращений

1. ПИС - перипротезной инфекции суставов;
2. ПРИ - постоперативных раневых инфекций;
3. ГА – гидроксиапатит;
4. МПО – микроплазменное оксидирование;
5. КСИ - компьютерная система измерения.

Введение

Достижения современной медицины невозможны без плодотворного совместного труда ученых, инженеров и врачей разных специальностей. Одним из важнейших результатов такой деятельности стала возможность длительного пребывания в организме человека различных имплантационных материалов и конструкций из них. Это всевозможные стержни и пластины для соединения поврежденных костных структур, искусственные суставы- эндопротезы, дентальные имплантаты и многое другое. [1]. Первые попытки использования металлов для создания имплантатов были проведены в конце XIX в. Основные исследования, организации промышленного изобретения и массового медицинского использования металлических имплантатов были проведены в период 20-50-х годов XX в. В конце 30-х годов XXв. начали применять имплантаты из тантала, так как он обладает высокой коррозионной стойкостью и биосовместимостью, но низкие механические свойства частично исключили использование тантала в ортопедии и ограничили его применение в нейрохирургии, офтальмологии, кардиологии [1]. Только с 60-х годов XXв. в производстве имплантатов стали применять титановые сплавы [2]

Несмотря на существующие достижения, в настоящее время существует проблема создания эффективного антимикробного покрытия для ортопедических и стоматологических имплантатов, так как для этого необходимы знания различных наук: анатомия и физиология человека, биохимия, а также основа, обработка и конструирование материала покрытия обладающего антимикробными свойствами, что является сложной задачей.

Высокая статистическая частота операционных неудач при вживлении костных имплантатов во многом определяется травмированием биоткани и аллергическими реакциями организма на чужеродное тело в послеоперационный период. Указанные явления приводят к раздражению, воспалению и нагноению прилегающей костной ткани, а также последующему отторжению имплантата. [3]. Любое введение биоматериала сопровождается в той или иной степени повреждением целостности ткани, гибелью клеток и кровоизлиянием. Кроме того, воспаление может развиться и в более поздние сроки, например, под пластинами или вокруг стержней из-за развития вторичной ишемии (Уменьшение кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие ослабления или прекращения притока артериальной крови) и некроза (патологический процесс, выражающийся в местной гибели ткани в живом организме в результате какого-либо экзо- или эндогенного её повреждения) тканей.[3]

Актуальной задачей ортопедов является создание антимикробного кальцийфосфатного покрытия, которое способствовало бы процессам остеосинтеза и при этом не давало бы воспалительных процессов. В настоящее время остро стоит проблема перипротезной инфекции суставов (ПИС) со всеми своими катастрофическими последствиями, которая по-прежнему является серьезным вызовом для ортопедов. Решение этой проблемы сложная задача, так как воспалительные процессы часто возникают и после 3-5 лет после операции. Практикующие хирурги-ортопеды приложили большие усилия для воплощения в жизнь стратегий, направленных на минимизацию постоперативных раневых инфекций (ПРИ). В августе 2013 г делегаты, представлявшие различные специальные направления, в том числе ортопедическую хирургию, инфектологию, патологию двигательного аппарата, микробиологию, анестезиологию, дерматологию, ядерную медицину, ревматологию, костно-мышечную радиологию, ветеринарную хирургию и фармацевтику, а также большое число ученых, интересующихся темой ортопедических инфекций, приехали в Филадельфию для того чтобы принять участие в Международной консенсусной встрече по перипротезной инфекции, цель которой заключалась в разработке консенсуса относительно современных методов лечения ПРИ/ПИС. В поиске консенсуса участвовали по возможности все заинтересованные стороны, участники этого процесса - 400 делегатов из 52 стран и свыше 100 различных организаций, могли работать во многих форумах, при этом был подготовлен всеобъемлющий обзор специальной литературы. Среди рассмотренных тем, были такие, как: сокращение сопутствующих заболеваний в сочетании с ростом ПРИ/ПИС и информации об этом, периоперационное препарирование кожи, периоперационные антибиотики, окружающая обстановка при операции, менеджмент крови, выбор имплантата, диагностика ПИС, менеджмент ран, спейсер, промывание и удаление пораженных тканей, лечение антибиотиками и время реимплантации, сравнение одномоментной и двухмоментной ревизии, менеджмент микогенных или атипичных ПИС, оральная терапия антибиотиками и предотвращение поздней ПИС. Каждое консенсусное высказывание было проверено самым тщательным образом, особенно со стороны коллег, специализирующихся в соответствующей области, для того, чтобы реализация предложенных практических методов действительно привела к улучшению медицинского обслуживания пациента. В результате консенсусной встречи был выработано Руководство по наилучшей практике, организаторы уверены в том, что оно на протяжении многих лет будет служить на пользу многим нашим пациентам. Однако следует отметить то, что информация, собранная в данном документе, является лишь рекомендацией для тех лечащих врачей, чьи пациенты страдают инфекциями костно-мышечной системы.

Создание антимикробного покрытия с высокой степенью адгезии и биосовместимостью, надеемся, позволит уменьшить риск возникновения воспалительных процессов в начальный послеоперационный период, а возможно предотвратит воспалительный процесс в более поздние сроки.

Количество операций по эндопротезированию суставов в России растет с каждым годом, а с 2014 года этот вид стал оплачиваться из средств ОМС, тем самым, став более доступным для населения. Томская компания «Синтел» - резидент особой экономической зоны г. Томска, намерена выпускать эндопротезы тазобедренного и коленного суставов и изделия для остеосинтеза (фиксаторы) из титановых сплавов с модифицированным антимикробным покрытием, которые могут стать альтернативой дорогим импортным имплантатам, которые сегодня в Россию поставляют в основном зарубежные производители.

Универсальные фиксаторы найдут свое применение при оперативном лечении околосуставных переломов длинных трубчатых костей: запатентованный костный фиксатор из прочного металла ввинчивается в оба фрагмента сломанной кости и соединяет их. Эндопротезы тазобедренного и коленного сустава будут изготавливаться промышленным способом или индивидуально для каждого пациента по рентгеновским снимкам. «Сначала изготавливается металлическая основа, а затем на поверхность наносится покрытие с антибактериальными свойствами — оно способствует хорошей выживаемости (стабильности) эндопротеза в организме и снижению риска развития воспалительных процессов в отдаленные периоды после операции. Модифицированная поверхность с антибактериальными свойствами — это отличительная особенность изделий ООО «Синтел». Потребителями эндопротезов станут пациенты с переломами шейки бедра, артрозами, хроническими заболеваниями суставов. Имплантаты томского предприятия будут поступать в отделения травматологии и ортопедии лечебных учреждений, фиксаторы — еще и в больницы скорой помощи. «Синтел» также будет производить инструменты, необходимые для установки эндопротезов, и в дальнейшем планирует расширить линейку продукции за счет производства имплантатов для замещения крупных костных дефектов при онкологических заболеваниях.

Цель данной дипломной работы заключается в разработке антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии методом импульсного микроплазменного оксидирования.

Задачей данной работы является оптимизации состава электролита и режимов импульсных микроплазменных процессов формирования наноструктурных антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии.

Для достижения цели и решения этой задачи необходимо провести:

1. анализ литературных данных по материалам и медицинским лекарственным препаратам, обладающим антимикробными свойствами, и из их многообразия выбрать то, что мы сможем использовать для придания покрытиям антимикробных свойств,
2. исследования по оптимизации состава электролита и режимов микроплазменного процесса формирования кальций фосфатного покрытия на сплавах титана, магния и циркония, используемых для имплантатов во всем мире на основе оборудования и опыта работы инновационного предприятия ООО «Сибспарк» - резидента особой экономической зоны г. Томска,
3. реализацию способа введения антимикробных материалов в поры кальцийфосфатного покрытия.
4. нанести антимикробные кальцийфосфатные покрытия на образцы реальных имплантатов.

Для решения поставленной задачи в данной работе выполнено следующее:

1. Проведен анализ литературных данных глубиной 10 лет по материалам, обладающим антимикробными свойствами, эти данные сведены в таблицу 1, приведены их концентрации не опасные для организма.
2. Проведены исследования процессов формирования наноструктурных кальцийфосфатных покрытий на сплавах титана, магния и циркония с помощью циклических высоковольтных вольтамперных зависимостей в электролитах содержащих нерастворимые соли кальция в виде нанодисперсного гидроксиапатита или карбоксигидроксиапатита, а также растворимые соли кальция.
3. Исследовано влияние режимов микроплазменного процесса: задающего напряжения, длительности импульса и времени микроплазменной обработки на вольтамперные характеристики процессов формирования и качество покрытий, проведен выбор оптимальных условий.
4. Для введения антимикробных добавок во всех изученных электролитах при оптимальных режимах нанесены наноструктурные кальцийфосфатные покрытия на образцы из титана, в поры которых введены антимикробные добавки в виде солей меди, цинка, серебра и медицинского препарата.

5. Проведен элементный анализ образцов на наличие антимикробных добавок.

6. Показана возможность нанесения кальцийфосфатных покрытий на образцы реальных титановых имплантатов.

Актуальность работы не вызывает сомнения, так как работа посвящена разработке антимикробных кальцийфосфатных покрытий для ортопедических имплантатов, которые при короткосрочном и/или долгосрочном пребывании в организме человека не вызывали бы воспалительных процессов.

Научная новизна работы состоит в исследовании физико-химии процессов формирования кальцийфосфатных покрытий с помощью высоковольтных циклических вольтамперных зависимостей на высокотехнологичном исследовательском и измерительном оборудовании, разработанном в ООО «Сибспарк», конструировании этих покрытий и во введении в поры покрытий материалов, придающих покрытиям антимикробные свойства.

Практическая значимость работы состоит в разработке антимикробных кальцийфосфатных покрытий для реальных ортопедических имплантатов, выпускаемых ООО «Синтел» для решения социальной задачи по импортозамещению необходимых имплантатов и уменьшению их стоимости для населения России. В настоящее время такие имплантаты закупают в Италии или Германии. То есть стоит задача импортозамещения.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Формирование антимикробных кальцийфосфатных покрытий на имплантаты для ортопедии

1.1 Металлы и сплавы, используемые для ортопедических имплантатов. Свойства титана и магния.

При разработке нового материала для имплантации производитель более всего озабочен физическими свойствами имплантата. Способность противостоять различным механическим силам определяется прочностью и твердостью. Эластичность имплантата обусловливает его способность выдерживать долговременную нагрузку с сохранением формы. Поверхностные характеристики имплантата определяют его устойчивость к разрушению. Чем меньше поверхностных дефектов, тем больше устойчивость к механическому разрушению.[3] Его долговечность также связана со способностью противостоять биохимическим взаимодействиям и коррозии под воздействием тканевых жидкостей. Таким образом, по своим физическим свойствам, имплантат не должен разрушаться и требовать какого-либо внимания на протяжении жизни пациента. Соответствие имплантата этим критериям не может быть установлено in vitro. Клиническая эффективность может быть определена только путем обширных исследований на животных и долговременных клинических испытаний. [3]

Хромокобальтовые сплавы были внедрены в медицинскую практику в 1933 г. под названием «Виталлиум». Сплавы хрома и кобальта получили применение и приобрели широкую популярность, которую не утратили и в настоящее время. Широкое применение этих сплавов обусловлено низкой плотностью, высоким модулем упругости, хорошей текучестью в жидком состоянии, высокой стойкостью к окислению и коррозии. Тем не менее, кобальтохромовый сплав, точнее его компоненты, могут вызывать у некоторых людей токсические или аллергические реакции. Требование спецификации к составу сплава хрома и кобальта предписывает: сплав должен содержать не менее 85% по массе хрома, кобальта и никеля. [4]

Алюминиевые сплавы (Алюминиевая бронза) состоит из 90% меди и 10% алюминия. Алюминиевая бронза хорошо поддается волочению, из нее можно изготовить тонкую проволоку. В химическом отношении является неустойчивым сплавом, в азотной кислоте растворяется, в слабых растворах соляной и серной кислот окисляется. Окисная пленка способна растворяться и попадает в организм, что нежелательно. [4]

Титан - пластичный металл; поддается механической обработке: резанию, сверлению, фрезерованию, шлифованию. Титан - стоек в растворах кислот и щелочей, титан и его сплавы обладают высокой усталостной прочностью при различных нагрузках, что очень важно при изготовлении внутрикостных фиксаторов, которые постоянно подвергаются разным нагрузкам. Также титан является немагнитным материалом с низкой электропроводностью, что особенно важно, так как благодаря этому свойству можно применять физиотерапию для лечения больных, в организме которых находятся титановые конструкции. Все это делает титан весьма перспективным для широкого применения в медицине. [5].

Магний – мягкий, хрупкий металл; важнейший внутриклеточный элемент. Магний входит в состав многих ферментативных систем, задействованных в обменных процессах, является активатором для множества ферментативных реакций.[6,7] Магний и продукты его коррозии имеют хорошую биосовместимость. Многие исследования показывают положительное воздействие продуктов биодеградации магния на остеогенез, но механизм их действия пока не ясен. [8,9]. Магниевые сплавы легкие, но благодаря прочностным характеристикам являются пригодными для изготовления различных типов имплантатов; магниевые сплавы эластичны, ведь кость, как и ткань, подвергается каждодневным нагрузкам, и этот процесс может привести к перелому имплантата.[7] Несмотря на достоинства магния, существуют проблемы, затрудняющие широкое использование металлического магния и его сплавов в остеосинтезе. Это касается недостаточности физико-механических свойств металла, сложности контроля скорости биокоррозии. [8].

После ряда многолетних исследований выявлено, что титан – это инертный металл по отношению к биологической среде. Различные имплантаты из титановых сплавов хорошо переносятся организмом человека, достаточно быстро обрастают костной и мышечной тканью. Титан практически не корродирует в агрессивных средах человеческого тела, структура тканей, окружающих различные титановые конструкции, не подвергается изменениям в течение большого отрезка времени. Следует отметить, что технически чистый титан содержит намного меньше примесей, чем другие сплавы, используемые в медицинских целях. [10].

1.2. Биоактивные кальцийфосфатные материалы и покрытия

В имплантационной хирургии применяются различные типы современных материалов, как биоинертные, так и биоактивные. В настоящее время в качестве оптимальных рассматриваются металлы и сплавы с кальцийфосфатными покрытиями на

поверхности, которые обеспечивают биосовместимость и способность к интеграции имплантата с костной тканью. Костная ткань по составу – это композиционный материал, в основе которого белок коллагена и ультрадисперсного карбонатсодержащего гидроксиапатита с многоуровневой структурной организацией компонентов. [11,12, 13, 14, 15] .

Биоактивность - биоматериалы, предназначенные для связывания их с биологическими системами с целью повышения эффективности лечения, образования или замещения любой ткани, органа при выполнении тех или иных функции организма. [16]

Биосовместимость – желаемая реакция организма на внедренные биоматериалы. Биосовместимым является материал, который обладает способностью вырабатывать соответствующий отзыв хозяина при специфическом его использовании. Это определение сформулировано на совещании рабочей группы, прошедшем в Амстердаме (Williams, 1987). [17]

Гидроксиапатит—минерал $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Является основной минеральной составляющей костей, около 50 % от общей массы кости, и зубов, 98 % в эмали. В травматологии и ортопедии синтетический ГА используется как наполнитель, замещающий части утерянной кости, и как покрытие имплантатов, способствующее нарастанию новой кости [18].

Глава 2. Сущность и теоретические основы метода нанесения антимикробного кальцийфосфатного покрытия

2.1 Микроплазменное оксидирование и другие возможные методы нанесения антимикробного кальцийфосфатного покрытия

Титановые имплантаты способны образовывать оксидный слой. Чтобы достичь необходимой прочности для закрепления титановых имплантатов в биоструктурах, сформированных на поверхности биоинертных металлооксидных покрытий, необходимо обратиться за помощью к процессам оксидирования.

Оксидирование применяется для нанесения оксидных слоев на металлическое изделие в целях защиты от коррозии, электроизоляции и для придания металлическому изделию декоративных свойств[19] .

Известны способы нанесения покрытий на титане и его сплавах такие как:

1. электролитическое осаждение - из сплавов Ni – P и Ni – B осуществляется вследствие химического взаимодействия. В этом случае покрытия формируются по всей поверхности деталей с одинаковой скоростью толщиной до 0,12 мм, тогда как гальванические покрытия, прежде всего, формируются на выступающих местах – кромках, ребрах, гранях [20] .

2. напыление - осуществляется мелкими частицами материала, образующимися при пропускании проволоки или порошка через кислородно-ацетиленовое пламя, с последующим осаждением на холодную основу. Для нагрева можно использовать электродуговую или плазменную металлизацию. Это способствует улучшению адгезии и снижению пористости покрытия [20].

3. горячее погружение в расплав - один из самых старых методов нанесения покрытий. цинк, олово, алюминий - они обеспечивают защиту основного металла от коррозии[20].

4. химико-паровое осаждение - является процессом, при котором устойчивые продукты реакции зарождаются и растут на подложке в среде с протекающими в ней химическими реакциями (диссоциация, восстановление и др.). Благодаря высокой температуре на поверхности образуются очень тонкие слои, например, карбида или нитрида титана. CVD-процесс используется для нанесения покрытий на инструмент и штампы. [20]

5. Вакуумно-дуговое нанесение покрытий (катодно-дуговое осаждение)— это физический метод нанесения покрытий (тонких плёнок) в вакууме, путём конденсации на подложку (изделие, деталь) материала из плазменных потоков, генерируемых на катоде-мишени в катодном пятне

вакуумной дуги сильноточного низковольтного разряда, развивающегося исключительно в парах материала электрода [18]

Недостатком этих способов является то, что от основы к биопокрытию образуется переходный слой, что говорит о слабой прочности сцепления покрытия с металлической основой, недостаточной для продолжительного функционирования имплантатов. [21]

Для имплантатов со сложной геометрической формой наиболее подходящим является метод микроплазменного оксидирования. [19]

Микроплазменное оксидирование (МПО) – сложный процесс получения покрытий на поверхности электропроводящего материала, находящегося в электролите в качестве рабочего электрода, в высоковольтном режиме, обеспечивающем наличие локальных микроразрядов, перемещающихся по поверхности при его анодной поляризации.

В модели [22] процесс образования микроплазменного покрытия сопровождается выбросом металла основы под действием электрического пробоя в раствор на некоторое расстояние. Часть выброшенного металла уносится в раствор, после чего продукты реакции попадают на поверхность растущего покрытия и встраиваются в него. Компоненты электролита попадают в область искрового разряда под действием диффузионных потоков и в результате термохимических реакций встраиваются в покрытие. [19]

2.2 Функциональные свойства покрытий, формируемых при микроплазменном оксидировании.

Для достижения функциональных свойств покрытия необходимо изучить природу и состав электролита, в который вводят необходимые соли, кислоты, щелочи, оксиды, дисперсные частицы, органические соединения и др.

1. Введение индифферентных солей, кислот, щелочей приводит к увеличению электропроводности электролита и одновременно уменьшению падения напряжения в растворе, что важно при экспериментальной реализации способа. В этом случае максимальная поляризация и максимальная напряженность электрического поля находятся на границе раздела электрод-раствор [19]. Введение в электролит муравьиной, щавелевой, борной, лимонной, сульфосалициловой кислот приводит к образованию плотных изоляционных пленок. Введение в электролит фосфатов, боратов приводит к формированию пористых пленок со сквозными порами. Поскольку поры

приводят к нарушению сплошности покрытия, создаются возможности для ведения процесса длительное время и, соответственно, для получения толстых покрытий.

2. Введение в электролит различных соединений приводит к формированию функциональных свойств поверхности, таких как твердость, износостойкость, термостойкость и др.

3. Введение порошков оксидов, карбидов, нитридов и др. в электролит приводит к созданию композиционных покрытий с необходимыми свойствами. [19]

Стоит отметить, что покрытия, наносимые на изделия медицинского назначения – ортопедические и стоматологические имплантаты, не должны быть толстыми, т.к. это приводит к разрушению самого покрытия и отслоению его от изделия, и имплантат с таким покрытием теряет свои функциональные свойства.

2.3 Нанесение покрытия на поверхность металлов в условиях микроплазменного разряда

Нанесение покрытия на поверхность металлов в условиях микроплазменного разряда предполагает разработку технологии, как выбор электролита и режим работы: налагаемое напряжение, плотность тока, температура и т.д.

Электролит классифицируется по составу: щелочные, кислотные, солевые, комбинированные, а также характер режима нанесения покрытия.

Режимы оксидирования разнообразны, и их можно разделить по следующим признакам:

1. по роду тока - постоянный, переменный, наложение токов;
2. по полярности приложенного напряжения – анодный, катодный, анодно-катодный;
3. по изменению электрических параметров – гальваностатический, гальванодинамический, потенциостатический, потенциодинамический, режим постоянной и падающей мощности;
4. по характеру разряда – искровой, микродуговой, дуговой;
5. по степени управления – ручной, полуавтоматический, автоматический.

Выбор состава электролита и режима определяется конкретными требованиями к формируемому покрытию. Так же свойства формируемого покрытия могут зависеть и от материала подложки. [19]

2.4 Влияние состава электролита

Для промышленного применения искрового осаждения важно обратить внимание на используемый состав электролитов, так как основные проблемы связаны с нестабильностью электролитов, которые, как правило, приходится приготавливать на месте. От состава электролита и концентрации его компонентов зависит величина адгезии образующихся оксидных слоев, которая должна быть достаточно высокой для возможного использования покрытых посредством МПО деталей в требуемых целях. [19]

Во-первых, для стабильности электролита необходимы стабильные pH-среда, которая достигается с помощью буферных систем, а во-вторых, анионы, встраивающиеся при искровом осаждении в окисную пленку, окружающую анод. Для получения качественного покрытия необходимы анионы, получаемые из растворимых в электролите неорганических веществ, из которых наиболее технологичными оказались вещества, способные образовывать полимеризующиеся анионы [19].

Если рассматривать влияние кислых и щелочных электролитов на пористость покрытия то: в кислых электролитах покрытия - мелкопористые, причем с увеличением напряжения размер пор и общая пористость возрастают, в щелочных электролитах четкой закономерности зависимости пористости и размера пор от напряжения практически не наблюдается [19].

Немногие электролиты для МПО находят широкое применение в промышленности. Электролит должен обладать следующим рядом требований:

1. высокая скорость нанесения формируемого покрытия;
2. стабильность состава во времени и при пропускании токов большой плотности;
3. экологичность;
4. возможность получения покрытия заданного качества с достаточной толщиной;
5. невысокая стоимость.

Наиболее хорошей группой электролитов являются электролиты на основе фосфатов щелочных металлов. Такие электролиты стабильны по составу, дают хорошую воспроизводимость, покрытия получаются менее шероховатыми, плотными.

2.5 Электрохимическое формирование оксидных пленок, пористость, шероховатость, адгезия

Электрохимическое формирование оксидных пленок с упорядоченным расположением пор малых размеров занимает важное место в материаловедении и создании новых материалов со специальными свойствами. Одним из перспективных методов получения анодно-оксидных пленок с различными физико-химическими и механическими свойствами является метод микроплазменного оксидирования. Анодно-оксидные пленки обладают различной пористостью. В поры покрытия можно вводить различные материалы, придавая покрытию желаемые функциональные свойства. [19].

Пористость оксидных покрытий зависит от режимов их формирования. Электрический ток проходит через границу раздела электрод-раствор и в результате на поверхности металла возникают локальные микроплазменные разряды, что приводит к изменению структуры оксидной пленки, и образуются поры на месте микроплазменных разрядов.

В большой зависимости от состава и природы электролита находятся величина пористости, распределение и форма пор оксидного слоя, при формировании тонкослойного покрытия.

Форма пор меняется в зависимости от длительности анодного импульса тока. Случайный характер пор достигается при малых значениях импульса тока (50-200мкс). При увеличении длительности импульса тока форма пор получается сферической. С увеличением толщины покрытия пористость уменьшается, так как поры зарастают. Для улучшения защитных характеристик покрытия, надо стремиться к уменьшению пористости, так как по сквозным порам коррозионно-активная среда проникает к основному металлу и вызывает его коррозию.[19].

Поверхность имплантационных покрытий обладает неровностями рельефа, что в дальнейшем определяет характер их физико-механического взаимодействия с окружающий имплантат биотканью. Неровный рельеф поверхности формируемого покрытия создает проникновение биоструктурных клеток в микровпадины и образует крепкую взаимную связь имплантата с биотканью. Отсюда следует обратить внимание на формирование высокой степени шероховатости поверхности имплантатов, так как изначальная шероховатость имплантатов значительно повышает адгезию и поверхностную пористость наносимого биопокрытия. Это получается засчет крепкого механического сцепления частиц покрытия с основой и относительного повторения микрорельефа металла слоями покрытия.

Адгезионная прочность биопокрытий так же является одной из важных характеристик костных имплантатов в дальнейшей их эксплуатации. Ведь имплантат с формированным покрытием с необходимыми свойствами подвергается воздействию не

только жидкой среды организма, но и значительной механической долгосрочной нагрузки. Адгезия покрытия должна иметь такое значение, которое способно исключить отслаивание покрытия от имплантата при его функционировании. Долговременные, тщательные медицинские исследования показывают, что для костных имплантатов адгезия покрытия должна быть примерно 28-30 МПа, так как это значение адгезии позволяет придать системе «имплантат-покрытие» высокую физико-механическую взаимосвязь и создать условия для продолжительного функционирования имплантата в окружающих биотканях [19].

2.6. Исследование электрических параметров и циклических вольтамперных характеристик процесса формирования кальцийфосфатных покрытий на различных сплавах

Вольтамперные характеристики в классической низковольтной электрохимии являются источником информации о кинетике электродных процессов и позволяют оценить лимитирующую стадию процесса. [32].

Из работы [33] известно, что исследования циклических вольтамперных характеристик процесса формирования биокерамических покрытий на титане и его сплавах в слабощелочных и щелочных электролитах, содержащих растворимые или дисперсные соединения кальция и фосфора, показали, что одним из важных факторов, влияющим на свойства и качество покрытия, является время микроплазменной обработки. [32].

С увеличением времени микроплазменной обработки до 10-15 минут толщина керамического покрытия увеличивается, так же как и активное сопротивление, при этом активный ток процесса уменьшается.

Циклические вольтамперные характеристики микроплазменного процесса формирования биокерамических покрытий в потенциостатическом режиме исследовались при различных значениях амплитуды напряжения. Чем больше амплитуда поляризующего напряжения, тем больше величина активной и емкостной составляющих суммарного тока, при этом стоит отметить, что эти зависимости носят сложный нелинейный характер. [32].

2.7. Придание поверхности титановых имплантатов биосовместимых и антимикробных свойств

Антимикробные свойства – свойства покрытия, препятствующие росту вредных для человека микроорганизмов.

В качестве биосовместимого покрытия используется гидроксиапатитовое (ГА) покрытие на титановых имплантатах. Как говорилось ранее, то способ напыления не позволяет получить покрытия с адгезионной прочностью. Так же известен способ [23] нанесения биоактивного покрытия на поверхность титановых имплантатов, заключающийся в газотермическом: плазменном или газопламенном, напылении гидроксиапатита ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), недостатком которого является недостаточно крепкое соединение покрытия с титаном и титансодержащими сплавами. Наиболее перспективным является метод микроплазменного оксидирования в электролитах, содержащих ГА, с целью получения покрытия, содержащего кальцийфосфатные соединения.

Для придания покрытию необходимых антимикробных свойств, которые помогут заживлению тканей в организме человека без воспалений, следует добавить в электролит некоторые металлы, которые обладают такими свойствами. Как известно, в медицине давно используются серебро и медь в качестве антимикробных добавок, так как они блокируют деятельность клеточных мембран бактерий, замещая жизненно важные для бактерий ионы. Первый, кто изучил, с научной точки зрения, механизм действия серебра на клетку микроба, является швейцарский ботаник Карл Негель, который в 80-е годы XIX века установил, что взаимодействие ионов металла с клетками микроорганизмов вызывает их гибель. Это явление он назвал олигодинамией, которое в дальнейшем подтвердили другие исследователи.

Что касается ионов меди, то содержание в покрытии десятых долей ионов меди придают покрытию хорошие антисептические свойства и повышается уровень биосовместимости.

Согласно литературному обзору глубиной 5-10 лет, в таблице1 приведены, помимо серебра и меди, другие металлы, способные защищать имплантат с нанесенным покрытием от микробного воздействия.

Таблица 1 – Металлы и органические вещества, обладающие антимикробными свойствами

Метод нанесения покрытия	**Металлы, обладающие антимикробными свойствами**		
		Положительное действие на организм	Отрицательное действие на организм
Микродуговое оксидирование	Серебро	Эффективное антимикробное действие в составе оксидного покрытия.	Суточная норма серебра 0,088 мг. Превышение допустимой нормы серебра приводит к развитию хронического отравления – аргирией, изменение цвета кожи. Первым признаком хронического отравления серебром и его соединениями является усиление пигментации радужной оболочки глаз. [24]
	Марганец	Жизненно важен, оказывает благоприятное антисептическое воздействие.	Максимально допустимая доза Mn 11 мг, токсичная доза 40мг, симптомы избытка Mn - двигательные нарушения[24] .
	Магний	Обеспечивает сбалансированность биопокрытию и костной ткани.	Суточная норма Mg для мужчин 400мг, для женщин 300мг, не является токсичным макроэлементом, но избыток может вызвать артрит, дислексия, нефрокальциноз (отложение

			солей кальция в тканях почек) [25] .
	Никель	Оказывает благоприятное (антисептическое) воздействие.	Токсичная доза Ni 50 мг, симптомы: астма, замедление роста и развития, ухудшение работы иммунной системы[24] .
	Железо	Обеспечивает сбалансированность биопокрытию и костной ткани, улучшает условия адаптации в организме	Максимольно допустимая доза Fe в сутки 45 мг, токсичная доза 200мг, летальная доза 7-35 г [24].
	Алюминий	Снижает скорость растворения металла в среде организма, что дает возможность организму регулировать pH среду вокруг имплантата, и снижают выделение кислорода в результате коррозии.	Необходимая суточная норма Al 1мг, токсичная доза 50 мг. Большое количество Al угнетает обмен других полезных элементов в организме человека, негативное воздействие оказывает на все группы витаминов. [24]
	Медь	Обеспечивает хорошие антисептические качества, повышает уровень биосовместимости. [24]	Максимально допустимая норма Cu 5 мг, токсичная суточная доза 200 – 250 мг. Избыток: нарушение работы ЦНС, слезоточивость, нарушение работы почек и печени, аллергические реакции. [24]
	Кремний	«притягивает» вредные микроорганизмы, несовместимые с человеческим организмом.	Норма Si в день 5-20 мг. Накопление вещества в организме вызывает тяжелую болезнь-силикоз[24].

	Галлий	Используется для избежания потери костной массы у онкологических больных и для быстрой остановки кровотечения из глубоких ран, не вызывая образование тромбов. Является мощным антибактериальным средством, ускоряет заживление ран, убивает бактерии и совсем безопасен для организма. Микробы путают его с железом и активно атакуют, что приводит к их незамедлительной гибели.	Биологическая роль Ga в организме не выяснена[25] .
	Органические вещества, обладающие антимикробными свойствами		
	Ципрофлоксацин	Лекарственное средство, обладающее антибактериальным свойством.[26]	При системном применении: нарушение нервной системы и органов чувств, анемия, возможны аллергические реакции: сыпь, отек губ, кожный зуд, анафилактический шок. [27]
	Диоксидин	Антибактериальный препарат, назначающийся только при тяжелых формах инфекционных заболеваний. [26]	Максимальная суточная доза для введения в полости 70 мл 1% раствора. Возможны головная боль, повышение температуры, аллергические реакции.[27]

Для наглядности, металлы можно расположить в порядке снижения их биоцидного действия. (Биоцид — химическое вещество, предназначенное для борьбы с вредными, болезнетворными организмами):

Ag>Fe>Cu>Mg>Al>Mn>Ga>Zn

Медицинские препараты можно вводить в заранее созданные специальные отверстия - поры в поверхности имплантатов методом МПО. [28]

Путем подбора компонентов состава электролита для МПО можно модифицировать как оксидные, так и гидроксиапатитовые покрытия имплантатов с различными металлами с необходимыми биомедицинскими свойствами. [29,30,31]

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Техника безопасности

При работе в лаборатории техника безопасности должна соблюдаться в соответствии с правилами и инструкции по охране и безопасности труда.

1.Общие требования:

- Работать только в халате;
- Принимать пищу и курить разрешается в строго определенном месте;
- Воздух рабочей зоны, в котором проводят подготовку поверхности металлов, должен соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.005-80;
- Для предупреждения воздействия общетоксичных и раздражающих веществ общеобменная вентиляция, а также местная вентиляция на рабочих местах должна соответствовать ГОСТ 12.4.021-75;
- Помещение участка МПО должно быть обеспечено средствами противопожарной защиты: огнетушителем, асбестовым полотном, песком.

2.Правила работы с электрооборудованием и приборами:

- Приборы должны быть заземлены;
- Запрещается работать с неисправленным оборудованием;
- Не оставлять без наблюдения нагревательные приборы;
- Запрещается включать электроприборы и электрооборудования мокрыми руками;
- При перерыве в подаче тока приборы и оборудования должны быть отключены.

3.2. Материалы, аппаратура и реактивы

С помощью средств измерения можно проводить исследования сильнотоковых процессов в электролитах и описывать зависимость физико-механических свойств покрытий от электролитических параметров воздействующих сигналов, состава электролита, времени нанесения покрытия, состава материала. С помощью построения вольтамперных зависимостей можно выяснить влияние различных факторов: время обработки, природа электролита, проанализировать, каким образом свойства покрытия влияют на вид вольтамперных кривых, регистрируемых при помощи соответствующих приборов во время обработки поверхности образцов. [19]

****

Обсуждение результатов

В данной дипломной работе проведено комплексное исследование физико-химии процессов формирования кальцийфосфатных покрытий на титане, магнии и цирконии в электролитах различного состава, содержащих как растворимые соли кальция и фосфора, так и нерастворимые в виде нанодисперсных порошков. Исследовано влияние режимов микроплазменных процессов, таких как поляризующее напряжение, длительность импульса, время нанесения покрытия на морфологию, толщину, равномерность и внешний вид покрытий. Скорость нанесения покрытий на титановые образцы выше, по сравнению со скоростью нанесения покрытий на магний и цирконий. Проведена оптимизация режимов микроплазменного процесса для всех электролитов. Для изучения кинетики и свойств покрытий использовались циклические вольтамперные зависимости, которые для высоковольтной электрохимии являются новым инструментом для исследования кинетики и механизма процесса формирования покрытий, и как известно в классической электрохимии вольтамперные зависимости несут информацию о кинетике и механизме электродных реакций. И так, восходящая ветвь циклической вольтамперной зависимости несет информацию о скорости электродных реакций, то есть в условиях импульсных микроплазменных процессов при высокоэнергетической локализации в нанослоях границы раздела фаз о скорости формирования покрытия. За скорость образования покрытия отвечает активная (фарадеевская) составляющая тока, которая пропорциональна градиенту концентрации участвующему в образовании покрытия иону в приграничном слое. Нисходящая ветвь циклической вольтамперной зависимости несет информацию о свойствах покрытия и динамике изменения свойств покрытия. В процессе роста покрытия, сначала образуется плотная беспористая анодная пленка, имеющая большое сопротивление, активная составляющая тока при этом падает. С увеличением времени процесса происходит пробой анодной пленки микроплазменными разрядами, образуются поры, сопротивление покрытия уменьшается, активная составляющая тока увеличивается. Далее с увеличением времени процесса происходит заращивание пор, и активная составляющая тока падает, толщина покрытия за счет образования пор растет. Таким образом, изучая динамику изменения вольтамперных зависимостей можно судить о динамике роста покрытия.

В работе в оптимальных условиях получены покрытия в электролитах различного состава. Покрытия посмотрели на оптическом микроскопе при увеличении

от 10 до 200 и на электронном микроскопе при увеличении 2000. Анализ морфологии кальцийфосфатных покрытий, полученных на титане, свидетельствует о наличии в покрытиях равномерно расположенных пор размером 1-2 мкм, которые можно заполнить, что и было выполнено, ионами металлов, обладающих антимикробными свойствами.

Методом рамановской спектроскопии (спектроскопия комбинационного рассеяния) проведен анализ трех образцов покрытий, показано наличие металлов в покрытии, которые придают покрытиям антимикробные свойства, согласно литературным данным, и в дальнейшем планируется получать антимикробные кальцийфосфатные покрытия на ортопедические имплантаты. Томская фирма «Синтел» намерена выпускать эндопротезы тазобедренного и коленного суставов и изделия для остеосинтеза (фиксаторы) из титановых сплавов с модифицированным антимикробным покрытием ООО «Сибспарк», которые могут стать альтернативой дорогим импортным имплантатам, которые сегодня в Россию поставляют в основном зарубежные производители. Надеемся, что сотрудничество двух резидентов особой экономической зоны г. Томска ООО «Синтел» и ООО «Сибспарк» будет успешным.

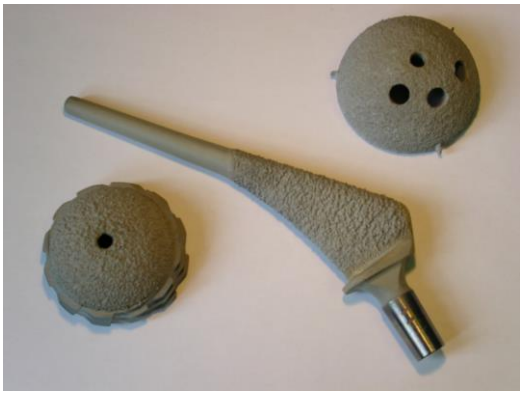

Рисунок 61, 62 – Реальные медицинские объекты

Таким образом, цель, поставленная в дипломной работе, успешно выполнена.

Выводы

1. Проведен анализ литературных данных глубиной 10 лет по материалам, обладающим антимикробными свойствами, эти данные сведены в таблицу 1, приведены их концентрации не опасные для организма.

2. Проведены исследования процессов формирования наноструктурных кальцийфосфатных покрытий на сплавах титана, магния и циркония с помощью циклических высоковольтных вольтамперных зависимостей в электролитах содержащих нерастворимые соли кальция в виде нанодисперсного гидроксиапатита или карбоксигидроксиапатита, а также растворимые соли кальция.

3. Исследовано влияние режимов микроплазменного процесса: задающего напряжения, длительности импульса и времени микроплазменной обработки на вольтамперные характеристики процессов формирования и качество покрытий, проведен выбор оптимальных условий.

4. Для введения антимикробных добавок во всех изученных электролитах при оптимальных режимах нанесены наноструктурные кальцийфосфатные покрытия на образцы из титана, в поры которых введены антимикробные добавки в виде солей меди, цинка, серебра и медицинского препарата.

5. Проведен элементный анализ образцов наноструктурных кальцийфосфатных покрытий на наличие антимикробных добавок.

6. Показана возможность нанесения кальцийфосфатных покрытий на образцы реальных титановых имплантатов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савич В.В., Сарока Д.И., Киселев М.Г., Макаренко М.В. Модификация поверхности титановых имплантатов и ее влияние на физико-химические и биомеханические параметры в биологических средах. 2012, 244 с, 6-7 с.
2. Полякова В.В. Диссертация Особенности структуры и механические свойства ультрамелкозернистого сплава Ti-6Al-7Nb для медицинских применений: автореф. дис. …канд. хим. наук / В.В. Полякова. – Уфа, 2015. - 23 с.
3. Пат. 2361623 Российская Федерация. Покрытия на имплантат из титана и его сплавов и способ его получения. / Бутовский К.Г., Серянов Ю.В., Родионов И.В., заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Саратовский государственный технический университет. – опубл. 20.07.2009.
4. Филиппенко Д.С. Польза драгоценных веществ. Опубл 01.12.2011.
5. Cooks S.D., Dalton J.E. In vivo mechanical and histological characteristics of HA coated implants vary with coating vendor // Journal of Biomedical Materials Research. 1995. V.29. №2. P. 239-245.
6. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьникова. – М.: Мед-практика, 2002. – 28с.
7. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: A review / F. Witte // Acta Biomaterialia. – 210. – Vol.6. – P. 1680-1692.
8. Сомов А.А. Остеосинтез рассасывающимся металлом / А.А. Сомов // Хирургия. – 1956. - №1. – С. 36-42.
9. Троицкий В.В. Рассасывающийся металличсекий сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах / В.В. Троицкий, Д.Н. Цитрин // Хирургия. – 1944. - №4. – С. 41-44.
10. Ravnholt G. Corrosion current and pH rise around titanium coupled to dental alloys // Scandinavian Journal of Dental Research. 1988. V.96. №5. P. 466-472.
11. Гинцбург, Карягина А.Л., Карягина А.С., Семихин А.С. Разработка препаратов нового поколения для эффективной регенерации костной ткани // Лечение и профилактика. - 2011. - №1. – С. 80-84.
12. Hench L.L. Bioceramics // Journal of the American Ceramic Society.1998. V.81. P. 1705-1728.

13. Takemoto S., Kusudo J., Tsuru K., Hayakawa S. et.al. Selective protein absorption and blood compatibility of hydroxyl – carbonate apatite's // Journal of Biomedical Research. 2004. V.69A. P. 544-551.

14. Cardaidi P., Giordan M., Rigatelli G. et.al. Nickel allergy in interatrial shunt device – based closure patients // Congenital Heart Desease. 2007. V.2. №6. P. 416-420.

15. Белецкий Б.И., Власова Е.Б. Гидроксиапатит для биоактивной стеклокерамики // Неорганическая материя. 1992. Т.28. №9. С. 1936-1939.

16. Williams B.C., Karr T.L., Montgomery J.M., Goldberg M.L. Structure and Evolution of the Polymorphic Photopigment Gene of the Marmoset. 1992. P. 147-149.

17. Williams B.C., Parker K., Bacha P., Bishai W., Borowski M., Genbauffe F., Strom T.B., Murphy J.R. Diphtheria toxin receptor binding domain substitution with interleukin-2: genetic construction and properties of a diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion protein. 1987.

18. Wikipedia [Электронный ресурс] : свободная энциклопедия. – URL: http://ru.wikipedia.org (дата обращения 01.04.2016 - 02.05.2016).

19. Формирование наноструктурных неметаллических неорганических покрытий путем локализации высокоэнергетических потоков на границе раздела фаз. / Мамаев А.И., Мамаева В.А., Бориков В.Н., Дорофеева Т.И.: Учеб. пособие. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 360с.

20. Зборщик А.М. Конспект лекций по дисциплине «Новые материалы в металлургии» / А. М. Зборщик А.М. – Донецк: ГВУЗ «ДонНТУ», 2008. – 253 с.

21. Пат. 2417107 Российская Федерация. Способ нанесения гидроксиапатитового покрытия на имплантаты. / Родионов И.В., заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Саратовский государственный технический университет. – опубл. 27.04.2011.

22. Хохряков Е.В. Физико-химические закономерности образования многокомпонентных функциональных покрытий в микроплазменном режиме: Дис. канд. хим. наук. – Томск, 2004. – 154 с.

23. Пат. 2194536 Российская Федерация. Способ формирования биоактивного покрытия на имплантат. / Клименов В.А., Шепель В.М., Ботаева Л.Б., Трофимов В.В., Федчишин О.В., заявитель и патентообладатель Институт физики прочности и материаловедения СО РАН. – опубл. 20.12.2002.

24. Студопедия [Электронный ресурс] : для студентов, аспирантов / Общедоступная информация. – Электрон. дан. – URL: http://studopedia.ru/ (дата обращения 01.04.2016).

25. Правильное питание [Электронный ресурс]: сайт здоровья. – Электрон. дан. – URL: http://properdiet.ru (дата обращения 24.03.2016).

26. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] : система справочников. – М. – URL: http://www.rlsnet.ru (дата обращения 29.03.2016).

27. Здоровье [Электронный ресурс] : поисковая система. - URL: http://health.mail.ru (дата обращения 02.04.2016).

28. Пат. 2194536 Российская Федерация. Способ формирования биоактивного покрытия на имплантат. / Клименов В.А., Шепель В.М., Ботаева Л.Б., Трофимов В.В., Федчишин О.В., заявитель и патентообладатель Институт физики прочности и материаловедения СО РАН. – опубл. 20.12.2002.

29. Микроплазменное формирование биологически активных покрытий и их модифицирование лекарственными препаратами. / Мамаев А.И., Дорофеева Т.И., Мамаева В.А., Бориков В.Н. 2003.

30. Пат. 17017 Беларусь. Способ придания антибактериальных свойств изделию медицинского назначения. / Рогачев А.В., Тапальский Д.В., Ярмоленко М.А., Рогачев А.А., Ярмоленко О.А., Бойцова Н.Ю., заявитель и патентообладатель Учреждение образования Гомельский государственный университет им. Франциска Скорины. – опубл. 30.04.2013.

31. Пат. 4792325 Российская Федерация. Биоактивные покрытия на имплантат из титана./ Карлов А.В., Верещагин В.И., Клименов В.А. 1995.

32. Пат. 2206642 Российская Федерация. Способ модифицирования поверхности медицинских изделий (варианты). / Мамаев А.И., Мамаева В.А., Выборнова С.Н., заявитель и патентообладатель Мамаев А.И. – опубл. 20.06.2003.

33. Исследование циклических вольтамперных характеристик в процессе микроплазменного формирования биокерамических покрытий на титане и его сплавах в щелочных электролитах. / Мамаева В.А., Мамаев А.И., Бориков В.Н. и др. – Томск: изд-во ТПУ, 2005, 48-53 с.

34. Пат. 2284517 российская Федерация. Способ определения электрических параметров сильнотоковых импульсных процессов в растворах и компьютерная система измерения. / Мамаев А.И., Мамаева В.А., Бориков В.Н. и др., заявитель и патентообладатель Мамаев А.И. – опубл. 27.09.2006.

Уважаемый пользователь! Обращаем ваше внимание, что система «Антиплагиат» отвечает на вопрос, является ли тот или иной фрагмент текста заимствованным или нет. Ответ на вопрос, является ли заимствованный фрагмент именно плагиатом, а не законной цитатой, система оставляет на ваше усмотрение.

Отчет о проверке № 1

дата выгрузки: 14.06.2016 10:45:32
пользователь: katrinko93@yandex.ru / ID: 3482099
отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»
на сайте http://www.antiplagiat.ru

Информация о документе

№ документа: 1
Имя исходного файла: СОДЕРЖАНИЕ.txt
Размер текста: 153 кБ
Тип документа: Не указано
Символов в тексте: 88418
Слов в тексте: 9837
Число предложений: 315

Информация об отчете

Дата: Отчет от 14.06.2016 10:45:32 - Последний готовый отчет
Комментарии: не указано
Оценка оригинальности: 89.93%
Заимствования: 10.07%
Цитирование: 0%

Оригинальность: 89.93%
Заимствования: 10.07%
Цитирование: 0%

Источники

Доля в тексте	Источник	Ссылка	Дата	Найдено в
1.12%	[1] Имплантаты в пластической хирургии / Принципы пластической хирургии лица / Пластическая хирургия	http://medkarta.com	05.01.2016	Модуль поиска Интернет
1%	[2] Ортопедическая стоматология под ред. Аболмасова н	http://moodle.agmu.ru	раньше 2011 года	Модуль поиска Интернет
0.98%	[3] Физико-химические закономерности образования многокомпонентных функциональных покрытий в микроплазменном режиме	http://dslib.net	21.04.2016	Модуль поиска Интернет