

Школа Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки 03.03.02 Физика
 Отделение школы (НОЦ) Экспериментальной физики

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Исследование свойств поверхности Ti6Al4V скэффолдов, функционализированных полиэлектролитными капсулами с иммобилизованным дексаметазоном

УДК 539.211:669.295.5

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0Б61	Волкова Анастасия Петровна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший научный сотрудник	Сурменев Роман Анатольевич	к.ф.- м.н.		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Киселева Е.С	к.э.н		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева И.Л			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Склярова Елена Александровна	кандидат пед. наук, доцент		

Запланированные результаты обучения по программе

Код результата	Результат обучения (выпускник способен)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересован ных сторон
<i>Общекультурные компетенции</i>		
Р1	Использовать основные этапы и закономерности исторического развития общества, основы философских, экономических, правовых знаний для формирования мировоззренческой, гражданской позиций и использования в различных сферах жизнедеятельности	Требования ФГОСЗ+ (ОК-1, ОК-2, ОК-3, ОК-4)
Р2	К самоорганизации и самообразованию, работать в коллективе, к коммуникации в устной и письменной формах, в том числе на иностранном языке, толерантно воспринимать социальные, этические и культурные различия, использовать методы и средства физической культуры, приёмы первой помощи и методы защиты в условиях ЧС.	Требования ФГОСЗ+ (ОК-5, ОК-6, ОК-7, ОК-8, ОК-9)
<i>Общепрофессиональные компетенции</i>		
Р3	Использовать в профессиональной деятельности базовые естественнонаучные знания, современные концепции и ограничения естественных наук, использовать фундаментальные знания разделов общей и теоретической физики, математики для создания моделей и решения типовых профессиональных задач, в том числе с использованием знаний профессионального иностранного языка.	Требования ФГОСЗ+ (ОПК-1, ОПК-2, ОПК-3, ОПК-7)
Р4	Понимать сущность и значение информации, соблюдать основные требования информационной безопасности, использовать методы, способы, средства получения и хранения информации, решать стандартные задачи на основе информационной и библиографической культуры.	Требования ФГОСЗ+ (ОПК-4, ОПК-5, ОПК-6)
Р5	Получить организационно-управленческие навыки при работе в научных группах, критически переосмысливать накопленный опыт, изменять при необходимости профиль своей профессиональной деятельности, нести ответственность за последствия своей инженерной деятельности.	Требования ФГОСЗ+ (ОПК-8, ОПК-9)
<i>Профессиональные компетенции</i>		
Р6	<u>Научно-исследовательская деятельность</u> Проводить научные теоретические и экспериментальные исследования в областях: материаловедения, атомной и ядерной физики, водородной энергетики, физики плазмы с помощью современной приборной базы с использованием специализированных знаний физики и освоенных профильных дисциплин.	Требования ФГОСЗ+ (ПК-1, ПК-2)
Р7	<u>Научно-инновационная деятельность</u> Применять на практике профессиональные знания теории и методов физических исследований, а также	Требования ФГОСЗ+ (ПК-3, ПК-4,

	<p>профессиональные знания и умения в результате освоения профильных дисциплин для проведения физических исследований в инновационных областях науки, используя современные методы обработки, анализа и синтеза информации.</p>	ПК-5)
Р8	<p><u>Организационно-управленческая</u> Использовать на практике теоретические основы организации и планирования физических исследований, участвовать в подготовке и составлении научной документации по установленной форме, понимать и применять на практике методы управления в сфере природопользования</p>	Требования ФГОСЗ+ (ПК-6, ПК-7, ПК-8)
Р9	<p><u>Педагогически-просветительская</u> Проектировать, организовывать, анализировать педагогическую деятельность, владеть последовательностью изложения материала с использованием междисциплинарных связей физики с другими дисциплинами, участвовать в информационно-образовательных мероприятиях по пропаганде и распространению научных знаний</p>	Требования ФГОСЗ+ (ПК-9)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки 03.03.02 «Физика»
 Отделение школы (НОЦ) Экспериментальной физики

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ Склярова Е.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
ОБ61	Волковой Анастасии Петровне

Тема работы:

Исследование свойств поверхности Ti6Al4V скэффолдов, функционализированных полиэлектrolитными капсулами с иммобилизированным дексаметазоном	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	04.02.2020 г., №35-14/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

08.06.2020

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>– Биосовместимые покрытия из полиэлектrolитных капсул с иммобилизированным дексаметазоном</p>
---	--

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Обзор литературных источников; – Синтез полиэлектролитных микрокапсул с иммобилизированным дексаметазоном; – Осаждение микрокапсул на скэффолды титанового сплава Ti6Al4V; – Исследование влияния осаждения микрокапсул с дексаметазоном на морфологию поверхности методом сканирующей электронной микроскопии; – Оценка влияния шероховатости и изменения состава поверхности на ее смачиваемость в результате модифицирования; – Исследование влияния осаждения микрокапсул на элементный состав методом энергодисперсионного анализа и осуществление количественного анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. – Социальная ответственность; – Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; – Заключение
--	---

<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Киселева Елена Станиславовна, Доцент ОСГН ШБИП</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Мезенцева Ирина Леонидовна, Ассистент ООД</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p>	

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	
--	--

Задание выдал руководитель:

<p>Должность</p>	<p>ФИО</p>	<p>Ученая степень, звание</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>Старший научный сотрудник</p>	<p>Сурменев Роман Анатольевич</p>	<p>к.ф.- м.н.</p>		

Задание принял к исполнению студент:

<p>Группа</p>	<p>ФИО</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>0Б61</p>	<p>Волкова Анастасия Петровна</p>		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСООБЪЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
0Б61	Волковой Анастасии Петровне

Школа	ИЯТШ	Отделение школы (НОЦ)	ОЭФ
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	03.03.02 «Физика»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость материальных ресурсов определялась по средней стоимости по г. Томску. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ».
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 30% премии; – 20% надбавки; – 16% накладные расходы; – 30% районный коэффициент.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	- отчисления во внебюджетные фонды 30,2%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Потенциальные потребители результатов исследования; – проведение анализа конкурентоспособности
2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	<ul style="list-style-type: none"> - цели и результаты проекта; - организационная структура проекта.
3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	<ul style="list-style-type: none"> - структура работ в рамках научного исследования; - разработка графика проведения научного исследования; - бюджет научно-технического исследования.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Оценочная карта;</i> 2. <i>SWOT- анализ;</i> 3. <i>График Гантта;</i> 4. <i>Бюджета затрат научно-технического исследования.</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОГСН ШБИП	Киселева Елена Станиславовна	к.э.н.		10.03.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0Б61	Волкова Анастасия Петровна		10.03.2020

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
0Б61	Волкова Анастасия Петровна

Школа	ИЯШТ	Отделение (НОЦ)	ОЭФ
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	03.03.02 Физика

Тема ВКР:

<p>Исследование свойств поверхности Ti6Al4V скэффолдов, функционализированных полиэлектролитными капсулами с иммобилизированным дексаметазоном</p>	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Объект исследования: Биосовместимые покрытия из полиэлектролитных капсул с иммобилизированным дексаметазоном.</i> <i>Рабочая зона: лаборатория, рабочая поверхность с ПЭВМ.</i> <i>Область применения: научные исследования в лаборатории.</i></p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) - ГОСТ 12.2.032-78 «ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.» - ГОСТ 12.2.049-80 ССБТ. - ПНД Ф 12.13.1-03. - СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03.
<p>2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Отклонение показателей микроклимата - Превышение уровня шума - Отсутствие или недостаточное естественного и искусственного освещения - Опасность поражения током
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Безотходное производство.
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Сильные морозы - Пожары - Несанкционированное проникновение - Наиболее типичная ЧС: Пожар

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева И.Л.			10.03.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0Б61	Волкова Анастасия Петровна		11.04.2020

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа ядерных технологий

Направление подготовки (специальность) 03.03.02 «Физика»

Уровень образования Бакалавр

Отделение школы (НОЦ) Экспериментальной физики

Период выполнения (осенний / весенний семестр 2019/2020 учебного года)

Форма представления работы:

Бакалаврская работа

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля)/ вид работы(исследования)	Максимальный Балл раздела (модуля)
01.03.2020	– Аналитический обзор литературы	15
20.03.2020	– Синтез полиэлектролитных микрокапсул с иммобилизированным дексаметазоном;	15
05.04.2020	– Осаждение микрокапсул на скэффолды титанового сплава Ti6Al4V;	5
10.04.2020	– Исследование влияния осаждения микрокапсул с дексаметазоном на морфологию поверхности методом сканирующей электронной микроскопии;	5
15.04.2020	– Оценка влияния шероховатости и изменения состава поверхности на ее смачиваемость в результате модифицирования;	10
25.04.2020	– Исследование влияния осаждения микрокапсул на элементный состав методом энергодисперсионного анализа и осуществление количественного анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.	10
30.04.2020	– Анализ результатов	15

14.05.2020	Социальная ответственность	10
20.05.2020	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	10
24.05.2020	Заключение	5

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший научный сотрудник	Сурменев Роман Анатольевич	к.ф.- м.н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Склярова Елена Александровна	кандидат пед. наук, доцент		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 100 с., 12 рисунков, 19 таблиц, 93 источников, 0 приложений.

Ключевые слова: скэффолды, электронно-лучевое плавление, полиэлектролитные капсулы, дексаметазон, смачиваемость.

Объектом исследования являются: биосовместимые покрытия из полиэлектролитных капсул с иммобилизированным дексаметазоном.

Цель работы – исследование влияния осаждения скэффолдов титанового сплава полиэлектролитными капсулами с иммобилизированным дексаметазоном на физико-химические свойства поверхности.

В процессе исследования проводились: синтез полиэлектролитных микрокапсул с иммобилизированным дексаметазоном, осаждение микрокапсул на скэффолды титанового сплава Ti6Al4V, исследование влияния осаждения микрокапсул с дексаметазоном на морфологию поверхности методом сканирующей электронной микроскопии, оценка влияния шероховатости и изменения состава поверхности на ее смачиваемость в результате модифицирования, исследование влияния осаждения микрокапсул на элементный состав методом энергодисперсионного анализа и осуществление количественного анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В результате была установлена зависимость между количеством осажденных микрокапсул и гидрофильными свойствами поверхности. Выявлено, что параметры шероховатости изменяются в результате модификации полиэлектролитными капсулами. Установлено, что при проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии из капсул высвобождается 0,002 мг/мл препарата дексаметазон, что является достаточным для того, чтобы оказать противовоспалительное действие.

Область применения: биосовместимые материалы, применяемые в разных областях медицины.

Экономическая эффективность/значимость работы: полученные результаты могут оказать положительное влияние на адгезию и биосовместимость поверхности скэффолдов при дальнейших биологических исследованиях.

Оглавление	
Введение	15
Глава 1. Литературный обзор	17
1.1 Биоматериалы и методы их получения	17
1.2 Металлы и сплавы для медицины	18
1.2.1 Титан и титановые сплавы	19
1.2.2 Методы получения биосовместимых материалов	21
1.3 Кальций-фосфатная керамика: наночастицы и микрокапсулы	26
1.3.1 Способы получения кальций фосфатных частиц	27
1.3.2 Метод формирования полиэлектролитных капсул.....	29
1.4 Методы исследования свойств материалов	31
1.4.1 Сканирующая электронная микроскопия	31
1.4.2 Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия	36
1.4.3 Высокоэффективная жидкостная хроматография	37
1.4.4 Контактный угол смачивания и шероховатость поверхности	39
Глава 2. Материалы и методика эксперимента.....	42
2.1 Изготовление Ti_6Al_4V скэффолдов.....	42
2.2 Синтез микрокапсул и их осаждение	42
2.3 Методика проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии, смачиваемости и шероховатости поверхности	44
Глава 3. Экспериментальная часть.....	47
3.1 Исследование морфологии поверхности.....	47
3.2 Определение элементного состава и концентрации капсул.....	49
3.3 Оценка влияния шероховатости на смачиваемость модифицированной поверхности.....	53

Глава 4. Социальная ответственность.....	57
4.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности. ..	58
4.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя.	58
4.2 Производственная безопасность.....	59
4.2.1. Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.	59
4.2.2 Отклонение показателей микроклимата.	60
4.2.3Превышение уровня шума	62
4.2.4 Недостаточная освещенность рабочей зоны.....	64
4.2.5 Электробезопасность и пожаробезопасность.	66
4.3. Экологическая безопасность.....	68
4.3.1. Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду. ...	68
4.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях.	69
4.4.1. Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.....	69
4.4.2. Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.....	70
Глава 5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	72
5.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	73
5.2 SWOT – анализ	74
5.3 Планирование научно-технического исследования	77
5.4 Определение трудоемкости выполнения работ	78
5.5 Разработка графика проведения научного исследования	79

5.6 Бюджет научно-технического исследования	81
5.6.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования ...	81
5.6.2 Основная заработная плата исполнителей темы.....	82
5.6.3 Дополнительная заработная плата.....	84
5.6.4 Отчисления во внебюджетные фонды.....	84
5.6.5 Расчет затрат на научные и производственные командировки	85
5.6.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	86
5.7 Ресурсоэффективность	86
Заключение	89
Список литературы	91

Введение

Регенеративная медицина использует в себе многодисциплинарные принципы материаловедения, клеточной инженерии, науки о жизни для создания тканей и органов с лучшими биологическими структурами и функциями. Для восстановления костной ткани и сокращения времени реабилитационного периода были созданы металлические сетчатые матрицы – скэффолды, на основе Ti6Al4V сплава. Скэффолды играют важную роль в регенерации, поскольку они действуют как искусственный внеклеточный костный матрикс (ВКМ), чтобы обеспечить временную среду с целью поддержки клетки для проникновения, пролиферации и дифференциации [1-2].

Пористые каркасы способствуют фундаментальным структурно-функциональным взаимодействиям в костных тканях, которые направлены на регенерацию и удерживают клетки в дефектной области для последовательного восстановления, метаболизма и производства матриц, тем самым играя важную роль в развитии тканевой инженерии [3-4].

Несмотря на ряд преимуществ изготовления скэффолдов из титанового сплава Ti6Al4V, данный сплав является биоинертным, ввиду этого необходимо придавать поверхности биоактивные свойства для улучшения остеокондуктивных свойств на границе раздела имплантат-кость. Одним из способов модифицирования поверхности Ti6Al4V является микрокапсулирование, которое может выступать как в качестве биосовместимого слоя, так и использоваться для доставки лекарственных средств [5-6].

Идеальный материал для формирования микрокапсул должен иметь свойства, которые включают биосовместимость, подходящую микроструктуру, желаемую скорость деградации, а также, самое главное, способность поддерживать местонахождение клеток и удерживать метаболические функции. Различные природные и синтетические биоматериалы считаются матрицами, поддерживающими клетки. Полимеры природного происхождения являются

привлекательными вариантами для синтеза микрокапсул, в основном из-за их сходства с ВКМ а также их химической универсальности и биологических характеристик.

Одним из перспективных препаратов для загрузки в микрокапсулы является дексаметазон, относящийся к группе глюкокортикоидов и обладающий противовоспалительными свойствами. Данный класс широко используется с иммунодесперсивными препаратами. Действие некоторых препаратов данный глюкокортикостероид усиливает, а действие других, наоборот, блокирует.

Целью данной работы является исследование влияния осаждения скэффолдов титанового сплава полиэлектролитными капсулами с иммобилизированным дексаметазоном на физико-химические свойства поверхности. Достижение цели потребовало решения следующих задач:

- синтез полиэлектролитных микрокапсул с иммобилизированным дексаметазоном;
- осаждение микрокапсул на скэффолды титанового сплава Ti6Al4V;
- исследование влияния осаждения микрокапсул с дексаметазоном на морфологию поверхности методом сканирующей электронной микроскопии;
- оценка влияния шероховатости и изменения состава поверхности на ее смачиваемость в результате модифицирования;
- исследование влияния осаждения микрокапсул на элементный состав методом энергодисперсионного анализа и осуществление количественного анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Биоматериалы и методы их получения

Биосовместимость – способность имплантированного протеза выполнять свои функции и не вызывать негативных реакций с окружающими тканями в организме. Основные характеристики, которыми должен обладать биоматериал являются: скорость биodeградации, биосовместимость, химическая стабильность, нетоксичность, инертность, а также сходство по механическим характеристикам.

Биосовместимые материалы используются как имплантаты для замещения кости, а также в стоматологии и хирургии. Биосовместимые материалы преобладают в ортопедической хирургии как временные имплантаты (например, костные пластины, штифты и винты) так и как постоянные имплантаты (например, полная замена суставов).

Общей особенностью биоматериалов является то, что все они имеют близкий контакт с живыми тканями. В материаловедении биоматериалом называют вещество, разработанное для поддержания формы, которое может быть представлено как частью системы, так и самостоятельной единицей. Другими словами, биоматериал – это любой биосовместимый материал, естественный или искусственный, использующийся для частичной или полной замены органов или тканей организма [7-8].

Можно выделить несколько важнейших направлений использования биоматериалов:

- материалы, используемые для создания имплантатов и эндопротезов, в том числе способных к биodeградации и применяемых в сердечно - сосудистой, костной хирургии, офтальмологии, стоматологии, при замещении мягких тканей, обработке ран и ожогов, при изготовлении рассасывающихся шовных материалов и др.;

- материалы, применяемые при создании систем, обладающих биологической, в частности лекарственной, активностью;

– материалы, используемые в биоинженерных технологиях (клеточной, тканевой и генной) в качестве носителей и подложек для выращивания новой живой ткани и доставки генетического материала в клетку;

– материалы, применяемые для создания разделительных (обычно-сорбционных и мембранных систем), находящихся применение в медико-биологических областях, например в аппаратах, используемых в гемодиализных и гемосорбционных устройствах, в том числе с электрочувствительным покрытием;

– материалы для биохимических методов анализа и синтеза, используемые, в частности, при создании микрочипов, носителей для полипептидного и полинуклеотидного синтеза;

– материалы, применяемые для получения систем, обладающих энзиматической активностью, в частности содержащих иммобилизованные ферменты, органеллы и клетки;

– материалы, используемые для создания изделий, не контактирующих при применении непосредственно с кровью и лимфой, например контактные линзы и устройства для внешнего остеосинтеза;

– биodeградируемые материалы общего назначения, в том числе разрушаемые после использования микроорганизмами [9-11].

1.2 Металлы и сплавы для медицины

Развитие металлических имплантатов было, в первую очередь, обусловлено требованиями необходимыми для восстановления костей.

Усиливаются исследования в области металлических биоматериалов в нетрадиционной реконструктивной хирургии твердых тканей / органов, таких, как применение сплавов с памятью формы NiTi в качестве сосудистых стентов и разработка новых сплавов на основе магния для костей, а также тканевая инженерия и регенерация.

Несмотря на большое разнообразие металлов, и металлических сплавов, лишь немногие из них являются биосовместимыми и способны иметь долгосрочный успех в качестве материала имплантата.

Эти материалы могут быть классифицированы в следующие четыре группы на основе основного легирующего элемента:

- нержавеющие стали
- сплавы на основе кобальта
- сплавы на основе титана
- разные другие (например, NiTi, сплавы Mg и Ta) [12].

Нержавеющая сталь является первым металлом, который был успешно использован в качестве имплантатов для биомедицины благодаря отличной коррозионной стойкости. Между тем, титановые сплавы нашли свое применение в регенеративной медицине в связи с их уникальными свойствами, такими как легкий вес, высокая прочность и ударная вязкость [13-14]. С другой стороны, сплавы кобальта, хрома и молибдена (CoCrMo), которые обладают преимуществами в отношении износостойких свойств, по сравнению с нержавеющей сталью и титановыми сплавами. Металлические материалы широко используются в качестве медицинских устройств. В ортопедии, они используются для фиксации костей, таких как пластина, винт и штифт; и искусственные суставы в связи с их способностью замещать функцию твердых тканей.

Металлические биоматериалы, используемые для ортопедических имплантатов, должны обладать такими свойствами, как эластичность, отличная прочность, жесткость, твердость, прочность и устойчивость к разрушению и износу [15-16].

1.2.1 Титан и титановые сплавы

Титановые сплавы в настоящее время являются наиболее привлекательными металлическими материалами для биомедицинских

применений. Титановые сплавы получают большое внимание как биоматериалы, в связи с их уникальными свойствами, они имеют отличную удельную прочность и коррозионную стойкость, не вызывают аллергию, и имеют наилучшую биосовместимость среди металлических биоматериалов. Чистый титан и Ti6Al4V – по-прежнему наиболее широко используемые металлы для биомедицинских применений среди титановых сплавов. Они занимают почти весь рынок титановых биоматериалов [17-21].

К материалам, применяемым в медицине, предъявляются особые требования по уровню прочностных и, в особенности, усталостных свойств, поскольку во многих случаях предполагается их длительное использование, и преждевременное разрушение в этом случае недопустимо. С этой точки зрения оптимальным из рассмотренных материалов является сплав Ti6Al4V. Увеличение прочности в этом сплаве достигнуто за счет введения в его состав алюминия и ванадия. Основными физическими свойствами титана и сплава Ti6Al4V, способствующими их биосовместимости являются: низкий уровень электронной проводимости, высокая коррозионная стойкость, термодинамическое состояние при физиологическом значении pH, низкая способность к образованию ионов в водных средах.

Недостатками титана и сплава Ti6Al4V является то, что сами по себе они являются биоинертными материалами, а также обладают малой прочностью на сдвиг и низкой износостойкостью. Разница модулей Юнга между титановыми имплантатами (103–120 ГПа) и костью (10–30 ГПа), неблагоприятно влияет на регенерацию кости. Модуль Юнга между медицинским имплантатом и костью человека вызывает эффект, называемый экранированием напряжений, что приводит к последующему ослаблению имплантатов. Одной из возможностей предотвратить эффект экранирования напряжений и улучшить их биосовместимость и остеокондуктивность на границе раздела «имплант-кость» модифицировать титан и его сплав Ti6Al4V путем нанесения кальциевых соединений.

Основными критериями выбора легирующих элементов для титановых сплавов являются элементы, которые оцениваются как нетоксичные и неаллергические благодаря жизнеспособности клеток для чистых металлов, имеющие хорошее поляризационное сопротивление (коррозионная стойкость) и совместимость тканей чистого металла и типичных металлических биоматериалов

Примеры применения титана и его сплавов включают искусственные тазобедренные суставы, искусственные коленные суставы, костные пластины, винты для фиксации перелома, протезы клапанов сердца, кардиостимуляторы и искусственные сердца [22-23].

1.2.2 Методы получения биосовместимых материалов

Существует много способов изготовления биоматериалов, к ним относятся такие как литье, фрезерование, токарная обработка, порошковая металлургия, горячая штамповка, электрохимическая обработка и штамповка с последующим фрезерованием, а также методы аддитивного производства, которые будут рассмотрены более подробно в данном разделе.

Метод послойного наплавления (FDM) – это метод, при котором расплавленный термопластичный материал осаждается через две нагретые экструзионные головки с небольшим отверстием по определенной схеме укладки. Одна насадка наносит термопластичный материал, а вторая временный материал для поддержки консолей. В FDM один из традиционных методов плавит термопластичный полимер в полужидкое состояние, и головка экструдированного материала на платформу для сборки (рисунок 1). Часть построена послойным способом, где слои соединены вместе. Поскольку в FDM можно использовать несколько экструзионных сопел, каждое из которых имеет разный материал, для FDM нет теоретических ограничений на композиционные градиенты во всех трех измерениях. Однако это не было сведено к практике.

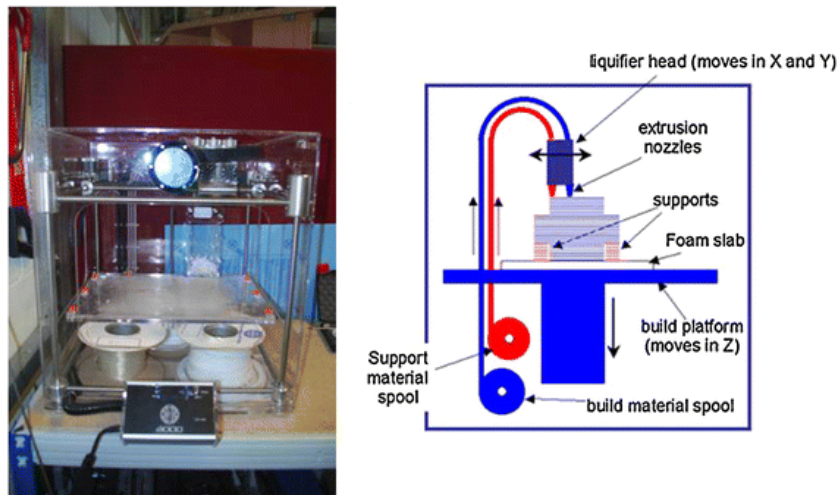


Рисунок 1 – Установка моделирования расплавленного осаждения и ее схема

Одним из важнейших критериев данного метода является ограниченный выбор материалов. Термопласты обычно используются из-за низкой температуры плавления. Поливинилхлорид (ПВХ), нейлон, акрилонитрил бутадиен стирол (АБС) и литейный воск также успешно используются в данном методе. Для биоматериалов обычно используют поликапролактон (ПКЛ) из-за его низкой температуры плавления ~ 60 °С, низкой температуры стеклования – 60 °С и высокой термостойкости. Сополимер полилактид-ко-гликолид (ПЛГА) ранее использовался с FDM для создания каркасов, однако высокая температура стеклования ПЛГА ($40-60$ °С) затрудняет обработку ПЛГА при более высокой требуемой температуре экструзии. Материал нагревают до $\sim 110-140$ °С, чтобы создать правильные свойства потока материала для экструзии из сопла и сплавления слоев. Можно использовать реологические модификаторы, но они должны быть биосовместимыми [24-25].

Селективное лазерное спекание (SLS) один из методов, рассмотренный в данной работе. Методика SLS подобна 3D в связывании частиц порошка в тонких слоях, за исключением того, что используется лазерный луч CO_2 (рисунок 2). Принцип работы: лазер сканирует поверхность частиц порошкообразного полимера по определенной двумерной схеме для спекания, нагревая их выше температуры стеклования. Во время спекания молекулярная

диффузия вдоль самой внешней поверхности частицы приводит к образованию шейки между соседними частицами. После создания одного слоя поршень, содержащий деталь, опускается, и свежий слой порошкового материала катится по верхней поверхности. Последующий слой формируется и привязывается к предыдущему слою. Несвязанный сыпучий порошок удаляется после завершения детали и подвергается термообработке для достижения полной плотности.

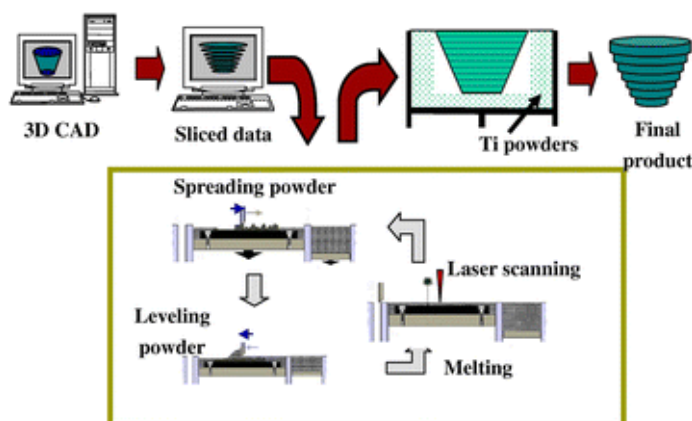


Рисунок 2 – Схема селективного лазерного спекания

Селективное лазерное спекание использует лазер для слияния частиц порошка, чтобы создать трехмерный каркас. Тонкие слои порошка распределены между каждым сплавленным слоем [26-27].

Процессы плавления в порошковом слое, такие как SLM и электронно-лучевая плавка EBM, имеют схожие рабочие принципы, в которых оба используют послойную технологию с расплавлением частиц порошка через электрон-луч или лазер. Тем не менее, существуют некоторые различия между этими двумя процессами, поскольку SLM работает в инертной атмосфере с холодным порошковым слоем, в то время как EBM работает в вакууме и, как правило, с горячим порошковым слоем, что, следовательно, влияет как на качество, так и на свойства изготовленных деталей [28-29].

Технология SLM признана одной из технологий производства будущего, поскольку она может производить сложные высокопрочные компоненты непосредственно из металлического порошка сферической формы, что обеспечивает хорошую текучесть при осаждении порошковых слоев с

использованием компьютерных моделей CAD 3D [30]. Некоторые параметры процесса должны быть тщательно отрегулированы, чтобы изготовить деталь без дефектов. К числу важных параметров процесса относятся мощность лазера, скорость сканирования лазера, расстояние между люками, перекрытия люков, стиль штриховки и т. д., которые также оказывают существенное влияние на механические свойства деталей. Весь процесс происходит внутри закрытой камеры, обычно заполненной инертным газом, таким как N_2 или Ar, в зависимости от реакционной способности используемого металлического порошка. Кроме того, сборочная камера подвергается воздействию избыточного давления. Наличие инертного газа и условия избыточного давления в камере сводят к минимуму загрязнение кислородом во время процесса. Всегда есть возможность использовать нагрев подложки ($200\text{--}500^\circ\text{C}$) для минимизации скорости охлаждения, если это необходимо. Нагревание пластины подложки обычно используется во время обработки хрупких и высокотемпературных материалов для снижения скорости охлаждения, чтобы предотвратить возможное растрескивание при затвердевании.

SLM считается наиболее универсальным процессом аддитивных технологий (АТ), поскольку он может обрабатывать широкий спектр материалов, включая сплавы на основе Al, сплавы на основе Ti, сплавы на основе Fe, сплавы на основе Ni, сплавы на основе Co, сплавы на основе Cu и их композиты [31].

Электронно-лучевое плавление (EBM) – метод аддитивного производства, схожий с селективным лазерным плавлением (SLM), но использующий вместо лазера луч высокоэнергетических электронов. Нить накала испускает разогретые до 2600 электроны, которые проходят через анод, ускоряются до 0,5 скорости света. Пучок электронов фокусируется одним магнитным полем, другим магнитным полем контролируется отклонение пучка. После того как электроны достигают порошков, кинетическая энергия превращается в теплоту и металлический порошок сплавляется. Порошковый

слой поддерживается при высоких температурах (> 870 K), и для его охлаждения после завершения работ по сборке требуется время остывания в течение ночи. Процесс EBM включает в себя большое количество параметров процесса, включая мощность луча, скорость сканирования луча, фокус луча, диаметр луча, расстояние между лучами, температуру пластины, температуру предварительного нагрева (включая повторы, скорость и мощность луча). Оптимизация параметров процесса еще сложнее, чем процесс SLM, и, следовательно, в EBM используются только ограниченные материалы (Ti класс). Существуют ограничения с точки зрения, как размера частей, так и минимального размера ячейки в решетчатой структуре. Тем не менее, могут быть изготовлены детали с размерами больше, чем подложка. Однако размер начальных слоев детали должен быть меньше размера подложки. Процесс EBM происходит в вакуумной атмосфере, следовательно, окисление деталей обычно предотвращается. Кроме того, любые адсорбированные газы вдоль поверхности частиц порошка не будут приводить к образованию пористости в процессе EBM. Однако не рекомендуется обрабатывать сплавы, содержащие летучие компоненты, такие как Zn, Mg, Pb, Bi и т.д.

EBM обладает способностью обрабатывать хрупкие материалы. Обычно ожидается, что хрупкие материалы, такие как интерметаллиды, будут иметь плохие характеристики теплового расширения и сжатия. Когда эти материалы охлаждаются с очень высокой скоростью от их точек плавления, они быстро затвердевают, но в то же время они не могут выдерживать внутренние напряжения, что, следовательно, приводит к образованию трещин. В случае процесса EBM скорость охлаждения процесса может быть резко снижена путем повышения температуры слоя порошка. Обычно, температура горячего слоя составляет около 870 K во время процесса EBM. В таких условиях происходит очень медленное охлаждение расплава, и можно избежать растрескивания при затвердевании в хрупких материалах. Следовательно, хрупкие материалы, такие как интерметаллиды (TiAl) и сплавы с высокой энтропией, могут

обрабатываться методом ЕВМ без образования трещин затвердевания путем тщательного выбора температуры слоя порошка [32-34].

1.3 Кальций-фосфатная керамика: наночастицы и микрокапсулы

Фосфат кальция (СаР) представляет собой семейство минералов, содержащих катионы кальция (Ca^{2+}) вместе с ортофосфатом (PO_3^{-4}), метафосфатом (PO^{-3}) или пирофосфатные ($\text{P}_2\text{O}_4^{-7}$) анионы, а иногда ионы водорода (H^+) или гидроксида (OH^-). Фосфат кальция является основной формой кальция, обнаруживаемой в организме. Это основной неорганический компонент кости (составляет 60 мас.%) и основной компонент зубной эмали (около 90%). Биокерамика на основе фосфата кальция широко исследуется как заменители костей из-за их химического сходства с натуральной костью, их биологической активности и перспективности применения для менее инвазивных ортопедических операций [35].

Стабильность, реакционная способность, разлагаемость и механические свойства фосфатов кальция зависят от отношения кальция (Са) к фосфору (Р). Фосфаты кальция с соотношением Са/Р равным 1,67, известные как гидроксиапатит (ГА), широко используются в качестве материалов для костного имплантата или в качестве покрытий на металлах, металлических сплавах или полимерах для улучшения остеокондуктивности на границе раздела имплантат – кость. А фосфаты кальция с отношением Са/Р=1,5, известные как трикальцийфосфат (ТСР), используются как средства доставки лекарств или инъекционные цементы для заполнения костных дефектов [36].

СаР материалы имеют отличную биосовместимость, остеокондуктивность и остеоиндуктивность. Кроме того, последние исследования продемонстрировали остеоиндуктивный потенциал. Кальций фосфатные заменители костного трансплантата доступны в различных формах, таких как гранулы, пористые блоки, цементы, «замазки», губки и другие. Гранулы, являются наиболее часто используемыми материалами из-за их

относительно низкой стоимости, широкой доступности и хороших биологических свойств [37-38].

ГА в кости является нанокристаллическим. Кроме того, наночастицы, меньше 100 нм, обладают самой высокой зарегистрированной эффективностью при клеточном внедрении. В работе [39–40] было высказано предположение, что наночастицы вызывают реакции, отличные от субмикронных структур. Это подразумевает, что нано-ГА, и другие нано-СаР могут образовывать биосовместимые поверхности, которые улучшают osteoconductive с костной тканью.

Наноразмерный ГА обладает превосходными функциональными свойствами, особенно поверхностной реактивностью и ультрадисперсной структурой, которые являются наиболее предпочтительными свойствами для ткани – трансплантата при имплантации. Его высокое отношение площади поверхности к объему, превосходная химическая однородность, и однородность микроструктуры приводит к улучшению интеграции кости и механических свойств.

В работе [41] было показано, что нанесенные нано-ГА способствуют усилению адгезии остеобластов, дифференцировке и пролиферации, osteointegration и отложению Са-содержащих минералов на поверхности, по сравнению с обычными микро-ГА, что приводит к усиленному образованию новой костной ткани в течение короткого периода.

1.3.1 Способы получения кальций фосфатных частиц

На сегодняшний день существует множество различных способов формирования кальций фосфатных частиц. Одним из примеров их использования является модификация поверхности. Для этого необходимо формирование сферических кальций фосфатных частиц с возможностью иммобилизации в них лекарственных веществ.

Существует более десятка различных способов для получения сферических частиц CaP. Данные методы можно разделить в соответствии с различными критериями:

- а) по типам реагентов;
- б) по среде, в которой сферические агрегаты/частицы были диспергированы или сформированы;
- в) по дисперсионным инструментам;
- г) по реакциям консолидации, которые привели к образованию твердых сферических частиц;
- д) по типичным диаметрам получаемых частиц;
- е) по фазам CaP, которые могут быть получены.

Для производства сферических частиц CaP используются четыре типа реагентов: растворы, суспензии, пасты и порошки. В большинстве методов используются растворы, суспензии и пасты, потому что дисперсию жидкости легче контролировать, чем твердую.

Методы на основе растворов используются для получения наночастиц размером менее 100 нм. Растворы могут быть либо водными, либо неводными или их смесью.

Методы на основе суспензии имеют много общего с методами на основе раствора, за исключением того, что жидкость уже содержит дисперсные частицы. Следовательно, сферические частицы, полученные из суспензий, обычно состоят из агломератов первичных частиц, диспергированных в суспензии, и их диаметр часто на несколько порядков больше диаметра первичных частиц. Например, частицы диаметром 1 мкм могут быть получены путем капельного литья (экструзия капель), эмульгирования, гидrolитья, и методом выплавляемого воска. Основным исключением из этого правила является метод, называемый суспензионным плазменным распылением, при котором суспензию CaP впрыскивают в плазменный факел высокой энергии, а

затем распыляют при высокой энергии через сопло с образованием частиц в диапазоне от 10 нм до 100 мкм [42-44].

Следующий метод основан на способности паст вести себя как твердые вещества. Например, в процессе экструзии-сферонизации пасты экструдировать через фильеру для формирования стержней. Затем эти стержни вращаются на горизонтальной пластине, покрытой небольшими усеченными пирамидами (примерно 1-2 мм в высоту). Механические взаимодействия между стержнями и этими усеченными пирамидами приводят к разрыву стержней на небольшие сегменты, которые затем округляются вращательными движениями и взаимодействиями с усеченными пирамидами. Поскольку все методы на основе паст включают довольно вязкие частицы, полученные с помощью этих способов, как правило, в миллиметровом диапазоне [45-46].

Порошки используются исключительно в процессе, называемом «плазменное плавление» (также называемое «распыление пламенем горения» и «сферонизация пламени»), во время которого частицы впрыскиваются в газовую плазму. Высокая температура расплавляет частицы в сферические капли. Впоследствии эти капли объединяются путем замораживания. В результате распределение по размерам обрабатываемых частиц зависит главным образом от исходного распределения [47-48].

1.3.2 Метод формирования полиэлектролитных капсул

Современные методы микрокапсулирования можно разделить на три основные группы: физические, физико-химические, и химические [49].

С помощью физического метода, оболочка наносится на твердые или жидкие частицы какого-либо вещества. Данный метод отличается от других тем, что в частицах вещество, которое подвергается инкапсуляции, расплав или раствор оболочки не взаимодействуют до самого момента капсулирования.

К наиболее распространенным физическим методам относятся: метод дражирования, метод суспендирования ядер в растворе, метод

диспергирования жидкости, метод вакуумного осаждения или гальванизации, метод напыления в псевдосжиженном слое и т.д. Ко второй группе относятся физико-химические методы, к ним можно отнести такие как: коацервация, которая может быть простой и сложной (комплексной), экстракционное замещение, высушивание распылением, отверждение расплавов в жидких средах, упаривание летучего растворителя, физическая адсорбция. Химические методы микрокапсулирования основываются на формировании защитных покрытий вокруг ядра микрокапсулируемого вещества в результате полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов. К химическим способам капсулирования можно отнести: методы контроля проницаемости стенок микрокапсулы, метод растворения комплекса, и метод, использованный в данной работе – последовательная адсорбция («слой за слоем» или LbL) [50-51].

Вышеуказанная методика электростатической послойной самоорганизации полиэлектролитных капсул является наиболее перспективной, поскольку предоставляет возможность использования большого ассортимента материалов для капсулирования. Для создания капсул используют растворы противоположно заряженных полиэлектролитов. Их осаждают на подложку, чередуя при этом знак заряда поверхности. Перезарядка поверхности нужна для того чтобы не произошла последующая адгезия. Толщина стенок полиэлектролитных капсул может контролироваться и регулироваться от нанометрового диапазона до микрометра. При адресной доставке лекарственного средства важной стадией является прохождение капсул через липидный биослой мембраны клеток. Способность молекул пересекать клеточную мембрану уменьшается с увеличением размера и заряда [52-54]. Капсула образовывается методом последовательной адсорбции полиэлектролитов (рисунок 3).

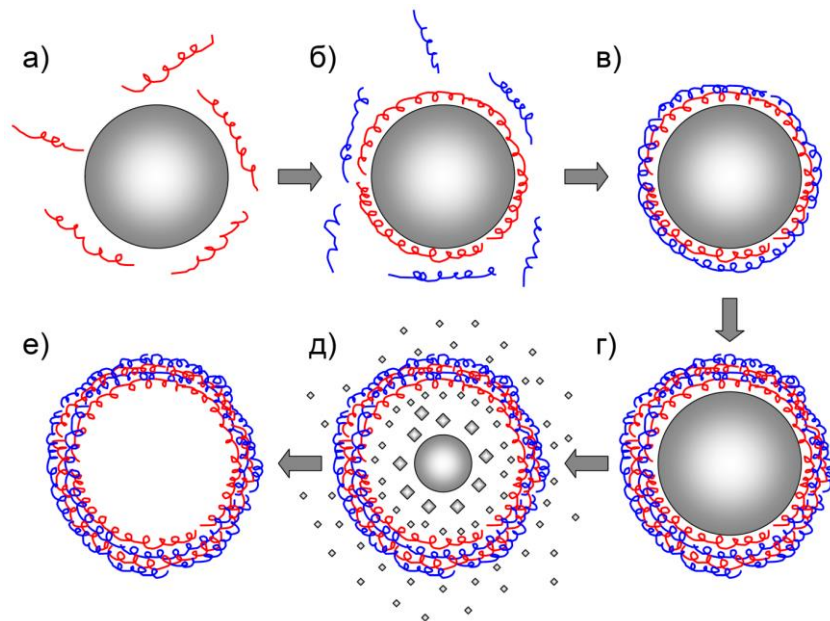


Рисунок 3 – Последовательная схема образования полиэлектролитной капсулы методом последовательной адсорбции полиэлектролитов:

а) электростатическое притяжение полиэлектролитов к противоположно заряженному ядру; б) адсорбция полиэлектролитов; в) адсорбция противоположенных полиэлектролитов; г) многослойная полимерная оболочка, сформированная на ядре; д) растворение ядра; е) полая электролитная оболочка [52]

1.4 Методы исследования свойств материалов

1.4.1 Сканирующая электронная микроскопия

Электронная микроскопия обычно используется для визуализации образцов, что позволяет получать изображения с высоким разрешением из небольших областей образца, как правило, в диапазоне нескольких микрометров [55-56].

Сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) – это многофункциональный современный прибор, который в основном используется для наблюдения за поверхностными явлениями материалов. Сканирующий электронный микроскоп использует точно сфокусированный пучок электронов, чтобы выявить подробные характеристики поверхности образца и предоставить

информацию, касаясь его трехмерной структуры. Это также имеет особое преимущество обеспечения большой глубины поля. СЭМ обеспечивает связь между диапазонами увеличения, предлагаемыми световой микроскопией, и разрешающей способностью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ). В настоящее время, после разработки электронных пушек, систем электромагнитных линз и вакуумных систем, СЭМ могут иметь разрешение до 20 нм. Принцип действия электронного микроскопа такой же, как у светового микроскопа, но вместо использования видимого света в качестве источника используются электроны. Однако разрешение оптического микроскопа ограничено его длиной волны по сравнению с ускоренными электронами, которые имеют очень короткую длину волны. Это то, что позволяет видеть очень маленькие элементы [57-59].

СЭМ создает точно сфокусированный пучок энергичных электронов посредством излучения от источника электронов. Энергия электронов в этом пучке, E_0 обычно выбирается в диапазоне от ($E_0 = 0,1$ до 30 кэВ). После эмиссии от источника и ускорения до высокой энергии, электронный луч модифицируется отверстиями, магнитными и/или электростатическими линзами и электромагнитными катушками, которые действуют, чтобы последовательно уменьшить диаметр луча и сканировать сфокусированный луч в растровый (X-Y) шаблон, чтобы поместить его последовательно в ряд близко расположенных, но дискретных мест на образец. В каждом из этих отдельных мест в шаблоне сканирования взаимодействие электронного луча с образцом производит два выходящих электронных продукта: (1) обратные рассеянные электроны, которые являются электронами пучка, вышедшими из образца с большой долей их падающей энергии не поврежденной после рассеяния и отклонения электрическими полями атомов в образце; и (2) вторичные электроны, которые являются электронами, покидающими поверхность образца после того, как электроны пучка выталкивают их из атомов в образце.

Основные компоненты СЭМ включают в себя:

- источник электронов;
- колонна, по которой электроны путешествуют с помощью электромагнитных линз;
- электронный детектор;
- пробная камера;
- компьютер и дисплей для просмотра изображений.

Электроны формируются в верхней части колонны, ускоряются вниз и пропускаются через комбинацию линз и отверстий для создания сфокусированного пучка электронов, который падает на поверхность образца. Образец устанавливается на подложке в области камеры, и, если микроскоп не предназначен для работы в условиях низкого вакуума, колонна и камера откачиваются с помощью комбинации насосов. Уровень вакуума будет зависеть от конструкции микроскопа. На рисунке 4 представлена схема электронного микроскопа.

Электронный микроскоп включает в себя следующие компоненты: электронная пушка, испускающая электроны 1–3, электронно-оптическая система формирующая электронный пучок 4–10, исследуемый образец 12, система, которая формирует изображение 11–17. СЭМ содержит вакуумную камеру в своей системе для создания условий, необходимых для анализа поверхности образца. Электронный микроскоп начинает работать при давлении 10 Па, в противном случае остаточные газы и частицы, присутствующие в его камере, могут повлиять на качество результатов. Микроскоп также состоит из гониометрического стола, замков и других деталей, которые помогают обеспечить перемещение и установку тестируемого образца.

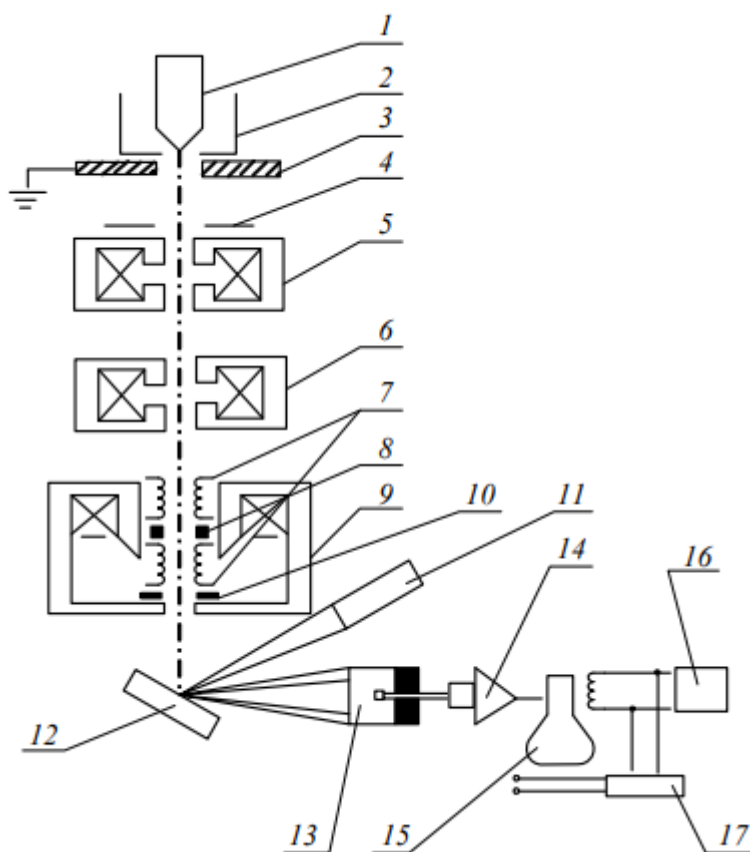


Рисунок 4 – Принципиальная схема сканирующего электронного микроскопа:

1 – катод; 2 – цилиндр Венельта, 3 – анод, 4 и 10 – диафрагмы, 5, 6, 9 – электромагнитные линзы, 7 – электромагнитная отклоняющая катушка, 8 – стигматор, 11 – рентгеновский спектрометр, 12 – образец, 13 – вторичные электроны, 14 – усилитель, 15 – электронно-лучевая трубка, 16 – генератор развертки, 17 – блок управления увеличением

Электронная пушка содержит катод, анод и цилиндр Венельта. Согнутая под углом вольфрамовая нить обычно используется в качестве катода. При нагревании катод испускает электроны, которые ускоряются под действием приложенного напряжения между катодом и анодом в диапазоне от 1 до 50 кВ. Цилиндр Венельта предназначен для формирования и контроля потока электронов, поскольку он имеет высокий отрицательный потенциал. Электронная пушка формирует пучок, проходящий через электромагнитные линзы, являющиеся соленоидами, которые фокусируют поток электронов

магнитным полем с осевой симметрией. Когда электрический ток проходит через катушку соленоида, возникает магнитное поле, которое концентрируется с помощью наконечника полюса и воздействует на пучок электронов. Чтобы получить хорошее изображение можно изменить ток в катушке соленоида, или изменить фокусное расстояние. Кроме того, две изображенные диафрагмы с номерами 4 и 10 включены в структуру СЭМ; они выполняют функцию ограничения расходимости электронного пучка [60-62].

СЭМ создает изображения путем сканирования образца высокоэнергетическим пучком электронов. Поскольку электроны взаимодействуют с образцом, они производят вторичные электроны, обратно рассеянные электроны и характерные рентгеновские лучи. Эти сигналы собираются одним или несколькими детекторами для формирования изображений, которые затем отображаются на экране компьютера. Когда электронный луч попадает на поверхность образца, он проникает в образец на глубину нескольких микрон в зависимости от ускоряющего напряжения и плотности образца. Многие сигналы, такие как вторичные электроны и рентгеновские лучи, возникают в результате этого взаимодействия внутри образца.

Максимальное разрешение, полученное в СЭМ, зависит от множества факторов, таких как размер электронного пятна и объем взаимодействия электронного пучка с образцом. Хотя он не может обеспечить атомное разрешение, некоторые СЭМ могут достигать разрешения ниже 1 нм. Как правило, современные полноразмерные сканирующие электронные микроскопы обеспечивают разрешение от 1 до 20 нм, тогда как настольные системы могут обеспечивать разрешение от 20 нм и более [62-64]. Исследование морфологии поверхности проводилось с помощью сканирующего электронного микроскопа Quanta 200 3D, FEI Company, США.

1.4.2 Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия

Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия (ЭДРА) является одним из методов рентгеноспектрального анализа, исследующего химический состав твердых веществ. Принцип работы ЭДРА основан на возбуждении поверхностных атомов высокоэнергетическим пучком заряженных частиц или сфокусированным рентгеновским пучком, в результате чего атомы испускают собственное характеристическое рентгеновское излучение.

В связи с тем, что энергетическая сигнатура рентгеновского излучения каждого элемента уникальна, измерив энергию пика можно определить химический элемент и идентифицировать его. Качественный анализ – это идентификация пика. Характерные рентгеновские пики могут быть определены с использованием таблиц. Следовательно, может быть получен спектр сигнатур, позволяющий идентифицировать элемент путем сравнения с эталонными спектрами. Электронные микроскопы часто содержат инструменты для проведения анализа ЭДРА, поскольку технология, необходимая для генерации пучка заряженных частиц высокой энергии, то есть электронов, уже существует. Большинство программ рентгеновского анализа также будут иметь автоматизированное программное обеспечение для пиковой идентификации. Следует всегда проверять идентификацию пиков и учитывать возможность факторов, влияющих на ошибки и указанных ранее.

Необходимо учитывать, что как только элемент был точно идентифицирован на основе его самой сильной линии, вторичные линии также будут присутствовать.

Количество отсчетов в рентгеновском пике, как правило, будет пропорционально количеству элемента в образце, поэтому большие пики будут основными составляющими, а малые пики второстепенными. Тем не менее, существует много факторов, влияющих на размер пика (поправки на поглощение, флуоресценцию и чувствительность детектора), и поэтому нужно быть осторожным при оценке состава материала, основанной только на размере

пика [65-67]. Для определения элементного состава поверхности был использован энергодисперсионный рентгеновский спектрометр «EDS analysis system Genesis 4000, S-UTW-Si(Li)detector».

1.4.3 Высокоэффективная жидкостная хроматография

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – один из эффективных методов анализа и разделения сложных смесей. Принцип жидкостной хроматографии состоит в разделении компонентов смеси, основанном на различии в равновесном распределении их между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна, а другая подвижна. Как способ анализа, ВЭЖХ входит в состав группы методов, которая, ввиду сложности исследуемых объектов, включает предварительное разделение исходной сложной смеси на относительно простые компоненты. Полученные простые смеси анализируются затем обычными физико-химическими методами или специальными методами, созданными для хроматографии [68-69].

ВЭЖХ состоит из нескольких основных элементов, таких как жидкостный хроматограф, хроматографическая колонка, дозирующее устройство, детектор, компьютерная система. В жидкостном хроматографе реализуется блочно-модульная хроматографическая система, там жидкая фаза определенного состава состоящая из нескольких компонент с помощью насоса под высоким давлением от 50 до 200 атмосфер с постоянной скоростью от 100 до 1000 мкл/мин циркулирует через хроматографическую колонку. Внутри колонки плотно располагаются однородные частицы адсорбента или неподвижные жидкие фазы плотно прилегающие к поверхности носителя [70-71].

После подготовки проб, исследуемые компоненты вводятся в хроматографическую колонку объемом от 10 до 100 мкл при помощи дозирующего шприца. В процессе движения вдоль слоя сорбента в потоке подвижной фазы компоненты пробы многократно сорбируются неподвижной

фазой, затем вновь десорбируются. Из-за неодинакового сродства к сорбенту разные соединения передвигаются по колонке с различной скоростью и достигают детектора, подключенного к выходу хроматографической колонки, последовательно, в разное время. Детектирование чаще всего осуществляется путем регистрации поглощения в УФ – или видимой области спектра или измерения флуоресценции (либо собственной флуоресценции анализируемого вещества, либо флуоресценции соответствующих производных, если само определяемое соединение не флуоресцирует). С использованием компьютерной системы сбора и обработки данных производится идентификация компонентов анализируемой смеси по времени удерживания и их количественное определение по величине аналитического сигнала (высота или площадь пика на хроматограмме) [72-73].

При решении наиболее сложных аналитических задач, когда требуется определение малых концентраций соединений с низкими значениями ПДК (полициклические ароматические углеводороды, токсины) в реальных пробах сложного состава (пищевые продукты, почвы), важнейшими характеристиками аналитического оборудования для ВЭЖХ являются следующие

Эффективность и селективность хроматографического разделения, при этом за счет правильного выбора характеристик хроматографической колонки (природы сорбента, длины колонки) и условий хроматографирования (состав подвижной фазы, объемная скорость ее подачи через колонку, использование градиентной техники элюирования) достигается необходимое отделение определяемых соединений от матричных и сопутствующих компонентов пробы;

Селективность и чувствительность детектирования, когда применением подходящего хроматографического детектора (флуориметрического, спектрофлуориметрического или спектрофотометрического) в сочетании с установкой оптимальных параметров детектирования (длин волн возбуждения, флуоресценции или поглощения) обеспечиваются низкие значения предела

обнаружения (при необходимости может производиться селективная регистрация анализируемых веществ на фоне матричных и сопутствующих компонентов пробы) [74].

Для повышения эффективности хроматографического разделения и сокращения продолжительности анализа рекомендуется использовать термостатирование колонок при температуре до 60°C. Блочно-модульный принцип построения позволяет производить комплектацию хроматографических систем под заказ для решения конкретной аналитической задачи пользователя.

Отличительной особенностью ВЭЖХ является использование высокого давления (до 400 бар) и мелкозернистых сорбентов (обычно 3–5 мкм, сейчас до 1.8 мкм). Это позволяет разделять сложные смеси веществ быстро и полно (среднее время анализа от 3 до 30 минут) [75].

ВЭЖХ позволяет проводить одновременное разделение сложных проб на составляющие их компоненты, детектирование большинства компонентов, измерение концентрации одного или нескольких соединений (в зависимости от конкретных аналитических задач и наличия стандартных образцов). Метод ВЭЖХ широко применяется для целей количественного химического анализа в экологии, санитарно-гигиенических и ветеринарных исследованиях, при контроле качества и сертификации пищевой и сельскохозяйственной продукции, в медицине, фармацевтике, нефтехимии, криминалистике [76].

1.4.4 Контактный угол смачивания и шероховатость поверхности

Контактный (краевой) угол смачивания θ является важной физико-химической характеристикой твердой поверхности. Методика с использованием краевого угла хорошо известна в качестве способа исследования и контроля адгезии, различных видов поверхностной обработки и очистки, а также модификации веществ. Краевой угол – это угол между

касательной к профилю капли и касательной к поверхности, разделяющей газ, жидкость и твердое тело.

Принято считать поверхность гидрофильной (смачиваемой), если жидкость образует на ней угол $0 < 90^\circ$, при $0 > 90^\circ$ поверхность считается гидрофобной. Принцип измерения краевого угла: образец (поверхность) помещается на столик с подъемным механизмом (ручное управление) и за несколько секунд устанавливается в правильном положении относительно камеры. Система одиночного/двойного дозирования быстро капает на поверхность, а регулируемая подсветка и система наведения резкости с 6-и кратным увеличением обеспечивает оптимальные условия изображения капли, после этого камера записывает цифровое изображение. Гибкая комбинация методов измерения позволяет оценить взаимодействие между свойствами твердого вещества и жидкости и, следовательно, проверить качество процессов смачивания и нанесения покрытия [77-78].

Общая картина процесса смачивания получается из комбинированного анализа для жидкостей и твердых веществ. Этот всесторонний анализ позволяет, например, рассчитать адгезию и долговременную стабильность покрытия [79].

Углы смачивания жидкостями на поверхности образцов определяли стандартным методом сидячей капли с помощью прибора EasyDrop (Krüss, Германия). Анализатор формы капли EasyDrop предназначен для определения контактного угла (КУ) и свободной энергии поверхности твердых тел (СЭП),

Между тем поверхности скэффолдов имеют шероховатую структуру, совокупность выступов и впадин микроскопических размеров, что оказывает влияние на величину краевого угла. Поэтому жидкость может образовывать различные краевые углы на поверхности твердого тела в зависимости от состояния поверхности и условий формирования капли. Для характеристики шероховатости вводят коэффициент R. Разные значения угла смачиваемости шероховатой и гладкой поверхностей обуславливаются рядом причин,

например: изменением общей площади контакта жидкость - твердое тело, сопротивлением выступов растеканию жидкости, особенностями взаимодействия острых углов гребней и впадин с жидкостью, появлением метастабильных состояний и др. Очевидно, коэффициент шероховатости R будет изменяться [80-81].

Для характеристики шероховатости поверхности образцов вычисляли среднюю шероховатость (R_a) как среднее арифметическое абсолютных значений отклонений высоты от базовой линии профиля поверхности, R_z – сумма средних абсолютных значений высот пяти наибольших выступов профиля и глубин пяти наибольших впадин профиля в пределах базовой длины, R_{max} – наибольшая высота профиля. Шероховатость поверхности измерялась с помощью прибора Hommel tester t1000.

Глава 2. Материалы и методика эксперимента

2.1 Изготовление Ti6Al4V скэффолдов

Материалом для исследования в данной работе послужили титановые скэффолды, называемые так же пористыми композитами и изготовленные из титанового сплава Ti6Al4V. Скэффолды изготавливались методом электронно-лучевого плавления на установке ARCAM A2 EBM® (Швеция) для плавки порошка использовался электронный пучок. Процесс изготовления заключается в следующем: в установку загружается порошок, далее производится откачка для получения вакуума порядка 10^{-4} Па, после осуществляется плавление в течение 8 часов при температуре 730 °С, мощности пучка – 2,5 кВт, энергии пучка – 60 кВ, с диаметром электронного пучка – 0,1-0,2 мм.

2.2 Синтез микрокапсул и их осаждение

Технология формирования капсул производилась поэтапно. В основу изготавливаемых капсул входило два вида солей CaCl_2 – 146 г/моль кальциевая соль соляной кислоты и Na_2CO_3 – 106 г/моль – натриевая соль угольной кислоты. Необходимой молярной концентрацией солей являлось – 1М

Тогда

$$\text{На литр } \text{CaCl}_2 \frac{48.18}{x} = \frac{1\text{л}}{1 \cdot 10^{-2}} = 0.4818\text{г}$$

$$\text{Тогда } \text{Na}_2\text{CO}_3 = \frac{1\text{М}}{0.33} = \frac{106\text{г/моль}}{x} = 0.33 \cdot 106 = 34.98\text{г}$$

$$\text{На литр } \text{Na}_2\text{CO}_3 \frac{34.98}{x} = \frac{x}{10^{-2}\text{л}} = 34.98 \cdot 10^{-2} = 0.3498\text{г}$$

С помощью расчетов было вычислено, что необходимо солей: 0,4818 г CaCl_2 и 0,3498 г Na_2CO_3 .

Далее в двух пробирках разводился раствор:

1. Кальциевой соли соляной кислоты с десятью миллилитрами раствора воды.

2. Натриевой соли угольной кислоты с десятью миллилитрами раствора воды.

Следующий процесс изготовления капсул производился с использованием магнитной мешалки при 700 rpm (оборотов в минуту). Подготавливался раствор в отдельной таре, в который входит 2,5 мл дексаметазона + 1230 мкл соли CaCl_2 и 1230 мкл соли Na_2CO_3 . Раствор поочередно вливался в мешалку, сначала CaCl_2 , затем Na_2CO_3 и в течение 25 минут перемешивался в магнитной мешалке при 700 rpm. Полученная субстанция разделялась на 2 пробирки и центрифугировалась в течение 3 минут при 9000 rpm. Из пробирок отбиралась жидкая фаза и частицы промывались водой 2 раза с помощью центрифугирования при скорости 9000 rpm. Формирование полиэлектролитных капсул производилось чередованием действий с разноименно заряженными полиэлектролитами PAM (полиаллиламин гидрохлорид) и PSS (полистиролсульфонат) для более плотного закрепления их друг на друге. В пробирку к частицам добавлялся 1 мл полиэлектролита PAM, пробирка помещалась на 180 секунд ультразвуковую ванну, следующим этапом помещалась в шейкер, предназначенный для перемешивания и встряхивания веществ на 10 минут в режиме MODE 00. После полиэлектролит сливался, частицы промывались 2 раза водой в течение 3 минут при 9000rpm, используя центрифугу. Следующая стадия осаждение противоположного по заряду полимера: добавлялся 1 мл PSS, далее частицы с полимером помещались в УЗ ванну на 3 минуты, после – в шейкер на 10 минут. Частицы промывались водой 2 раза с помощью центрифугирования при скорости 9000 rpm. Нанесение последующих 3 полиэлектролитных слоев формировались аналогично предыдущим.

Далее, на поверхность скэффолдов, в течение 90 минут в магнитной мешалке осаждались микрокапсулы следующим образом: в чашки Петри добавлялись 2 мл дистиллированной воды + 200 мкл и 400 мкл капсул с

дексаметазоном. По прошествии двух часов суспензия отбиралась и скэффолды самостоятельно высыхали.

На рисунке 5 представлена последовательная схема образования полиэлектролитной капсулы с иммобилизированным дексаметазоном.

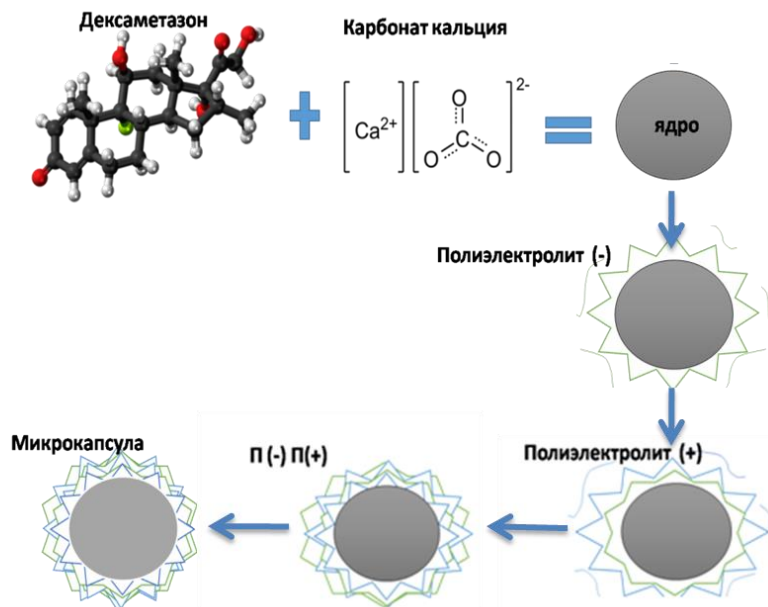


Рисунок 5 – Последовательная схема образования полиэлектролитной капсулы с иммобилизированным дексаметазоном

2.3 Методика проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии, смачиваемости и шероховатости поверхности

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии исследовалось 6 образцов. Для проведения эксперимента предварительно необходимо взять смыв с образцов скэффолдов и вскрыть микрокапсулы с дексаметазоном, для этого к каждому из шести скэффолдов добавлялось 1,5 мл воды и 1,5 мл 1М HCl, перемешивалось, пока смыв не станет прозрачным и сливалось в пробирку.

Измерялась кислотность среды, которая имела значение 1, для снижения значения кислотности к 1 мл смыва со скэффолдов добавлялось 0,225 мл 2NaOH, в результате кислотность понижалась до значения 3–4. Проводилась валидация с целью построения градуировочного графика для препарата

дексаметазон, с помощью которого рассчитывалась концентрация веществ вышедших из капсул.

Эксперимент

В установку для проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью шприца добавлялся дексаметазон, имеющий 5 различных концентраций, для каждой из которых измерялась площадь пика, по полученным данным строился калибровочный график определения концентрации дексаметазона.

Валидация включала в себя набор калибровочных стандартов по 5 точек в диапазоне (каждая точка в трех экземплярах). Концентрацию дексаметазона в образцах воды определяли методом абсолютной калибровки путем построения калибровочной кривой по средним площадям пика производного дексаметазона.

Смачиваемость поверхности скэффолдов измерялась методом лежащей капли. Образцы помещались на подложку, закреплялся шприц, заполненный рабочей жидкостью, игла выравнивалась по отношению к образцу.

После выхода жидкости из иглы появлялась капля. Диаметр, которой капли должен быть больше диаметра иглы в 3–4 раза. Подача жидкости должна осуществлялась до момента, пока капля не выйдет из иглы. Далее игла должна быть удалена. После стабилизации капли, измерялся статический угол контакта. Эта операция повторялась 3-5 раз, после чего было взято среднее значение [86].

Контактный профилометр (измеритель шероховатости) представлял собой индуктивный датчик (измерительный щуп) с алмазной иглой и опорой на измеряемую площадь. Игла двигалась перпендикулярно относительно проверяемой поверхности. Датчик генерировал импульсы, проходящие через электронный усилитель. Возникающие при этом механические колебания щупа преобразовывались в цифровой сигнал. Обработка нескольких таких сигналов позволяла вычислить усредненное значение параметра – количественную

характеристику неровности участка из расчета на определенную длину. Результаты представлялись в виде кривой линии – профилограммы. Для оценки данного параметра использовался показатель шероховатости, исчисляемый в микрометрах (мкм).

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1 Исследование морфологии поверхности

Микроструктура всех образцов была охарактеризована с помощью СЭМ. На микрофотографиях представлена поверхность титановых скэффолдов Ti6Al4V, полученных методом трехмерного прототипирования с осажденными на них полиэлектролитными капсулами загруженными лекарственным препаратом дексаметазоном с концентрацией 200 и 400 мкл.

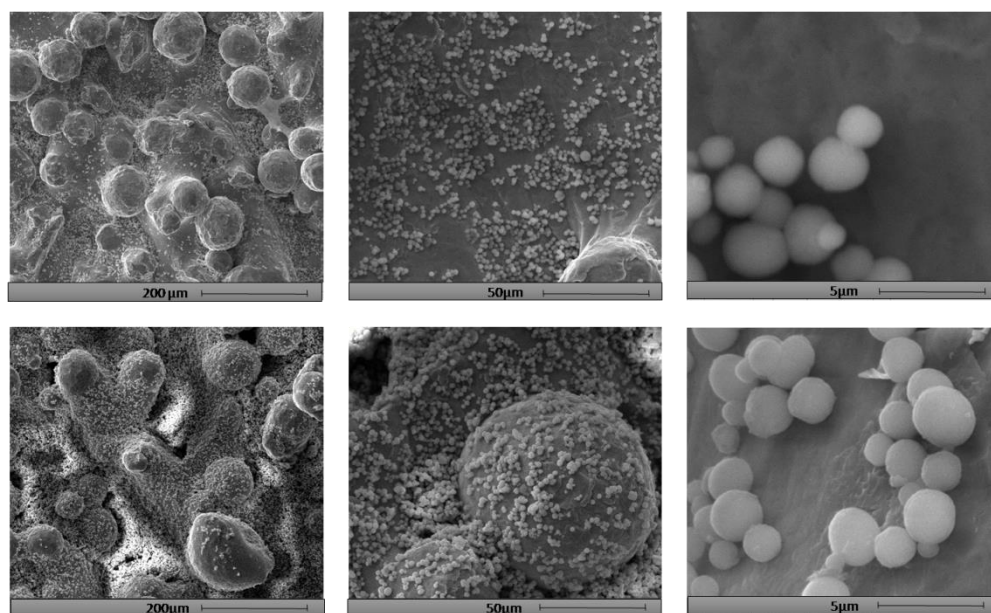


Рисунок 6 – СЭМ - изображения скэффолдов с осажденными 200 и 400 мкл капсул, загруженными лекарственным препаратом дексаметазоном

СЭМ – изображения были использованы для определения формы полиэлектролитных капсул и анализа морфологии поверхности титановых скэффолдов. Полученные изображения обрабатывались с помощью программы Image J для вычисления среднего диаметра (рисунок 6). Проанализировав изображения, можно сказать, что поверхность скэффолдов пористая, капсулы сферической формы, микрофотографии поверхности скэффолдов показывают, что микрокапсулы распределены не равномерно. Наибольшее количество частиц было зарегистрировано во впадинах скэффолда, схематическое изображение распределения частиц представлено на рисунке 7.

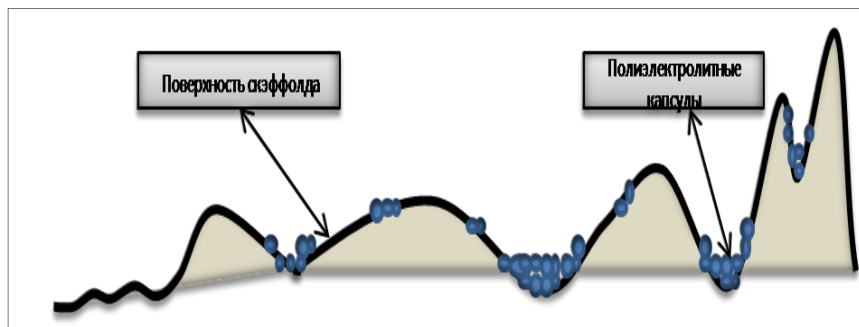


Рисунок 7 – Схема распределения полиэлектролитных капсул, загруженных дексаметазоном, по поверхности скэффолда

Согласно результатам статистического анализа (рисунок 8) распределение капсул для всех образцов является одномодальным. Для полиэлектролитных капсул средний диаметр равен $2,01 \pm 0,5$ мкм. Преимущественное распределение размера зерен составляет от 1,5 до 2,5 мкм, при этом можно сказать, что встречаются более крупные капсулы размером 2,5–2,8 мкм.

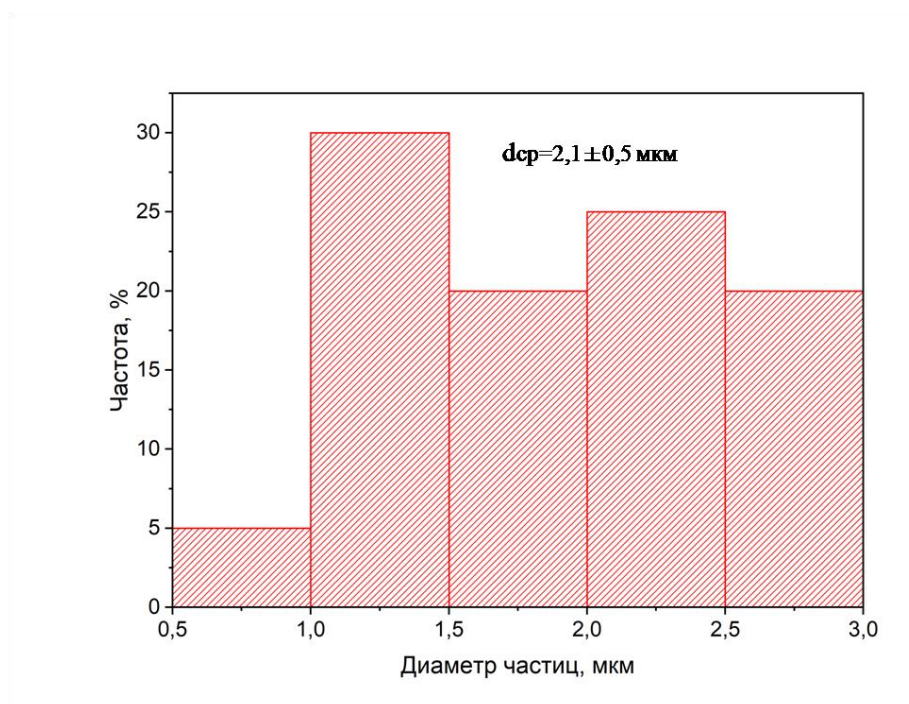


Рисунок 8 – Распределение полиэлектролитных капсул по диаметру, d_{cp} – средний диаметр капсулы со среднеквадратичным отклонением

Данные СЭМ дают представление об изменении вида поверхности в зависимости от количества осажденных на нее микрокапсул.

3.2 Определение элементного состава и концентрации капсул

Методом энергодисперсионного анализа был определен элементный состав модифицированных образцов.

На рисунке 9 представлены рефлексы, полученные с помощью данного метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии.

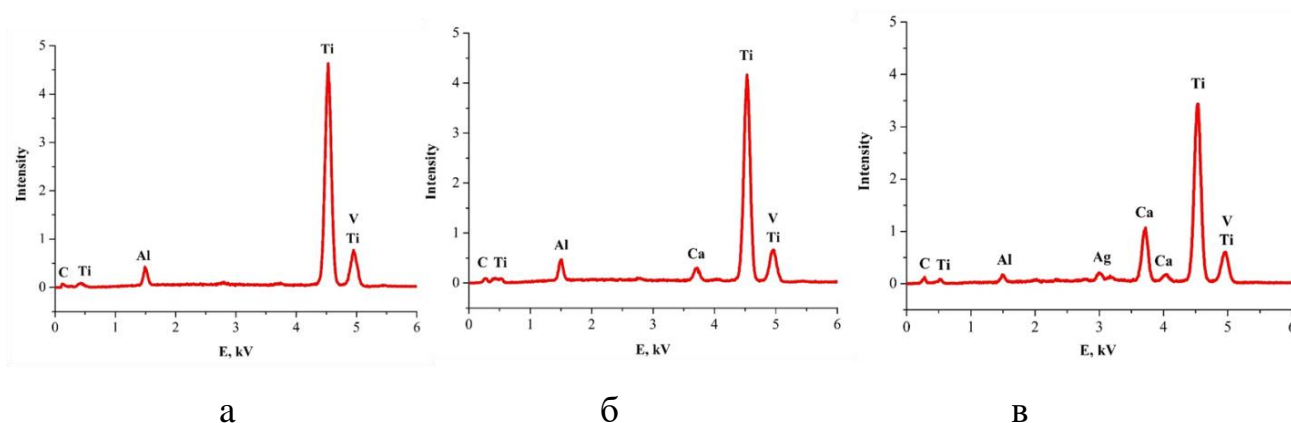


Рисунок 9 – Энергодисперсионный анализ образца а) без капсул б) с концентрацией 200 в) 400 мкл полиэлектrolитных капсул с загруженным дексаметазоном

Результаты проведения энергодисперсионного анализа показали присутствие таких элементов, как Ti, Al и V, в обоих случаях они являются основными компонентами сплава, из которого изготовлены скэффолды. Присутствие в небольшом количестве примесей Ca связано с нанесением на поверхность образца, в состав которых входит кальций. Толщина этого слоя является недостаточной для экранирования матричных элементов сплава (Al и V) [84-85].

Для проведения количественного анализа методом ВЭЖХ подготавливались стандартные растворы, концентрация которых равна ожидаемой концентрации препарата в пробе. Было получено шесть значений площади пика (по числу проб) и было вычислено ее среднее значение.

По исходным данным был построен калибровочный график определения концентрации дексаметазона. Ниже в таблице 1 представлены полученные значения.

Таблица 1

Концентрация дексаметазона, мг/мл	Среднее значение С пика [МЕа*S]
0,0012	35,786
0,0024	72,536
0,005	154,07
0,01	323,132
0,02	651,5675

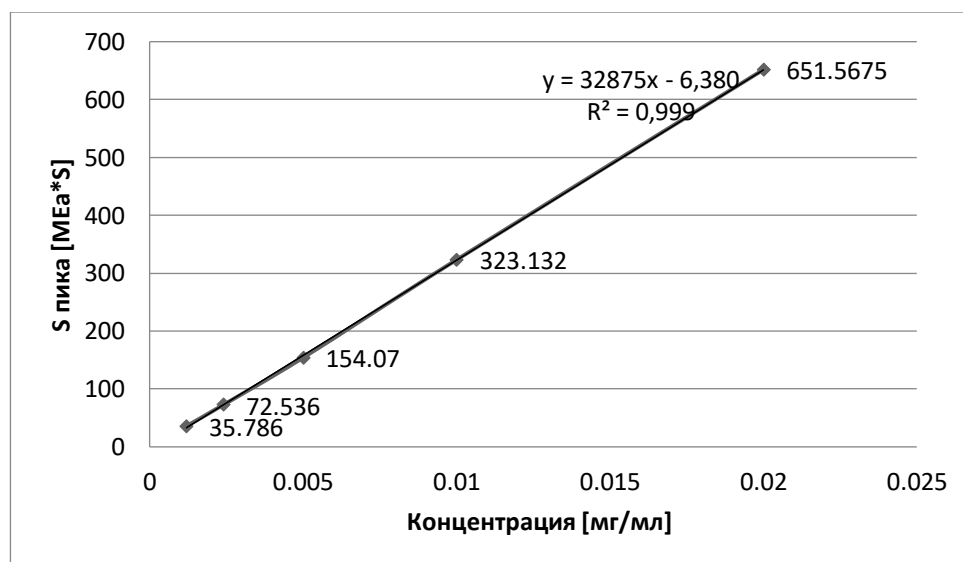


Рисунок 10 – Градуировочный график дексаметазона в воде

Длительность хроматографирования составляла 5 мин. Для получения калибровочных графиков использовалась линейная интерполяция со свободным коэффициентом ($y = kx + b$) и с весами $1/x$ [75].

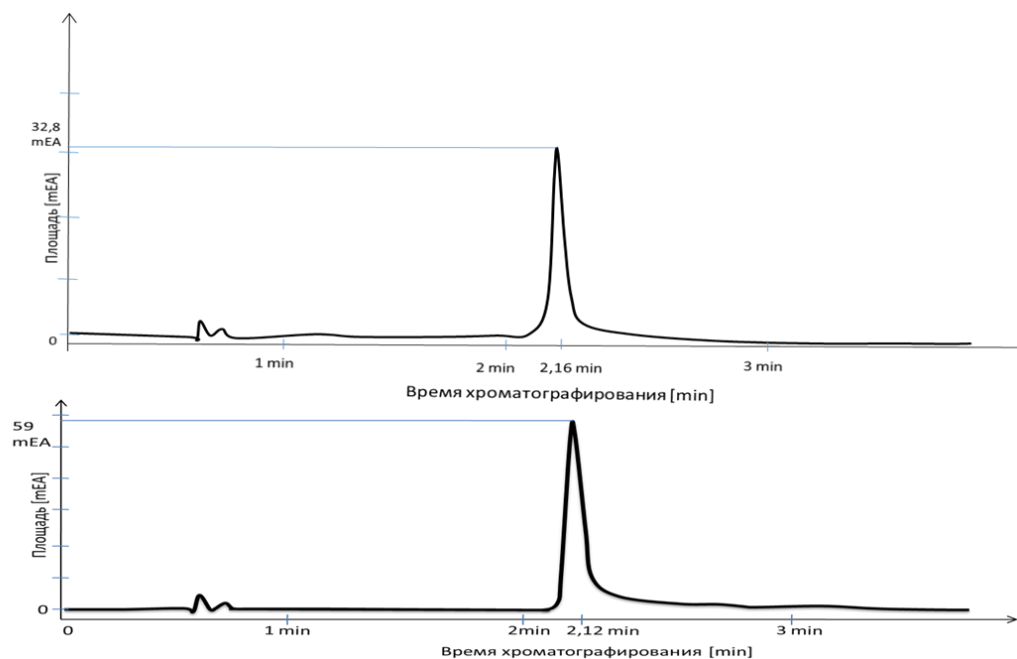


Рисунок 11 – График зависимости площади пика дексаметазон от времени хроматографирования

При обработке смывов со скэффолдов в начале третьей минуты получены рефлексy, соответствующие дексаметазону. Площадь рефлексy связана с количеством вещества, вышедшего из микрокапсул уравнением, полученным при построении градуировочного графика для дексаметазона $y = 32875x - 6,380$. В калибровочном уравнении значения y – соответствует площади пика, а x – соответствует концентрации вышедшего из капсул вещества дексаметазона. Средняя площадь пиков при 400 мкл капсул была равна 59 [МЕа*S], а при 200 мкл капсул – 32,8 [МЕа*S]. При подстановке данных площадей в уравнение, получается, что количество вышедшего дексаметазона при 400 мкл капсул практически в 2 раза больше чем при 200 мкл капсул, и равно 0,002 мг/мл.

Для того чтобы определить, достаточно ли данной концентрации дексаметазона для эффекта на клетки, были рассмотрены статьи по взаимодействию дексаметазона с бактериями. Изучив работу [87] можно сказать, что концентраций 5 мкМ, 15 мкМ и 150 мкМ (Sigma) достаточно для того, чтобы снижать уровни цикотина (CCL2), индуцированные бактериями, в

культурах первичных резус-астроцитов и микроглии, а также олигодендроцитов человека после 48 ч инкубации. Кроме того, в работе было подтверждено, что противовоспалительный эффект дексаметазона обусловлен его долей, а не веществом-носителем (2-гидроксипропил) - β -циклодекстрином.

В работе [88] оценивали выживаемость клеток рибосомных генов (RGC) и Мюллера, собирали кондиционированные среды этих культур для количественного определения воспалительных цитокинов, секретируемых этими клетками, с использованием мультиплексного анализа, как в присутствии, так и в отсутствие дексаметазона (1 мкМ). В результате было выяснено, что противовоспалительные свойства дексаметазона могут сохранить кластеры рибосомных генов RGCs. Уровни интерлейкин 1, бета (IL-1 β), интерлейкин (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF α) значительно увеличиваются в совместных культурах, поддерживаемых в присутствии высокого уровня глюкозы, в то время как дексаметазон возвращает концентрацию этих цитокинов к базальным значениям. Вариантом лечения в работе было предложено использование имплантата IVT с медленным высвобождением дексаметазона. Таким образом, дексаметазон может также защищать RGC при использовании в формуле с замедленным высвобождением.

В работе [89] исследовалось влияние препарата дексаметазон на скелетные мышцы. Было выяснено, что ведение 5–25 нМ дексаметазон улучшает миогенез *in vitro* за счет усиления дифференцировки и слияния миотрубок миогенных клеток. Исследования показали, что дексаметазон может ингибировать синтез белка и пролиферацию миобластов *in vitro*.

Следовательно, можно сделать вывод, что несколько нМ дексаметазона достаточно, чтобы воздействовать на клетки и получить терапевтический эффект, также для усиления противоопухолевого эффекта, возможно, сочетать дексаметазон в комплексе с другими препаратами.

3.3 Оценка влияния шероховатости на смачиваемость модифицированной поверхности

В таблице 2 приведены значения краевых углов смачивания θ для сплава Ti6Al4V до и после модификации его поверхности полиэлектролитными микрокапсулами.

Таблица 2

Образец	Контактный угол θ , °
Контроль	$86,9 \pm 0,1$
200 мкл	$62,4 \pm 1,2$
400 мкл	$12,6 \pm 0,6$

На рисунке 12 представлено изображение капли в ходе измерения смачиваемости поверхности скэффолда.

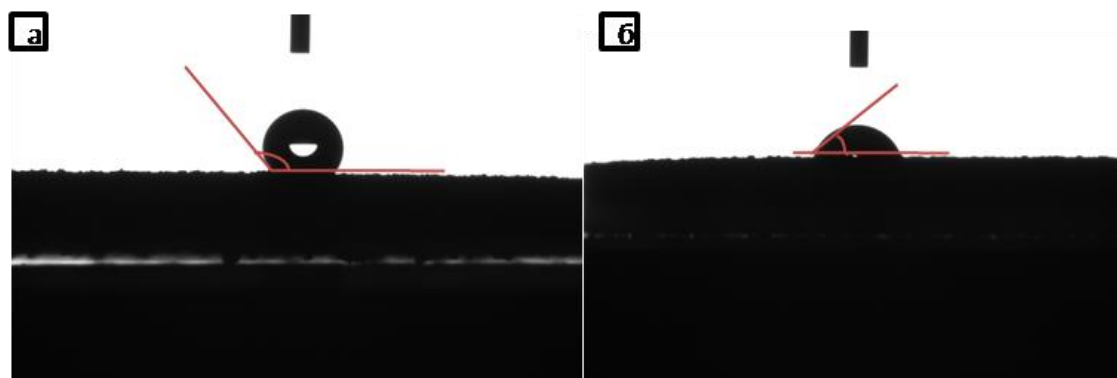


Рисунок 12 – Смачивание поверхности твердого тела: ограниченно смачивается (гидрофобная поверхность) (а); хорошо смачивается (гидрофильная поверхность) (б)

Согласно полученным данным, установлено существенное изменение смачиваемости поверхности скэффолдов в результате модификации полиэлектролитными капсулами, контактные углы смачиваемости изменяются от $86,9^\circ$ (контрольный образец) до $62,4^\circ$ (200 мкл) и $12,6^\circ$ (400 мкл) как видно из таблицы 2. Можно сделать вывод, что модификация поверхности образцов полиэлектролитными капсулами приводит к уменьшению краевых углов

смачивания при контакте поверхности с водой. Это свидетельствует об увеличении гидроксильных групп на поверхности модифицированного образца. В результате уменьшение краевого угла смачивания, подтверждает то, что поверхность материала после модификации приобретает гидрофильные свойства.

Основываясь на полученных результатах, был проведен сравнительный анализ литературы в работе [90]. Проведено исследование свойств мультислойных покрытий на основе сополимеров и декстран сульфата. Методом лежащей капли измеряли контактный угол смачивания мультислойных покрытий. В результате выяснено, что структура сополимера оказывает влияние на гидрофильные свойства и топологию мультислойного покрытия. Зависимость значения контактного угла смачивания от степени замещения сополимера носит нелинейный характер. Уменьшение контактного угла смачивания хорошо согласуется с наличием полиэлектролитных капсул на поверхности покрытия.

Также наличие полиэлектролита оказывает влияние на морфологию поверхности формируемого покрытия. Мультислои на основе сополимеров использующихся в данной работе, имеют меньшую шероховатость по сравнению с не модифицированной поверхностью.

В работе [91] поверхность алюминия была модифицирована, используя полиэлектролиты. Не модифицированные поверхности алюминия характеризовались контактными углами смачиваемости в 81° и 58° . В результате модифицирования угол уменьшался до 28° и 26° , что свидетельствует об увеличении количества гидроксильных групп на поверхности.

Таким образом, данной работе, скэффолды с нанесенными капсулами обладают аналогично большей гидрофильностью по сравнению с необработанными. Кроме того, в работе [86] установлено, что повышение смачиваемости (гидрофильности), поверхности приводит к увеличению общего

числа клеток на границе контакта имплантата и костной ткани по сравнению со значением, полученным на гидрофобном материале. На измерение характеристик смачиваемости поверхности в совокупности оказывают влияние два параметра: наличие гидрофильных связей и шероховатость поверхности.

Данные измерения шероховатости образцов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Образец	Ra, мкм	Rz, мкм	Rmax, мкм
Ti6Al4V	19,8 ±1,8	113,9 ±13,3	129,1 ±11,8
Ti6Al4V 200 мкл	18,8±0,6	105,2±3,5	123,2±5,7
Ti6Al4V 400 мкл	18,6±1,7	96,2 ±4,5	112,4±3,8

Проанализировав полученные данные, можно сказать, что параметры шероховатости изменяются в результате модификации полиэлектролитными капсулами. Кроме того, можно сделать вывод, что при уменьшении значений шероховатости образцов гидрофильные свойства поверхности скэффолдов возрастают.

Согласно работе [92] шероховатость поверхности оказывает влияние на ее смачиваемость. Последняя характеризуется углом смачивания θ , вершина которого находится на периметре смачивания – линии контакта трех фаз, одна сторона принадлежит поверхности «твердое тело – смачивающая жидкость», другая является касательной к поверхности смачивающей жидкости. Если угол θ острый, то поверхность является смачиваемой, а если тупой, – то несмачиваемой или плохо смачиваемой. В случае шероховатой поверхности угол смачивания θ_w определяется уравнением Венцеля-Дерягина:

$$\cos \theta_w = K_w \cos \theta \quad (1)$$

где θ – макроскопический угол смачивания, а $K_{ш} > 1$ – коэффициент шероховатости поверхности, равный отношению площади шероховатой поверхности к площади ее проекции на горизонтальную плоскость.

Из соотношения (1) следует, что если поверхность смачиваемая, то вследствие шероховатости угол смачивания уменьшается, а если несмачиваемая, – увеличивается.

В работе [93] была исследована зависимость между смачиваемостью и шероховатостью поверхности, результаты показали, что угол контакта уменьшается с увеличением шероховатости поверхности, но только до определенного предела, после которого это соотношение не наблюдалось. Капли воды не могут легко распространяться ни на низкой, ни на сильно шероховатой поверхности. На гладких поверхностях не хватает достаточных пиков и впадин для распространения капли жидкости, в то время как на сильно шероховатых поверхностях высокие пики и глубокие впадины препятствуют распространению капли на поверхности.

Глава 4. Социальная ответственность

Введение

Данный раздел выпускной квалификационной работы посвящен вопросам обеспечения нормативных условий труда и(санитарно-гигиенические требования, обеспечение пожарной безопасности, защита от опасных и вредных производственных факторов) в соответствии с нормативными документами.

Титановые сплав и изделия из них являются биоинертными, ввиду этого сетчатые матрицы для регенеративной медицины (скэффолды) необходимо модифицировать, придавать поверхности биоактивные свойства для улучшения остеокондуктивных свойств на границе раздела имплантат-кость. Одним из способов модифицирования поверхности Ti6Al4V является микрокапсулирование, которое может выступать как в качестве биосовместимого слоя, так и использоваться для доставки лекарственных средств. Данная работа представляет собой исследование влияния осаждения скэффолдов титанового сплава полиэлектролитными капсулами с иммобилизированным дексаметазоном на физико-химические свойства поверхности, это предполагает работу на различных установках. Таких как прибор EasyDrop (Kruess, Германия) для определения угла смачиваемости, профилограф Hommel tester t1000 сканирующий электронный микроскоп с энергодисперсионной приставкой Quanta 200 3D и т.д.

Поэтому рассмотрение безопасности и гигиены труда при осуществлении работ по измерению характеристик покрытия с помощью специального оборудования для определения шероховатости, угла смачиваемости, морфологии поверхности особенно важно при проведении данного исследования.

Данный раздел рассматривает опасные и вредные факторы исследования, а так же отвечает на вопросы безопасности рабочего и сохранности его здоровья.

4.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.

1.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства.

Правовые нормы трудового законодательства, относительно работы в описанных выше условиях регулируются таким документом как, Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) [1]. Таким образом, нормальная продолжительность рабочего времени не может превышать 40 часов в неделю, а режим работы предусматривает продолжительность рабочей недели, в данном случае шестидневная рабочая неделя. Как следствие, применяется следующий режим работы: с понедельника по пятницу 7 часов в день, в субботу 5 часов в день. Оплата труда производится в размере не меньше МРОТ, и нормы труда установлены в соответствии с уровнем техники, технологии, организации производства и труда.

4.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя.

Рациональная планировка рабочего места должна обеспечивать: наилучшее размещение орудий и предметов труда, не допускать общего дискомфорта, уменьшать утомляемость работника, повышать его продуктивность труда.

Согласно ГОСТ 12.2.032-78 «ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.» [2], должны быть соблюдены требования о размере зоны досягаемости моторного поля в вертикальной и горизонтальной плоскостях, высоты рабочей поверхности, пространства для ног и рабочего сиденья. Отрегулировано размещение средств отображения информации, именно мониторов ЭВМ: под углом $\pm 15^\circ$ от нормальной линии взгляда и в горизонтальной плоскости под углом $\pm 15^\circ$ от сагиттальной плоскости.

4.2 Производственная безопасность.

4.2.1. Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.

В ходе анализа рабочего места при проведении исследований было выявлено, что в лаборатории возможно наличие таких вредных и опасных факторов, как:

- Отклонение показателей микроклимата;
- Превышение уровня шума;
- Недостаточная освещенность рабочей зоны;
- Опасность электрического тока;

Все вышеописанные факторы объединены в таблице 4 и классифицированы в соответствии с ГОСТ 12.0.003-2015 [3].

Таблица 4 - Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Тип фактора		Нормативные документы
	Вредный	Опасный	
1. Отклонение показателей микроклимата			СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.[4]
2. Превышение уровня шума			ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ. Шум. Общие требования безопасности.[5]

3. Недостаточная освещенность рабочей зоны			СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278–03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий.[7]
4. Опасность электрического тока		+	Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты. ГОСТ 12.1.019-2017[9]

Рассмотрим факторы таблицы 4 подробнее.

4.2.2 Отклонение показателей микроклимата.

Микроклиматом называются метеорологические условия внутри производственных помещений. К показателям входящим в понятие микроклимат можно отнести такие факторы как: температура воздуха, скорость движения воздуха, влажность и тепловое излучение. Отклонение микроклиматических условий от нормы могут вызвать такие факторы, как изменение природных условий, к ним относятся аномальная жара или мороз.

Повышенная влажность воздуха затрудняет терморегуляцию организма, т.к. происходит снижения испарения пота, а пониженная влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных путей.

Так же недостаточная вентиляция рабочего помещения, повышение влажности воздуха, попадание прямых солнечных лучей, перегрев оборудования. Перечисленные отклонения могут вызвать у человека ухудшение самочувствия, что напрямую влияет на его работоспособность, производительность и здоровье.

Санитарными нормами, установленными для производственных помещений [4] заданы оптимальные и допустимые диапазоны температуры воздуха, скорости движения молекул и влажности воздуха.

В таблицах 5-6 представлены оптимальные и допустимые параметры рабочей зоны для различных категорий работ. В нашем случае, категория работ - Па, т.е. работы, связанные с постоянной ходьбой, выполняемые стоя или сидя, но не требующие перемещения тяжестей.

Таблица 5 - Оптимальные и допустимые параметры температуры для рабочей зоны

Период года	Категория работ по уровню энерготрат, Вт	Температура воздуха, °С		Температура поверхностей, °С
		диапазон оптимальных величин ниже	диапазон оптимальных величин выше	
Холодный	Па (175-232)	17,0-18,9	21,1-23,0	16,0-24,0
Теплый	Па (175-232)	18,0-19,9	22,1-27,0	17,0-28,0

Таблица 6 - Оптимальные и допустимые параметры скорости движения воздуха для рабочей зоны

Период года	Категория работ по уровню энерготрат, Вт	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с	
			для диапазона температур воздуха ниже оптимальных величин, не более	для диапазона температур воздуха выше оптимальных величин, не более
Холодный	Па (175-232)	15-75	0,1	0,3
Теплый	Па (175-232)	15-75	0,1	0,4

К средствам коллективной защиты можно отнести установки кондиционирования воздуха, основная задача которых поддерживать параметры воздуха в установленных пределах, для обеспечения надежной работы и комфортных условий для работников.

4.2.3 Превышение уровня шума

Производственным шумом называется шум на рабочих местах, на участках или на территориях предприятий, который возникает во время

производственного процесса. Источниками шума на производстве является транспорт, технологическое оборудование, системы вентиляции, пневмо- и гидроагрегаты, а также источники, вызывающие вибрацию. В нашей научно-исследовательской лаборатории не находится никаких приборов и устройств, создающих шум, который может оказать влияние на здоровье.

Следствием вредного действия производственного шума могут быть:

- профессиональные заболевания,
- повышение общей заболеваемости,
- снижение работоспособности,
- снижение производительности труда.

Уровень шума на рабочем месте математиков - программистов и операторов видеоматериалов не должен превышать 50дБА, а в залах обработки информации на вычислительных машинах - 65дБА. Для снижения уровня шума стены и потолок помещений, где установлены компьютеры, могут быть облицованы звукопоглощающими материалами с максимальными коэффициентами звукопоглощения в области частот 63 - 8000 Гц.

Средства индивидуальной защиты органов слуха работающих установлены ГОСТ 12.4.318-2019 по системе стандартов безопасности труда. К средствам защиты относятся противошумные шлемофоны (шлемы), наушники, заглушки, вкладыши. Они эффективно защищают организм от раздражающего действия шума, предупреждая возникновение различных функциональных нарушений и расстройств, если правильно подобраны и систематически используются.

Для определения допустимого уровня шума на рабочих местах используется ГОСТ 12.1.003-2014 ССБТ. «Шум. Общие требования безопасности.» [5], СН 2.2.4/2.1.8.562–96. «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории застройки» [6]. В таблице 7 приведены допустимые уровни звукового давления на рабочем месте согласно нормам из СН 2.2.4/2.1.8.562–96.

Таблица 7 - Допустимы уровни звукового давления на рабочем месте,
согласно [6]

Вид деятельности	Частота, Гц							
	Уровень звукового давления, дБ							
Научная деятельность,	1	1	4	9	5	2	0	8

В первую очередь следует использовать средства коллективной защиты.

По отношению к источнику возбуждения шума коллективные средства защиты подразделяются на средства, снижающие шум в источнике его возникновения, и средства, снижающие шум на пути его распространения от источника до защищаемого объекта.

Внутри здания тихие помещения необходимо располагать вдали от шумных так, чтобы их разделяло несколько других помещений или ограждение с хорошей звукоизоляцией.

4.2.4 Недостаточная освещенность рабочей зоны

Качество освещения влияет на работоспособность сотрудника, на его психологическое состояние в процессе выполнения работ. Наиболее благоприятное влияние на состояние сотрудника оказывает преимущественно естественное освещение. Нормы естественного, искусственного и совмещенного освещения зданий и сооружений, мест производства работ вне зданий представлены в СанПиНе 2.2.1/2.1.1.1278–03. «Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий» [7] он определяет наименьшую освещенность рабочих поверхностей в производственных помещениях в зависимости от вида производимой деятельности. В соответствии с СП 52.13330.2016 «Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*» [8]

все зрительные работы делятся на 8 разрядов и зависимости от размера объекта различия и условий зрительной работы. Принимаем четвертый разряд зрительной работы (средней точности). Допустимые значения наименьшей освещенности рабочих поверхностей в производственных помещениях в соответствии с выше обозначенным документом, для четвертого разряда зрительной работы приведены в таблице 8. На рабочей поверхности должны отсутствовать резкие тени, которые создают неравномерное распределение поверхностей с различной яркостью в поле зрения, искажает размеры и формы объектов различия, в результате повышается утомляемость и снижается производительность труда.

Таблица 8 – Нормирование значения освещенности на рабочих местах производственных помещений при искусственном освещении

Характер Зрительной работы	Наименьший размер объекта,	Подразряд зрительной работы	Контраст объекта различия	Характер фона	Освещенность, лк	
					Комбинированное	Общее
Средняя точность (4	0,5-1,0	а	Малый	Темный	750	300
		б	Малый	Средний	500	200
Разряд зрительной работы)		в	Средний	Темный	500	200
			Малый	Светлый	400	200
			Средний	Светлый	400	200

г) Предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные) для минимизации воздействия фактора

Естественного освещения в лаборатории по условиям зрительной работы, как правило, недостаточно, как правило, недостаточно, поэтому на рабочих местах оказывается задействованным и искусственное освещение. Оно может быть обеспечено с помощью люминесцентных ламп ЛВ (белого цвета) мощностью 20, 40, 80 Вт. Для рабочих мест с искусственным освещением регламентирована допустимая освещенность, согласно действующим санитарным нормам и правилам СП 52.13330.2016 [9]. Согласно СП

52.13330.2016 газоразрядные лампы приняты в качестве основного источника света. Необходимо учитывать, пульсацию светового потока, слепящее действие, а также возникновение стробоскопического эффекта. Для уменьшения коэффициента пульсации люминесцентные лампы включают в разные фазы трехфазной электрической сети.

4.2.5 Электробезопасность и пожаробезопасность.

Основными причинами воздействия тока на человека являются: случайные проникновения или приближение на опасное расстояние к токоведущим частям; появление напряжения на металлических частях оборудования в результате повреждения изоляции и т.д.

Поражающее действие электрического тока зависит от значения и длительности протекания тока через тело человека, рода и частоты тока, места протекания тока, индивидуальных свойств человека. Опасной величиной тока является ток, равный 0,001 А, а смертельной 0,1 А. Также исход электропоражения зависит от состояния внешней среды. Могут быть следующие виды воздействий:

- термическое (ожог);
- электрическое;
- механическое (электрометаллизация);
- биологическое (паралич мышц, электрический удар).

Устанавливает предельно допустимые уровни (ПДУ) напряжений и токов ГОСТ 12.1.038 – 82. [9]

Помещение, в котором производилась дипломная работа, относится к помещениям третьего класса, так как там отсутствуют условия, создающие повышенную или особую опасность, вследствие этого к оборудованию предъявляются следующие требования:

- экран видеомонитора должен находиться на расстоянии не менее 50 см от пользователя (расстояния от источника);

– защитное заземление — это преднамеренное электрическое соединение с землей или ее эквивалентом металлических нетоковедущих частей, которые могут оказаться под напряжением.

Цель защитного заземления – снизить до безопасной величины напряжение относительно земли на металлических частях оборудования, которые не находятся под напряжением, но могут оказаться под напряжением вследствие нарушения изоляции электроустановок. В результате замыкания на корпус заземленного оборудования снижается напряжение прикосновения и, как следствие, ток, проходящий через тело человека, при его прикосновении к корпусам.

Защитное заземление применяется в трехфазных трех проводных сетях напряжением до 1000В с изолированной нейтралью, а в сетях напряжением 1000В и выше с любым режимом нейтрали.

Наибольшие допустимые значения сопротивления заземления растеканию тока, установленные правилами устройства электроустановок, составляют для установок до 1000В 4 Ом – при суммарной мощности генераторов или трансформаторов, питающих данную сеть, не более 100 кВА. Наиболее допустимое значение постоянного тока 0,1 А. Наиболее допустимое значение напряжения 36В [10].

Поэтому к работе на ПЭВМ допускаются лица, прошедшие обучение безопасным методам труда, вводный инструктаж, первичный инструктаж на рабочем месте. Каждый работник должен знать правила первой медицинской помощи при поражении электрическим током, для того, чтобы быть готовым оказать помощь другим работникам.

Здание, где был разработан дипломный проект, построено из кирпича. Помещение снабжено противопожарной защитой, направленной на предотвращение воздействия на людей опасных факторов пожара и ограничения материального ущерба от негорючее помещение относится к 1-й степени огнестойкости по СНиП 21-01-97 [11]. Возникновение пожара при

работе с электронной аппаратурой может быть по причинам электрического характера. Причины возникновения пожара электрического характера: короткое замыкание, перегрузки по току, искрение и электрические дуги, статическое электричество и т. п..

Пожарная безопасность обеспечивается наличием огнетушителей:

Огнетушитель углекислотный (ОУ-2). ОУ-2 предназначен для тушения загораний веществ, горение которых не может происходить без доступа воздуха, загораний электроустановок, находящихся под напряжением не более 10 000 В, жидких и газообразных веществ (класс В,С,Е), загораний в архивах, музеях, картинных галереях. Огнетушитель химический водно-пенный (ОХВП-10). ОХВП-10 предназначен для тушения начальных загораний твердых веществ и легковоспламеняющихся жидкостей, за исключением щелочных металлов и веществ, горение которых происходит без доступа воздуха. Запрещается использовать огнетушитель ОХВП-10 для тушения загоревшихся электроустановок, находящихся под напряжением.

Здание должно соответствовать требованиям пожарной безопасности, а именно, наличие охранно-пожарной сигнализации, плана эвакуации, порошковых или углекислотных огнетушителей с поверенным клеймом, табличек с указанием направления к запасному (эвакуационному) выходу [11].

4.3. Экологическая безопасность.

4.3.1. Анализ влияния процесса исследования на окружающую среду.

Вопрос об охране окружающей среды является актуальным и крайне важным в настоящее время, так как с каждым годом увеличивается количество веществ, загрязняющих окружающую среду.

В ходе данной работы были использованы следующие ресурсы:

1. электроэнергия для работы;
2. бумага;
3. титановые образцы.

С точки зрения потребления ресурсов компьютер потребляет сравнительно небольшое количество электроэнергии, что положительным образом сказывается на общей экономии потребления электроэнергии в целом.

При написании ВКР вредных выбросов в атмосферу, почву и водные источники не производилось, радиационного заражения не произошло, чрезвычайные ситуации не наблюдались, поэтому не оказывались существенные воздействия на окружающую среду, и никакого ущерба окружающей среде не было нанесено.

Для утилизации титановых проб используют специальные контейнеры для неорганических материалов. Ввиду того, что титан не токсичен, предварительной обработке перед утилизацией он не подвергается. Вывоз отработанных проб продуктов осуществляется специализированными службами.

4.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях.

4.4.1. Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований.

Лаборатория расположена в городе Томск с континентально-циклоническим климатом и природные явления (землетрясения, наводнения, засухи, ураганы и т. д.), в данном городе отсутствуют.

Возможными ЧС на объекте в данном случае, могут быть сильные морозы и несанкционированное проникновение на рабочее место. В результате порывов ветра могут быть обрывы линий электропитания, из-за чего возможны перебои в электроснабжении; перегрузки, которые могут стать причиной пожара. Для предотвращения подобных ситуаций необходима организация системы аварийного электропитания, по возможности проведение линии электроснабжения под землей. Низкие температуры могут привести к авариям систем теплоснабжения.

4.4.2. Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС.

В случае переморозки труб должны быть предусмотрены запасные газовые обогреватели с катализатором. В случае перебоев в расписании движения общественного транспорта должен быть предоставлен транспорт служебный.

Так же возможна такая техногенная чрезвычайная ситуация как диверсия.

Диверсия – совершение взрыва, поджога или иных действий, направленных на разрушение или повреждение предприятий, сооружений, путей и средств сообщения, средств связи, объектов жизнеобеспечения населения в целях подрыва экономической безопасности и обороноспособности Российской Федерации (ч.1 ст. 281 УК РФ).

Меры безопасности при угрозе проведения террористических актов:

- следует действовать в соответствии с рекомендациями, полученными по системе оповещения.
- быть предельно внимательным к окружающим подозрительным предметам. Не прикасаться к ним. О данных предметах следует сообщить компетентным органам.
- при обнаружении подозрительного предмета в подъезде своего дома или на придомовой территории – следует опросить соседей, возможно, он принадлежат им. Если владелец не установлен - немедленно сообщить о находке в отделение полиции.

Для предотвращения диверсии на предприятиях введен пропускной режим совместно с системой видеонаблюдения. Так же некоторые объекты ограждены.

Во всех перечисленных случаях:

- не следует трогать, вскрывать и передвигать находку;
- следует зафиксировать время обнаружения находки;

- постараться сделать так, чтобы люди отошли как можно дальше от опасной находки;
- обязательно дождаться прибытия оперативно-следственной группы.

Выводы по разделу

В данном разделе были рассмотрены вопросы обеспечения безопасных, безвредных и пожароопасных условий труда, необходимых при выполнении и написании выпускной работы. Были выделены факторы, оказывающие вредное и опасное влияние на студента в ходе написания работы.

В итоге было получено, что помещение, где осуществлялся эксперимент, является помещением без повышенной опасности по степени вероятности поражения электрическим током.

В результате анализа опасных и вредных факторов можно сделать вывод, что помещение, где был разработан дипломный проект, принадлежит к категории помещений без повышенной опасности по степени вероятности поражения электрическим током.

Для создания комфортных условий относительно микроклимата помещения необходимо наряду сестественной применять искусственную (механическую) вентиляцию, например, установить кондиционеры.

В случае ЧС в лаборатории присутствует план эвакуации, огнетушитель. Лаборатория закрывается на сигнализацию и корпус находится под вахтовой охраной.

По состоянию пожаробезопасности помещение соответствует нормам.

Глава 5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое довольно сложно на первых этапах жизненного цикла продукта, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности (потенциала) разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований. Через такую оценку ученый может найти партнера для дальнейшего проведения научного исследования, коммерциализации результатов такого исследования и открытия бизнеса.

Любой ученый заинтересован в тех потребителях, которые приобретут его разработку по цене, обеспечивающей получение прибыли в достаточном объеме и на протяжении длительного периода. Поэтому необходимо четко представлять, кто является конечным потребителем разработки или кто может стать им в будущем и по какой причине они эту разработку приобретают, т. е. определить свой целевой рынок.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, посвященного исследованию влияния осаждения скэффолдов титанового сплава полиэлектролитными капсулами с иммобилизованным дексаметазоном на физико-химические свойства поверхности.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- проанализировать конкурентные технические решения проекта;
- провести SWOT-анализ;

- выполнить планирование и организацию научного исследования;
- создать диаграмму или график Гантта;
- определить бюджет научного проекта;
- определить ресурсоэффективность проекта.

5.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения.

Целесообразно проводить данный анализ с помощью оценочной карты, для этого были отобраны 2 конкурентные разработки.

Расчет показателя конкурентоспособности производился по формуле:

$$K = \sum_i B_i \cdot V_i,$$

где B_i – бал i -го показателя, V_i – вес показателя (в долях единицы).

Таблица 9 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_{ϕ}	$B_{\kappa 1}$	$B_{\kappa 2}$	K_{ϕ}	$K_{\kappa 1}$	$K_{\kappa 2}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Биоактивность	0,16	4	4	3	0,64	0,59	0,48
Износостойкость	0,14	5	4	4	0,7	0,56	0,56
Токсичность	0,12	5	4	5	0,6	0,48	0,6
Время регенерации	0,15	3	4	3	0,5	0,6	0,45
Предполагаемый срок эксплуатации	0,1	2	3	3	0,2	0,3	0,3
Цена	0,1	4	3	4	0,4	0,3	0,4

Продолжение таблицы 9

Конкурентоспособность имплантата	0,05	4	5	3	0,2	0,25	0,15
Наличие сертификации разработки	0,12	5	5	5	0,6	0,6	0,6
Послепродажное обслуживание	0,06	5	5	5	0,3	0,3	0,3
Итого	1				4,09	3,98	3,84

Как видно из таблицы 9 конкурентоспособность имплантатов из металлов с покрытием выше, чем у керамических, металлических и полимерных эндопротезов. Это связано с тем, что керамические имплантаты являются очень хрупкими и велика вероятность разрушения эндопротеза. Из 100 тыс. операций по трансплантации костной ткани, проводимых ежегодно в Великобритании, 18% составляют повторные операции по замене имплантата, утраченного в силу описанной выше причины. В 73% случаев применения металлических имплантатов наблюдаются иммунодепрессия, изменения иммунореактивности и другие иммунные сдвиги, что повышает вероятность послеоперационных осложнений. Полимеры же, в свою очередь, имеют большую мягкость, что соответствует требованиям тазобедренного сустава.

5.2 SWOT – анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта.

Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде. Дадим трактовку каждому из этих понятий

Таблица 10 – Матрица SWOT

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Заявленная экономичность и энергоэффективность технологии</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки</p> <p>Сл2. Недостаток финансовых средств</p> <p>Сл3. Большой срок поставок материалов и комплектующих,</p>
	<p>С2. Экологичность технологии</p> <p>С3. Квалифицированный персонал</p> <p>С4. Маленький срок готовых результатов при проведении научного исследования</p>	<p>используемых при проведении научного исследования</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Появление дополнительного спроса на новый продукт</p> <p>В2. Повышение стоимости конкурентных разработок</p> <p>В3. Использование научно-исследовательские достижения ТПУ</p>		
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p>		

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

В рамках данного этапа необходимо построить интерактивную матрицу проекта. Ее использование помогает разобраться с различными комбинациями взаимосвязей областей матрицы SWOT. Возможно использование этой матрицы в качестве одной из основ для оценки вариантов стратегического выбора. Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-».

Таблица 11 – связь сильных сторон с возможностями

Сильные стороны проекта				
Возможности проекта	В1	+	+	-
	В2	+	-	0
	В3	+	0	-

Слабые стороны проекта				
Возможност и проекта		Сл.1	Сл.2	Сл.3
	В1	0	+	-
	В2	0	-	0
	В3	+	+	0

Сильные стороны проекта					
Угрозы пр оекта		С1	С2	С3	С4
	У1	+	+	+	-
	У2	+	0	0	-

	У3		-	-	0	+
--	----	--	---	---	---	---

Слабые стороны проекта				
		Сл.1	Сл.2	Сл.3
Угрозы проекта	У1	+	-	-
	У2	0	-	-
	У3	0	-	0

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих сильных сторон и возможностей, или слабых сторон и возможностей и т.д. следующего вида: В1С2С5; В2С3С4; В3С1С3. Каждая из записей представляет собой направление реализации.

5.3 Планирование научно-технического исследования

Для выполнения научных исследований сформирована рабочая группа, в состав которой входит руководитель и 2 инженера. В нашем случае руководителем является Сурменова М.А.

В данном разделе составлен перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведено распределение исполнителей по видам работ. Порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение исполнителей и этапы выполняемых работ

Контрольное событие	№	Дата	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель

Продолжение таблицы 12

Изучение литературы	2	Изучение и подбор необходимых материалов	Инженер
	3	Определение направления исследований	Руководитель, Инженер
	4	Календарное планирование работ по теме	Руководитель
Процесс модификации имплантата	5	Синтез капсул	Инженер
	6	Проведение исследований	
	7	Обработка полученных данных	
Оценка результатов	8	Оценка эффективности результатов	Руководитель, Инженер
Координирование и контроль проекта	9	Консультирование исполнителя и контроль выполнения проекта	Руководитель
Подготовка технической документации и проектирование	0 1	Разработка принципиальной схемы	Инженер
Оформление комплекта документации по НИР	1 1	Формирование пояснительной записки	Инженер

5.4 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используем следующую формулу:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5},$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{\min_i} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, чел.-дн.;

t_{\max_i} – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяем продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{p_i} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i},$$

где T_{p_i} – продолжительность одной работы, раб.дн.;

$t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

5.5 Разработка графика проведения научного исследования

Для определения календарных дней выполнения работы необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{кi} = T_{pi} \cdot k_{кал},$$

где $T_{кi}$ – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{кал}$ – коэффициент календарности.

Для построения графика проектных работ необходимо рассчитать коэффициент календарности по следующей формуле:

$$k_{кал} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22$$

Предполагается что и руководитель, и инженер работают по 6-дневной рабочей неделе. По производственному календарю на 2020 год суммарное

количество выходных и праздничных дней составляет: при шестидневной рабочей неделе – 66 дней.

где $T_{\text{кал}}$ – число календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – число выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ – число праздничных дней в году.

Календарный план-график проведения НИОКР по теме представлен в таблице 13

Таблица 13 –Распределение исполнителей и этапы выполняемых работ

№	Вид работ	Исполнитель	Тк, кал. дн.	Продолжительность выполнения работ																	
				сен		окт		нояб		дек		янв		фев		март		апр		май	
				1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	Составление технического задания	Руководитель	3	■																	
2	Изучение литературы	Инженер	15		■																
3	Процесс синтеза капсул	Инженер	5			■															
4	Проведение физико-химических исследований поверхности	Инженер	45				■	■													
5	Обработка полученных результатов	Руководитель Инженер	40							■	■	■									

Таблица 14 – Материальные затраты

Наименование материала	Единица измерения, 1мм*10мм*10мм	Количество	Цена на за ед Ц _i , руб	Затраты на материалы З _м , руб
Основные материалы				
Титановый сплав ВТ1-0	шт	8	4,0 6	32,48
Вспомогательные материалы				
Дистиллированная вода	мл	250	0,0 5	12,5
Плавиковая кислота	мл	50	1,0 3	5,15
Азотная кислота	мл	100	1,7 6	17,6
Дополнительные материалы				
Перчатки	шт	5	2,7 1	15,58
Халат	шт	1	45 9	527,8 5
Итого: 611,16 руб				

5.6.2 Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату. Расчет основной заработной платы:

$$З_{ЗП} = З_{осн} + З_{доп},$$

где $З_{осн}$ - основная заработная плата;

$З_{доп}$ – дополнительная заработная плата (20 % от $З_{осн}$).

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_p,$$

где T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником;

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d},$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года (при шестидневной неделе $M = 10,1$);

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала ($F_d = 1794$).

$$Z_m = Z_{\text{тс}} \cdot k_p,$$

где $Z_{\text{тс}}$ – заработная плата согласно Положению по оплате труда;

k_p – районный коэффициент ($k_p = 1,3$ для Томска).

Расчет основной заработной платы представлен в таблице 15

Таблица 15 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{\text{тс}}$, руб	k_p	Z_m , руб	$Z_{\text{дн}}$, руб	T_p , раб.дн	$Z_{\text{осн}}$, руб
Руководитель	27484,86	,3	35730,318	201,15	30	6034,50
Инженер	1200		1200	6,75	270	1822,50
Инженер_1	14584,32	,3	18959,2	106,73	5	533,65
Инженер_2	14584,32	,3	18959,2	106,73	2	213,46
Итого $Z_{\text{осн}} = 8604,11$						

5.6.3 Дополнительная заработная плата

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}},$$

где $З_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$З_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

5.6.4 Отчисления во внебюджетные фонды

Данные расходы включают обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Отчисления во внебюджетные фонды:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}),$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды ($k_{\text{внеб}} = 0,32$).

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 16

Таблица 16 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	6034,50	905,175

Продолжение таблицы 16

Инженер_1	533,65	80,0475
Инженер_2	213,46	32,019
Итого: 1017,2415 руб		
Коэффициент отчислений внебюджетные фонды	0,32	во
Всего отчислений во внебюджетные фонды: 3078,83руб		

5.6.5 Расчет затрат на научные и производственные командировки

Затраты на научные и производственные командировки исполнителей определяются в соответствии с планом выполнения темы и с учетом действующих норм командировочных расходов различного вида и транспортных тарифов, а также организационных взносов на конференции.

Расчеты по данному пункту представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Расчет затрат на научные и производственные командировки

Наименование мероприятия	Оплата, руб
Участие в конференции ПРФН-15 (Орг. взнос)	400
Итого: 400 руб.	

Накладные расходы определяются как:

$$Z_{\text{накл}} = \left(\frac{\text{сумма статей}}{7} \right) \cdot k_{\text{нр}},$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы ($k_{\text{нр}} = 0,16$).

5.6.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Расчет бюджета затрат в результате проведения научно-исследовательской работы представлен в таблице 18

Таблица 18 – Бюджет затрат

Наименование статьи	Сумма, руб
Материальные затраты	1114, 97
Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	8604, 11
Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	1017, 24
Отчисления во внебюджетные фонды	3078,83
Затраты на научные производственные командировки	400
Контрагентные расходы	0
Накладные расходы	892,62
Бюджет затрат	15107,77

5.7 Ресурсоэффективность

С помощью интегрального критерия ресурсоэффективности определим ресурсоэффективность автоматизированной системы. Формула для его определения имеет следующий вид:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i,$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности;

a_i – весовой коэффициент проекта;

b_i – бальная оценка проекта, устанавливается экспериментальным путем по выбранной шкале оценивания.

Таблица 19– Оценка характеристик проекта

Критерии	Весовой коэффициент	Бальная оценка разработки
1. Безопасность	0,25	5
2. Надежность	0,25	5
3. Удобство в эксплуатации	0,20	4
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0,20	4
5. Ремонтопригодность	0,10	3
Итого:	1,00	4,4

Для разрабатываемого проекта интегральный показатель ресурсоэффективности:

$$I_{pi} = 0,25 \cdot 5 + 0,25 \cdot 5 + 0,20 \cdot 4 + 0,20 \cdot 4 + 0,10 \cdot 3 = 4,4.$$

Полученное значение интегрального показателя свидетельствует о достаточно хорошей эффективности реализации технического проекта.

Выводы по главе «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

В ходе выполнения раздела «Финансовый менеджмент» был выполнен анализ конкурентоспособности. Проведён SWOT-анализ проекта, в ходе которого были выявлены потенциальные внутренние и внешние сильные и слабые стороны, возможности и угрозы. Из анализа выяснили, что потенциальных сильных сторон у проекта больше, чем слабостей, что свидетельствует о перспективности исследования. Сильными сторонами можно назвать то, что технология является экономичной, энергоэффективной и экологичной, имеет маленький срок готовых результатов при проведении научного исследования и имеет квалифицированный персонал. К слабым сторонам можно отнести отсутствие прототипа научной разработки,

Недостаток финансовых средств, Большой срок поставок материалов и комплектующих, используемых при проведении научного исследования.

При планировании научно-исследовательской работы был произведен подсчет бюджета исследования. В процессе формирования бюджета были использованы группировки по материальным затратам (611,16 руб), затратам по основной заработной плате исполнителей тем (8604,11 руб), затратам по дополнительной заработной плате (1017, 2415 руб), затратам на научные и производственные командировки (400 руб), отчислениям во внебюджетные фонды (3078,83) и накладным расходам (892,62 руб). Всего бюджет составил 15107,77 руб.

Проведена оценка результатов ресурсоэффективности, которая составила 4,4 из 5, что говорит о хорошей эффективности реализации технического проекта.

Проведение такого рода оценки коммерческой ценности необходимо, чтобы оценить состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Заключение

Для проведения эксперимента методом последовательной адсорбции синтезированы полиэлектролитные капсулы с иммобилизированным дексаметазоном. Посредством осаждения микрокапсул сферической формы с концентрацией 200 мкл и 400 мкл была модифицирована поверхность скэффолдов титанового сплава Ti6Al4V, изготовленных методом электронно-лучевого плавления. Полученные микрокапсулы показали узкий диапазон распределения по размеру – от 1,5 до 2,5 мкм, что позволяет говорить об универсальности данного метода синтеза, позволяющем получить достаточно однородные частицы.

В результате исследования морфологии установлена зависимость между количеством осаженных микрокапсул и гидрофильными свойствами поверхности. Увеличение концентрации загруженных дексаметазоном полиэлектролитных капсул на поверхности приводит к уменьшению краевого угла, что говорит об увеличении ее гидрофильности и может оказать положительное влияние на клеточную адгезию.

Выявлено, что параметры шероховатости изменяются в результате модификации полиэлектролитными капсулами. При уменьшении значений шероховатости образцов и увеличении количества полиэлектролитных капсул гидрофильные свойства поверхности скэффолдов возрастают. Контактный угол смачивания при концентрации 400 мкл составил $12,6 \pm 0,6^\circ$, параметр шероховатости – $Ra = 18,6 \pm 1,7$ мкм, что меньше чем при 200 мкл капсул, и характеризует поверхность модифицированных скэффолдов как смачиваемую.

При исследовании влияния осаждения микрокапсул на элементный состав методом энергодисперсионного анализа и осуществления количественного анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что при вскрытии скэффолда с 400 мкл капсул

высвобождается 0,002 мг/мл дексаметазона, что, на основе литературных данных, является достаточным, чтобы оказать противовоспалительное действие.

Список литературы

1. Kalyuzhnaya L. I. et al. Regenerative properties of human extra embryonal organs in tissue engineering //Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2018. – Т. 37. – №. 4. – С. 192-198.
2. Cazzola M. et al. Bioactive and antibacterial Ti6Al4V for bone contact applications//Termis European Meeting 2017. – Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society (Termis), 2017. – С. P820-P820.
3. Котлярова М. С. и др. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина для регенерации костной ткани //Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2017. – №. 4.
4. Садовой М. А. и др. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы //Хирургия позвоночника. – 2014. – №. 2.
5. Карпов Т. Е. и др. Аддитивные скаффолды на основе сплава ВТ6, модифицированные наночастицами и микрокапсулами, для замещения костных дефектов //Неделя науки СПбПУ. – 2017. – С. 463-465.
6. Кузнецова Д. С. и др. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) //Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6. – №. 4.
7. Chen Q., Thouas G. A. Metallic implant biomaterials //Materials Science and Engineering: R: Reports. – 2015. – Т. 87. – С. 1-57.
8. Тетерина А. Ю. и др. Биосовместимые трехмерные композиционные материалы на основе биополимеров и фосфатов кальция для тканевой инженерии //Химия, физика, биология: пути интеграции. – 2018. – С. 99-100.
9. Штильман М. И. Биоматериалы – важное направление биомедицинских технологий //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 5

10. Гомзяк В. и др. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу //Тонкие химические технологии. – 2017. – Т. 12. – №. 5. – С. 5-20.
11. Жуковский В. А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии //Innova. – 2016. – №. 2 (3).
12. Zaman H. A. et al. Metallic biomaterials for medical implant applications: a review //Applied Mechanics and Materials. – Trans Tech Publications, 2015. – Т. 735. – С. 19-25
13. Еманов А. А. и др. Оценка приживаемости и безопасности применения оссеоинтегрированных чрескожных имплантатов из разных сплавов //Биомедицина. – 2017. – №. 4.
14. Илларионов А. Г. и др. Применение металлических материалов для медицинских имплантатов //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22. – №. 4.
15. Логинов Ю. Н. и др. Пористая структура для медицинских имплантатов : пат. – 2019.
16. Регулярный В. Д. Изготовление имплантов из биоинертных сплавов на основе титана //Journal of AdvancedResearch in NaturalScience. – 2018. – №. 5. – С. 42-45.
17. Niinomi M., Boehlert C. J. Titanium alloys for biomedical applications //Advances in Metallic Biomaterials. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. – С. 179-213.
18. Иванов М. Б. и др. Механические свойства наноструктурного титана серийного производства. – 2011.
19. Чубукин А. С. Нанесение гибридных гидроксипатито-оксидтитановых покрытий золь-гель методом на сплав Ti6Al4V, используемый для медицинских имплантатов //Біофізичнийвісник. – 2013. – №. 30. – С. 81-86.

20. Ganjeh E., Sarkhosh H. Microstructural, mechanical and fractographical study of titanium-CP and Ti-6Al-4V similar brazing with Ti-based filler //Materials Science and Engineering A.– 2013. - V. 559. -P. 119–129.
21. Топольский В. Ф. и др. Разработка новых титановых биосовместимых сплавов для медицинского применения //Современная электрометаллургия. – 2012.
22. Elias C. N. et al. Biomedical applications of titanium and its alloys //Jom. – 2008. – Т. 60. – №. 3. – С. 46-49.
23. Niinomi M. Recent research and development in titanium alloys for biomedical applications and healthcare goods //Science and technology of advanced Materials. – 2003. – Т. 4. – №. 5. – С. 445.
24. Chia H. N., Wu B. M. Recent advances in 3D printing of biomaterials //Journal of biological engineering. – 2015. – Т. 9. – №. 1. – С. 4.
25. Осколков А. А. и др. Передовые технологии аддитивного производства металлических изделий //Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Машиностроение, материаловедение. – 2018. – Т. 20. – №. 3.
26. Безобразов Ю. А. и др. Анализ структуры образцов, полученных DMLS-и SLM-методами быстрого прототипирования //Инновационные технологии в металлургии и машиностроении. — Екатеринбург, 2012. – 2013.
27. Сорокин А. Е., Платонов М. М., Ларионов С. А. Селективное лазерное сплавление полимерных композиций на основе полиамида 12 //Труды ВИАМ. – 2017. – №. 9 (57).
28. Чемодуров А. Н. Применение аддитивных технологий в производстве изделий машиностроения //Известия Тульского государственного университета. Технические науки. – 2016. – №. 8-2.
29. Kurzynowski T., Gruber K., Chlebus E. The Use of Selective Laser Melting as a Method of New Materials Development //International Conference on Computer Aided Engineering. – Springer, Cham, 2018. – С. 403-410.

30. Fousová M. et al. Promising characteristics of gradient porosity Ti-6Al-4V alloy prepared by SLM process //Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. – 2017. – Т. 69. – С. 368-376.
31. Galarraga H. et al. Effects of the microstructure and porosity on properties of Ti-6Al-4V ELI alloy fabricated by electron beam melting (EBM) //Additive Manufacturing. – 2016. – Т. 10. – С. 47-57.
32. Залеский В. Г. и др. Получение металлических изделий с применением электронно-лучевых аддитивных технологий //Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия физико-технических наук. – 2018. – Т. 63. – №. 2. – С. 169-180.
33. Nicoletto G. et al. Surface roughness and directional fatigue behavior of as-built EBM and DMLS Ti6Al4V //International Journal of Fatigue. – 2018. – Т. 116. – С. 140-148.
34. Dehoff R. R. et al. Electron Beam Melting Technology Improvements. – Oak Ridge National Lab.(ORNL), Oak Ridge, TN (United States), 2018. – №. ORNL/TM-2019/1092.
35. Eliaz N., Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications //Materials. – 2017. – Т. 10. – №. 4. – С. 334.
36. Liu H. et al. An in vitro evaluation of the Ca/P ratio for the cytocompatibility of nano-to-micron particulate calcium phosphates for bone regeneration //Actabiomaterialia. – 2008. – Т. 4. – №. 5. – С. 1472-1479.
37. Sun L. et al. Preparation and properties of nanoparticles of calcium phosphates with various Ca/P ratios //Journal of research of the National Institute of Standards and Technology. – 2010. – Т. 115. – №. 4. – С. 243.
38. Ehrenfest, D.M.D.; Coelho, P.G.; Kang, B.S.; Sul, Y.T.; Albrektsson, T. Classification of osseointegrated implant surfaces: Materials, chemistry and topography. Trends Biotechnol. 2010, 28, 198–206. [CrossRef] [PubMed]

39. Webster, T.; Eijofor, J.U. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V and CoCrMo. *Biomaterials* 2004, 25, 4731–4739. [CrossRef] [PubMed]
40. Bral, A.; Mommaerts, M.Y. In vivo biofunctionalization of titanium patient-specific implants with nano hydroxyapatite and other nano calcium phosphate coatings: A systematic review. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2016, 44, 400–412. [CrossRef] [PubMed]
41. Webster, T.J.; Siegel, R.W.; Bizios, R. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials* 2000, 21, 1803–1810. [CrossRef]
42. Rudin V. N. et al. Method for producing a suspension of hydroxylapatite : пат. 6254855 США. – 2001.,
43. Fatimi A. et al. The stability mechanisms of an injectable calcium phosphate ceramic suspension // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* – 2010. – Т. 21. – №. 6. – С. 1799-1809
44. Морçöлт. и соавт. Частицы фосфата кальция-ПЭГ-инсулина-казеина (CAPIC) как системы пероральной доставки инсулина // *Международный журнал фармацевтики.* - 2004. - Т. 277. - №. 1-2. - С. 91-97.
45. Bohner M. et al. Synthesis of spherical calcium phosphate particles for dental and orthopedic applications // *Biomatter.* – 2013. – Т. 3. – №. 2. – С. e25103.]
46. Muley S., Nandgude T., Poddar S. Extrusion–spheronization a promising pelletization technique: In-depth review // *Asian journal of pharmaceutical sciences.* – 2016. – Т. 11. – №. 6. – С. 684-699.
47. Bohner M. et al. Synthesis of spherical calcium phosphate particles for dental and orthopedic applications // *Biomatter.* – 2013. – Т. 3. – №. 2. – С. e25103
48. Wang YJ. Ресорбируемые частицы биосоединения на основе фосфата кальция и способ их изготовления: пат. 6485751 США. - 2002 г
49. Дмитрук С.И., Чучалин В.С. МИКРОКАПСУЛЫ [электронный ресурс]/ Учебно-методическое пособие. / - Электронные данные

50. Decher G., Hong D. Buildup of Ultrathin Multilayer Films by a Self-Assembly Process. 2. Consecutive Adsorption of Anionic and Cationic Bipolar Amphiphiles on Charged Surface // *Berichte der Bunsen-Gesellschaft-Physical Chemie Chemical Physics*. 1991. Vol. 95. P. 1430-1434.
51. Bhadra G., D. and Gupta, Bhadra R. B., S. and Umamaheshwari, Jain N. K. Multicomposite Ultrathin Capsules for Sustained Ocular Delivery of Ciprofloxacin Hydrochloride // *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2004. Vol. 7. P. 241-251.
52. Игоревна М. Т., Виноградова О. И. Компьютерное моделирование полиэлектролитных микро- и нанокапсул // Москва. – 2015
53. Vinogradova O., Andrienko D., Lulevich V. et al. Young's Modulus of Polyelectrolyte Multilayers from Microcapsules Swelling // *Macromolecules*. 2004. Vol. 37. P. 1113-1117.
54. Бородина Т. Н. Получение и исследование биodeградируемых полиэлектролитных микрокапсул с контролируемым выходом белков, ДНК и других биоактивных соединений // Дис. доктора биол. н. М. – 2008
55. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevot M., Sukhorukov G.B. (2004) *Langmuir*, 20, 3398-3406
56. Eberle A. L. et al. High-resolution, high-throughput imaging with a multibeam scanning electron microscope // *Journal of microscopy*. – 2015. – Т. 259. – №. 2. – С. 114-120.
57. Alyamani A., Lemine O. M. FE-SEM characterization of some nanomaterial // *Scanning electron microscopy*. – IntechOpen, 2012
58. Неежмаков К. П. Особенности калибровки растрового электронного микроскопа РЭМ-106 // *Время*. – 2012. – Т. 20. – №. 60. – С. 360.
59. Жу У., Уанг Ж. Л. Растровая электронная микроскопия для нанотехнологий. – 2013.
60. Collett B. M. Scanning electron microscopy: A review and report of research in wood science // *Wood and Fiber Science*. – 2007. – Т. 2. – №. 2. – С. 113-133

61. Echlin P. et al. Advanced scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. – Springer Science & Business Media, 2013
62. Goldstein J. I. et al. Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. – Springer, 2017.
63. Eberle A. L. et al. High-resolution, high-throughput imaging with a multibeam scanning electron microscope //Journal of microscopy. – 2015. – Т. 259. – №. 2. – С. 114-120.
64. Qiu L. et al. Scanning electron microscopy analysis of guar gum in the dissolution, gelation and gel-breaking process //Polymer Testing. – 2018. – Т. 68. – С. 95-99.
65. Корусенко П. М. и др. Структура композитных покрытий на основе нитрида титана, сформированных с использованием конденсации с ионной бомбардировкой //Динамика систем, механизмов и машин. – 2019. – Т. 7. – №. 1.
66. Воробьева Т. Н. и др. Методы исследования твердых тел. – 2018.
67. Кутырло В. Э., Самодуров В. П., Еленский Ю. Н. Использование энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии в полевых условиях разведки месторождений калийных солей. – 2017.
68. Mant C. T., Hodges R. S. (ed.). High-performance liquid chromatography of peptides and proteins: separation, analysis, and conformation. – CRC press, 2017
69. Fekete S., Molnár I. (ed.). Software-Assisted Method Development in High Performance Liquid Chromatography. – World Scientific, 2019
70. Хацаюк А. С., Павлова О. Е., Эхова М. Э. Роль и значение высокоэффективной жидкостной хроматографии в практике высокотехнологичных лабораторных исследований //Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – №. 3 (66).
71. Хенке Х. Жидкостная хроматография. – Litres, 2017
72. Степанов А. М., Шаповалов Д. С., Черников А. В. Экспериментальные исследования самоподобных систем методом

жидкостной хроматографии в воде //Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 2-3 (56).

73. Сальникова Т. В. Исследование фазового состава вещества с использованием метода жидкостной хроматографии. – 2016

74. Топчий М. В., Чурилова Т. М., Ли Т. В. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии для молекулярно-массового распределения в декстране-40 и декстране-60 //Научно-технологические и интеллектуальные системы. – 2017. – С. 32.

75. Кочетков П. П., Малышева А. Г., Глебов В. В. Определение формальдегида в воде методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием твердофазной экстракции //Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96. – №. 3.

76. Майер В. Р. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. – Litres, 2019.

77. Гудимова Е. Ю. и др. Свободная энергия поверхности TiNi сплава после ионно-пучковой обработки и ее влияние на пролиферативную активность стволовых клеток. – 2019.

78. Васенина И. В. и др. Модификация поверхностных физико-химических свойств поливинилового спирта. Влияние имплантации ионов серебра, электронной и плазменной обработки. – 2018.

79. Гуляев Р. О. и др. разработка и исследование биodeградируемых Скаффолдов на основе полимолочной кислоты с модифицированной поверхностью //Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVIII. – 2017. – С. 252.

80. Алчагиров Б. Б., Хоконов Х. Б. Смачиваемость поверхностей твердых тел расплавами щелочных металлов и сплавов с их участием. Теория и методы исследований //Теплофизика высоких температур. – 1994. – Т. 32. – №. 4. – С. 590-626.

81. Васенина И. В. и др. Влияние ионов серебра на поверхностные физико-химические и биологические свойства полилактида и композитов на его основе. – 2018.

82. Surmeneva M. A. et al. Fabrication of multiple-layered gradient cellular metal scaffold via electron beam melting for segmental bone reconstruction //Materials & Design. – 2017. – Т. 133. – С. 195-204

83. Коптыуг А. et al. Additive manufacturing in metal: technology advances generate new research challenges //Нанотехнологии: разработка, применение-XXI век. – 2016. – Т. 8. – №. 4. – С. 12-25

84. Дребущак В. А. и др. Физико-химическое исследование керамики (на примере изделий переходного времени от бронзового к железному веку) //Новосибирск: Изд-во СО РАН. – 2006

85. Гурин П. А., Скорик Н. А. Сравнительный морфологический и химический анализ поверхности винтовых дентальных имплантатов систем AnyOne (Южная Корея), Biohorizons (США) и UNO (Израиль), Radix-Oston (Беларусь) и Radix-Balance (Беларусь) //Збірник науков их працьспівробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. – 2018. – №. 29. – С. 133-156.

86. Шабалина О. И. и др. Закономерности изменения морфологии поверхности, физико-химических свойств и клеточной биосовместимости TiNi сплава, обусловленные электронно-и/или ионно-пучковыми воздействиями: магистерская диссертация по направлению подготовки: 03.04. 02-Физика. – 2019.

87. Ramesh G. et al. Effects of dexamethasone and meloxicam on *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation in glial and neuronal cells of the central nervous system //Journal of neuroinflammation. – 2017. – Т. 14. – №. 1. – С. 28.

88. Pereiro X. et al. Dexamethasone protects retinal ganglion cells but not Müller glia against hyperglycemia in vitro //PloS one. – 2018. – Т. 13. – №. 11.

89. Syverud B. C., VanDusen K. W., Larkin L. M. Effects of dexamethasone on satellite cells and tissue engineered skeletal muscle units //Tissue Engineering Part A. – 2016. – Т. 22. – №. 5-6. – С. 480-489

90. Ливонович К. С., Шутова Т. Г. Мультислойные покрытия на основе привитых сополимеров полиаллиламина гидрохлорида и полиэтиленгликоля. – 2018.

91. Брюзгин Е. В. Синтез и исследование привитых полимерных слоев на поверхности алюминия: дис. – Волгоградский государственный технический университет, 2010.

92. Аптуков В. Н., Митин В. Ю. Механические и фрактальные свойства поверхности кристаллов соляных пород в нанодиапазоне и их влияние на трещиностойкость и смачиваемость //Физико-технические проблемы разработки полезных ископаемых. – 2016. – №. 4. – С. 29.

93. Elawadly T. et al. Can PEEK be an implant material? Evaluation of surface topography and wettability of filled versus unfilled PEEK with different surface roughness //Journal of Oral Implantology. – 2017. – Т. 43. – №. 6. – С. 456-461