Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»

Сенатов Федор Святославович

Микроструктура и физико-механические свойства полимерных композиционных материалов с эффектом памяти формы T_m- и T_g-типа и биомиметических структур на их основе

1.3.8 – Физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Научный консультант: д.ф-м.н, профессор Калошкин С.Д.

Москва, 2024

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Эффект памяти формы (ЭПФ) широко описан для металлов и ряда полимеров. Основными характеристиками памяти формы являются: возвращающие напряжения (реактивные напряжения), восстанавливаемая деформация, скорость восстановления и коэффициент восстановления. Коэффициент восстановления представляет собой процент восстановления исходной формы при повторном нагреве материала выше температуры активации ЭПФ. Возвращающие напряжения в металлических материалах с ЭПФ могут быть более 1 ГПа. Количество обратимых циклов восстановления формы может достигать нескольких тысяч. Скорость восстановления формы также является высокой. Однако эти материалы имеют недостатки, в том числе низкую восстанавливаемую деформацию 2-10 %, высокую стоимость производства и токсичность.

Термин «Shape Memory Polymer» впервые был использован в 1984 г. компанией CDF Chimie (Франция). Полимеры с памятью формы считаются «интеллектуальными» (или «умными») материалами, способными восстанавливать свою постоянную форму из временной под внешним воздействием, таким как тепло, свет, давление, электрическое поле, магнитное поле, pH или растворитель. Привлекательность полимеров с ЭПФ обусловлена высокой способностью к восстановлению, низкой плотностью, настраиваемостью свойств (например, температуры теплового перехода T_{trans}, жесткости, эластичности и т.п.), программируемостью и управляемостью, и низкой стоимостью. Однако полимеры с ЭПФ имеют значительно более низкие возвращающие напряжения по сравнению с металлическими материалами. Для большинства полимеров с ЭПФ возвращающие напряжения не превышают 10 МПа.

В классическом термопластическом полимере фазовый переход структурной единицы позволяет преобразовать материал в альтернативную форму путем плавления и переработки. Отсутствие химической сшивки в материале означает, что две формы до и после деформации не имеют существенной разницы в энтропии. В этом случае плавление связано с полной потерей информации об исходной структуре и форме.

В полимере с памятью формы могут быть постоянные ковалентные поперечные связи для обеспечения механической стабильности при деформации материала. Сохранение информации об исходной структуре полимера с ЭПФ во время изменения формы обеспечивается наличием «жесткой» фазы, представляющей собой динамические ковалентные связи или домены, способные к термически чувствительному фазовому переходу. Процесс изменения формы, называемый программированием, создает энтропийную разницу между исходной и запрограммированной формами. Точки соединения, образованные физическим или динамическим ковалентным сшиванием, играют роль элементов «фиксации», обеспечивающих сохранение структурной информации о предыдущей форме материала, что при последующей активации обеспечивает проявление эффекта памяти формы.

Движущей силой восстановления формы в полимерах с памятью формы является изменение подвижности полимерной цепи и переход от более упорядоченной временной конфигурации после деформации к термодинамически выгодной конфигурации с более высокой энтропией и меньшей внутренней энергией. Для реализации памяти формы требуется сосуществование фиксированной «жесткой» фазы (кристаллическая фаза, поперечные связи, топологические самозацепления молекулярных цепей или межмолекулярные взаимодействия) и «мягкой» деформируемой фазы.

Для активации ЭПФ могут применяться различные стимулы. ЭПФ в термоактивируемых полимерах может быть инициирован нагреванием, например горячим газом или водой. Помимо непосредственного нагрева существуют также методы косвенного нагрева из-за неудобства прямой активации ЭПФ. Например, ЭПФ-полимеры с функциональными наполнителями могут активироваться светом, электричеством, магнитным полем или микроволнами. Но они по-прежнему активируются теплом, поскольку различные формы энергии могут быть преобразованы в тепло через функциональные наполнители. В полимеры, в которых ЭПФ активируется светом, встраивают обратимые светочувствительные молекулярные переключатели, а фиксация формы и восстановление могут быть реализованы с помощью различных длин волн света. Вода или другие растворители могут использоваться в качестве триггера, при котором молекулы растворителя диспергируются в полимере и служат пластификаторами, приводящими к снижению T_{trans} и, следовательно, к восстановлению формы.

Несмотря на то, что разработан ряд полимеров с ЭПФ, реагирующих на разные типы стимулов, полимеры с термически активируемым ЭПФ по-прежнему остаются наиболее распространенными. По количеству переходов формы термоактивируемые полимеры можно разделить на двойные, тройные и множественные. Большинство полимеров с ЭПФ способны восстанавливать свою постоянную форму из временной формы под действием внешнего стимула, но не могут вернуться к своей временной форме. В случае полимеров с термоактивируемым эффектом памяти формы необходима передача тепловой энергии макромолекулам для начала движения и трансформации структуры в термодинамически выгодное состояние. Различают полимеры T_g- и T_m-типа, активируемые выше температуры стеклования и температуры плавления, соответственно.

Одним из перспективных представителей полимеров с ЭПФ, активируемых при температуре плавления (T_m-тип), является сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ) - линейный полукристаллический полимер, с аморфно-кристаллической структурой. Кристаллическая фаза содержит цепи, свернутые в высокоориентированные ламели толщиной 10-50 нм и длиной 10-50 мкм, имеющие орторомбическую или метастабильную моноклинную модификацию решетки. Наличие кристаллической фазы и высокая молекулярная масса, приводящая к большому количеству топологических самозацеплений, обеспечивают наличие «жесткой» фазы в СВМПЭ.

Однако, для многих полимеров медицинского назначения с памятью формы T_m-типа температура активации выше, чем у полимеров T_g-типа, что ограничивает их применение. Среди полимеров с памятью формы T_g-типа наиболее известен полилактид (ПЛА). ПЛА представляет собой термопластический полимер, который представляет особый интерес с точки зрения медицинского применения из-за высокого модуля упругости, относительно низкой T_g и возможности его использования в 3D-печати. Топологические самозацепления и кристаллическая фаза в случае аморфно-кристаллического ПЛА могут выступать в качестве фиксированной «жесткой» фазы. Такие параметры памяти формы ПЛА как возвращающие напряжения и восстанавливаемая деформация, могут быть улучшены путем сшивания, химической модификации, добавления сополимеров. Другим способом является наполнение матрицы ПЛА диспергированными высокомодульными неорганическими частицами, которые могут выступать в качестве дополнительной «жесткой» фазы. Особый интерес представляют кальций-фосфатные и силикатные частицы для реконструкции костной ткани.

Медицинское применение полимеров с памятью формы представляет большой интерес, благодаря биосовместимости материалов, настраиваемой температуре активации ЭПФ, большим восстанавливаемым деформациям и возможности регулирования модуля упругости в широком диапазоне под конкретную задачу: от 0,01 МПа для мягких трубок до 4 ГПа для самоустанавливающихся костных имплантатов, что, в частности, было показано автором.

Полимеры с ЭПФ могут быть использованы как искусственные мышцы в робототехнике или экзопротезах, самоустанавливающихся имплантатах, крепежах, стентах и др. Адаптация геометрии имплантатов к сложному рельефу поверхности дефектов или иных внутренних полостей возможна с использованием материалов с ЭПФ. Биосовместимые полимеры с ЭПФ представляют особый интерес и могут быть использованы для изготовления имплантатов с адаптируемой геометрией.

Фундаментальное понимание механизмов ЭПФ на уровне надмолекулярной структуры актуально в связи с необходимостью целенаправленной разработки материаловедческих решений практических задач по увеличению удельной мощности, размерной воспроизводимости и кратности срабатывания имплантируемых и внешних элементов индивидуализированных протезов. Данные решения оказывают прямой эффект на повышение качества жизни пациентов, имеющих показания к операциям по реконструкции костей с использованием самоустанавливающихся имплантатов.

Актуальность работы подтверждена конкурсной поддержкой исследований Федеральными целевыми программами (ФЦП), Российским научным фондом (РНФ), федеральными программами «Приоритет 2030» и «Передовые инженерные школы» и другими фондами.

Диссертационная работа обобщает результаты исследований по созданию полимерных композиционных материалов с памятью формы и биомиметических структур на их основе, выполненные автором за период с 2012 по 2023 год.

Решаемая научная проблема

Использование нового класса функциональных композитных материалов на основе полимеров, демонстрирующих высокие значения возвращающих напряжений и деформаций при развитии эффекта памяти формы (ЭПФ), в настоящее время рассматривается как один из наиболее перспективных подходов в создании широкого круга интеллектуальных механических устройств: автономных специализированных роботов, актуаторов, самоустанавливающихся адаптивных имплантатов для реконструктивной хирургии и др.

Решается фундаментальная научная проблема целенаправленного формирования комплекса физико-механических свойств и параметров ЭПФ путем применения различных технологических приёмов, влияющих на надмолекулярную структуру полимеров. С этой целью исследован характер изменений надмолекулярной структуры полимеров в процессе развития ЭПФ, особенно вблизи концентраторов напряжений, на границах раздела с упрочняющими частицами или сопряженными металлическими элементами.

Как биоинертные, так и биорезорбируемые полимерные материалы T_m- и T_g-типа, такие как композиционные материалы на основе ПЛА и СВМПЭ, уже широко применяются в различных биомедицинских изделиях, требующих повторения структурных особенностей и биомеханики природных объектов, то есть должны являться биомиметическими. Они могут использоваться в стентах, имплантатах твердых и мягких тканей, каркасах для тканевой инженерии. В этих изделиях материалы подвергаются влиянию различных нагрузок и сред. Поэтому крайне важно понимать термомеханические свойства полимеров с ЭПФ, чтобы оптимизировать конструкцию медицинского изделия, чтобы избежать его необратимого преждевременного повреждения. Термомеханические свойства таких полимерных материалов можно модифицировать множеством различных методов, в том числе, за счет температурного «программирования» ЭПФ, ориентационной вытяжки и добавлением наполнителей. Биоактивные керамические наполнители, такие как гидроксиапатит (ГАП), чаще всего используются для повышения механических свойств полимерной матрицы, повышения биоактивности биорезорбируемых материалов, таких как ПЛА. Следовательно, также актуальна потребность в лучшем понимании взаимодействия

между полимерной матрицей (например, ПЛА) и наполнителями (например, ГАП) в композиционных материалах и медицинских изделиях на их основе.

Цель и задачи работы

Изложенные предпосылки позволяют сформулировать **цель настоящей работы**: Разработка научных основ формирования структурно-фазовых состояний нового класса материалов на полимерной основе, обладающих эффектом памяти формы T_m- и T_g-типа, и управления функциональными свойствами биомиметических структур биомедицинского назначения на их основе.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Установить закономерности влияния параметров температурно-деформационных воздействий на полимерный материал при «программировании» параметров эффекта памяти формы на примере материала с памятью формы T_g-типа.
2. Решить проблему снижения температуры активации эффекта памяти формы полимерного материала T_g-типа для применения в биомедицине.
3. Выявить закономерности влияния микроструктуры материалов с памятью формы T_m- и T_g-типа, полученных различными методами, на параметры ЭПФ.
4. Установить основные закономерности влияния введения дисперсных наполнителей в материалы с памятью формы T_m- и T_g-типа, полученных с помощью аддитивных технологий и термоформования, на их микроструктуру и свойства.
5. Разработать биомиметические структуры, основываясь на установленных закономерностях формирования микроструктуры и физико-механических свойств материалов с памятью формы T_m- и T_g-типа и биомиметических каркасов на их основе.
6. Проведение исследований *in vitro* и *in vivo* разработанных биомиметических структур.

Решение данных конкретных задач требует комплексного подхода как в отношении целенаправленного формирования микроструктуры композиционных полимер-матричных материалов, так и в отношении оптимизации технологических приёмов и их параметров для модификации элементов надмолекулярной структуры для получения заданного уровня возвращающих напряжений и деформаций.

Масштаб данных задач является весьма существенным, так как имеет фундаментальное научное значение и практическую значимость, в частности, для создания биомиметических медицинских изделий, повышающих качество жизни пациентов. Особенно масштабным является решение задачи адаптивности имплантатов, замещающих фрагменты костной ткани, так как число таких операций в РФ измеряется десятками тысяч в год.

Научная новизна

1. Предложена термомеханическая модель реализации эффекта памяти формы в полимерных композиционных материалах. Описание структуры материала как совокупности «жесткой» фиксированной и «мягкой» деформируемой фазы позволила оценить влияние дисперсных частиц второй фазы на упорядочение и подвижность молекулярных цепей полимерной матрицы и их взаимосвязь с основными параметрами эффекта памяти формы: возвращающим напряжением и восстанавливаемой деформацией.
2. Выявлены закономерности влияния состава на параметры реализации эффекта памяти формы в полимерных композиционных материалах. Установлена роль

дисперсного наполнителя на ингибирование роста трещин во время циклов сжатие-нагрев-сжатие при реализации ЭПФ на примере материала с памятью формы T_g-типа на основе ПЛА.

3. Установлены закономерности «программирования» параметров памяти формы и влияния температуры фиксации временной формы на скорость восстановления формы и возвращающие напряжения на примере материала с памятью формы T_g-типа на основе ПЛА.
4. Показана возможность снижения температуры активации эффекта памяти формы полимерного материала T_g-типа на основе ПЛА для применения в биомедицине.
5. Установлены принципы формирования полимерных композиционных материалов с заданной надмолекулярной структурой на примере материала с памятью формы T_g-типа на основе ПЛА и T_m-типа на основе СВМПЭ и исследованы зависимости структура-свойства при активации ЭПФ для создания самоустанавливающихся имплантатов и иных медицинских изделий, требующих проявления памяти формы и функционирующих при температуре тела человека на примере материалов на основе ПЛА.
6. Показана возможность применения полимерных композиционных материалов на основе ПЛА и СВМПЭ для создания биомиметических структур, в том числе, формируемых методом 3D-печати.

Теоретическая значимость

1. Изучены взаимосвязи основных параметров ЭПФ и основных характеристик изучаемых полимерных материалов, а также принципы формирования полимерных материалов с заданной надмолекулярной структурой и кристалличностью для увеличения значений возвращающих напряжений и восстанавливаемой деформации при активации ЭПФ. Зависимость скорости, частоты и температуры дала представление об активационных параметрах основных процессов ЭПФ. Впервые получены данные о морфологии, ориентации ламелей и сферолитов в ПЛА, микродеформаций и напряжений при активации ЭПФ.
2. Продемонстрирована взаимосвязь надмолекулярных, фазовых и структурных характеристик с проявляемыми свойствами полимеров с ЭПФ T_g- (ПЛА) и T_m-типа (СВМПЭ). Решение данной научной проблемы позволило определить влияние надмолекулярных структур в полимерах на проявляемые свойства ЭПФ, такие как температура активации, возвращающие напряжения и величина обратимой деформации.
3. Получены и исследованы полимерные материалы с ЭПФ, перспективные для применения в медицине, в частности, в качестве основы самоустанавливаемых костных имплантатов, активируемые прямым нагревом и высокочастотным переменным магнитным полем.
4. Предложенные подходы для создания имплантируемых биомиметических конструкций на основе полимерных материалов с эффектом памяти формы T_m- и T_g-типа, ПЛА и СВМПЭ, позволили целенаправленно формировать комплекс физико-механических свойств путем применения различных технологических приёмов, влияющих на ориентацию макромолекул, а также микро- и макроархитектуру, в том числе, пористость, отвечающую за остеоинтеграцию.

Практическая значимость работы

1. Установленные фундаментальные связи между структурой и свойствами полимера с памятью формы T_g-типа позволили разработать композиционный материал на основе полимера с памятью формы T_g-типа для применения в медицине (Патент РФ на

изобретение №2637841 от 07.12.2017: Биоактивная полимерная нить для осуществления послойной 3D-печати) и биомиметические структуры, формируемые методом 3Д-печати на его основе (Патент РФ на изобретение №2631890 от 28.09.2017: Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий; Патент Евразийский №036376 от 02.11.2020: Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий; Патент РФ на изобретение №2665175 от 28.08.2018: Биоактивный полимерный пористый каркас) и методы их модификации (Патент РФ на изобретение №2600652 от 03.10.2016: Способ нанесения биоактивного покрытия на основе хитозана на полимерные пористые конструкции).

2. Установленные фундаментальные связи между структурой и свойствами полимера с памятью формы T_m-типа позволили разработать композиционный материал на основе полимера с памятью формы T_m-типа с ориентированной структурой (Патент РФ на изобретение №2625454 от 14.07.2017: Полимерный нанокомпозиционный материал триботехнического назначения с ориентированной структурой; Патент РФ на изобретение №2646205: Металлополимерные подшипники скольжения, выполненные из ориентированного полимерного нанокомпозиционного материала; Патент РФ на изобретение №2651448:Компрессионная одежда, выполненная с использованием синтетических искусственных мышц; Патент РФ на изобретение №2631889: Вкладыш ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, выполненный из полимерного нанокомпозиционного материала) и способ его обработки с сохранением физико-механических свойств (Патент РФ на изобретение №2603477 от 02.11.2016: Способ стерилизации сверхвысокомолекулярного полиэтилена, предназначенного для применения в медицине (варианты)).
3. Разработаны биомиметические структуры и имплантаты на их основе с физико-механическими характеристиками и микроструктурой, соответствующими нативной ткани (Патент РФ на изобретение №2632785 от 09.10.2018: Гибридная пористая конструкция для замещения костно-хрящевых дефектов; Патент РФ на изобретение №2634860 от 07.11.2017: Биоинженерная конструкция с антибактериальным покрытием для замещения костно-хрящевых дефектов; Патент РФ на изобретение №2708528 от 09.12.2019: Гибридная металлополимерная конструкция медицинского назначения; Патент РФ на изобретение № 2725063: Полимерный вкладыш ацетабулярного компонента эндопротеза с биоактивным пористым слоем для остеосинтеза и способ его изготовления; Патент РФ на изобретение №2743108: Гибридная пластина для краниопластики).
4. Разработаны способы формирования биомиметических структур на основе высоковязких полимеров, характеризующихся низкой текучестью расплава (Патент РФ на изобретение №2664962 от 23.08.2018: Способ получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров и устройство для его осуществления; Патент РФ на изобретение №2677143: Способ получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров; Патент РФ на изобретение №2708589 от 09.12.2019: Способ получения трехмерных изделий сложной формы со структурой нативной трабекулярной кости на основе высоковязкого полимера).
5. Изготовлены биомиметические структуры и имплантаты для проведены операций в ветеринарных клиниках в 7 клинических случаях для возмещения расширенных дефектов костной ткани и увеличения дыхательного просвета при коллапсе гортани.

Научные положения диссертационной работы использованы в учебном процессе при подготовке лекционного курса «Полимерные материалы медицинского назначения» (в рамках магистерской программы iPhD «Биоматериаловедение» (направление 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов»)) и «Биоматериаловедение» (в рамках магистерской программы «Биомедицинская инженерия и биофабрикация» (направление

15.04.01 «Технологические машины и оборудование) и в рамках программы 19.04.01 «Биотехнологии»)).

Методология и методы диссертационного исследования

Расчеты термомеханических и термодинамических характеристик композиционных материалов; динамический механический анализ (ДМА); анализ возвращающих напряжения, деформации и коэффициента восстановления при активации памяти формы; сканирующая электронная микроскопия (СЭМ); просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ); энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия; дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК); ИК-спектроскопия; исследование краевого угла смачивания; рентгенофазовый анализ (РФА); метод синхротронного рентгеновского рассеяния *in situ*; механические испытания на сжатие, растяжение, ударную вязкость, ползучесть и на малоцикловую усталость; исследование цитотоксичности *in vitro*; исследование биосовместимости *in vivo* и остеокондуктивности при имплантации лабораторным животным; математическая обработка результатов экспериментов.

Положения, выносимые на защиту

1. Термомеханическая модель механизма памяти формы полимеров, активируемых при нагреве выше температуры стеклования (T_g-тип) и плавления (T_m-тип).
2. Принципы формирования полимерных композиционных материалов с заданной надмолекулярной структурой для достижения максимальных значений возвращающих напряжений и восстанавливаемой деформации при активации эффекта памяти формы
3. Закономерности формирования структуры композиционных материалов медицинского назначения с памятью формы T_g-типа и T_m-типа при введении твердых биоактивных наполнителей.
4. Термодинамическое описание процессов восстановления формы материала с памятью формы T_g-типа и T_m-типа в зависимости от деформированного состояния и принципы «программирования» параметров памяти формы в полимерных композиционных материалах медицинского назначения с памятью формы T_g-типа.
5. Закономерности проявления биомеханической совместимости и остеокондуктивности биомиметических структур на основе композиционных материалов медицинского назначения при введении твердых биоактивных наполнителей.

Степень достоверности

Подтверждается правильным использованием методик расчетов и их совпадением с результатами анализа, а также положительными результатами апробации в доклинических исследованиях, в том числе, в клинических случаях в ветеринарии. По результатам исследований опубликовано 55 печатных работ в изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные индексируемые базы данных “Web of Science” и “Scopus”.

Сведения о практическом использовании и значимости результатов

Разработаны полимерные материалы и биомиметические структуры на основе СВМПЭ и ПЛА, что подтверждается публикацией научных статей, получением 17 патентов на изобретение РФ и 1 евразийского патента, 9 ноу-хау. Получены 14 наград на российских и международных конкурсах.

Результаты внедрены в области ветеринарии: проведены операции в ветеринарных клиниках в 7 клинических случаях возмещения расширенных дефектов костной ткани и увеличения дыхательного просвета при коллапсе гортани.

Личный вклад автора в настоящую работу

Постановка задачи исследования, выбор путей ее решения, обработка данных, анализ результатов, обобщение полученных закономерностей, формулирование выводов, подготовка статей в высокорейтинговых изданиях, документов по защите результатов интеллектуальной деятельности, технической документации. Все экспериментальные и теоретические результаты, приведенные в диссертации, получены самим автором или при его непосредственном участии. Персональное участие в экспериментах по исследованию физико-механических свойств биомиметических структур полимерных композиционных материалов с памятью формы, по исследованию биосовместимости *in vivo* и остеокондуктивности, а также в случае использования образцов имплантатов в клинических случаях в ветеринарии; изготовлено свыше 500 образцов материалов и биомиметических структур. Автором лично проводились исследования и расчеты параметров памяти формы и энергии активации, а также исследования методом ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии, механические испытания на растяжение и сжатие образцов с памятью формы, а также получение образцов методом термопрессования и 3Д-печати.

Апробация работы

Основные результаты исследований обсуждались в 21 докладе на отечественных конференциях и 24 докладах на международных конференциях в рамках постерных, устных и приглашенных докладов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, основных выводов, изложенных на 250 страницах, включающих 127 рисунков, 20 таблиц, список использованных источников из 287 наименований отечественных и зарубежных авторов, 3 приложений.

Благодарности

Автор выражает особую благодарность научному консультанту, проф., д.ф.-м.н., Калошкину Сергею Дмитриевичу, за постоянную поддержку и обсуждение результатов. Глубокая благодарность всем студентам и аспирантам БиоИнж за участие в подготовке статей и проведении исследований.

Автор признателен коллегам из НИТУ МИСИС, а также отечественных и зарубежных научных центров, в том числе научным коллективам НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина под руководством проф., д.м.н. М.В.Киселевского и проф., д.б.н. Н.Ю.Анисимовой, а также НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи под руководством проф., д.б.н. В.Г.Лунина и проф., д.б.н. А.С.Карягиной, соавторам публикаций и лично к.ф-м.н. А.В.Максимкину.

Автор выражает отдельную благодарность своей Семье и своим Учителям за многолетнюю поддержку и вдохновение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, отражены структура, содержание и объем диссертационной работы.

В первой главе «Особенности эффекта памяти формы полимерных материалов T_g- и T_m-типа» представлены результаты комплексных экспериментальных исследований ЭПФ полимеров, активируемых при нагреве выше температуры стеклования (T_g-тип) и плавления (T_m-тип), и влияния введения дисперсных наполнителей на микроструктуру в материалах с памятью формы T_m- и T_g-типа, полученных разными методами.

В процессе ориентирования волокон СВМПЭ (полимер с памятью формы T_m-типа) макромолекулы изменяют свою конформацию, что сопровождается также снижением энтропии. Сегментальная ориентация, связанная с увеличением транс конформеров в полимерной цепочке, способствует большему снижению энтропии, по сравнению с макромолекулярной ориентацией. Поэтому увеличение сегментальной ориентации в процессе термоориентирования СВМПЭ является приоритетным процессом.

При небольших деформациях вклад внутренней энергии в движущую силу восстановления формы имеет величину того же порядка, что и энтропийная составляющая и при малых деформациях изменяется незначительно. Поэтому можно считать вклад энергетической составляющей определяющим при малых деформациях. При больших деформациях выше предела текучести СВМПЭ определяющим должен становиться вклад изменения энтропии при разупорядочении структуры. Поэтому в этих условиях все изменения движущей силы восстановления формы можно отнести за счет энтропийного вклада $T\Delta S$.

А) Б)

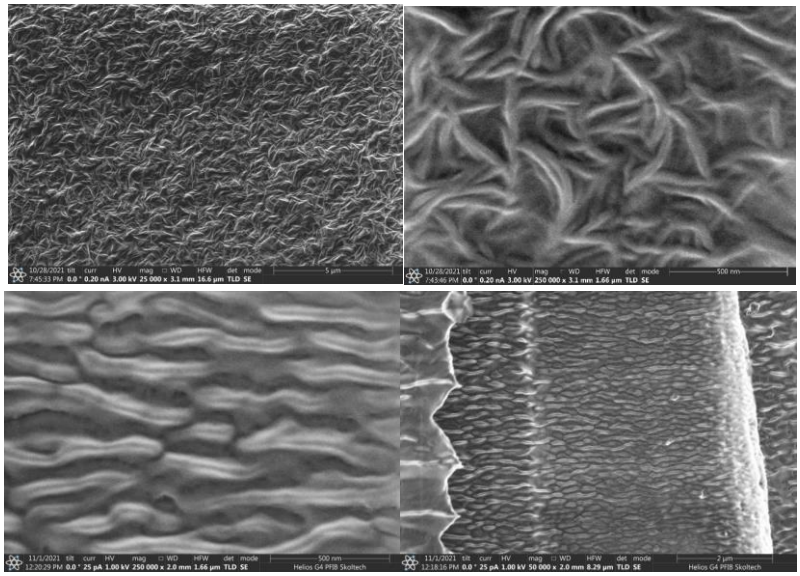


Рисунок 1 – СЭМ-изображения изотропного (А) и ориентированного (Б) СВМПЭ

Для исследования увеличения вклада энтропийной составляющей были проведены ДСК исследования для трех типов образцов СВМПЭ, деформированных при разном давлении (2, 38, 151 МПа). Причем два последних давления много выше предела текучести СВМПЭ (18 МПа). Для слабо деформированных образцов (2 МПа) разница ΔH фазового перехода по отношению к недеформированному состоянию (208 Дж/г) составила 14 Дж/г, что соответствует высвобождению энергии, не связанной с вытягиванием молекулярных цепей и уменьшением энтропии в ходе ориентации при течении полимера. При увеличении степени ориентации вклад $T\Delta S$ более заметен. При деформировании выше предела текучести (деформация при 38 МПа) ΔH увеличивается до 247 Дж/г и при дальнейшем

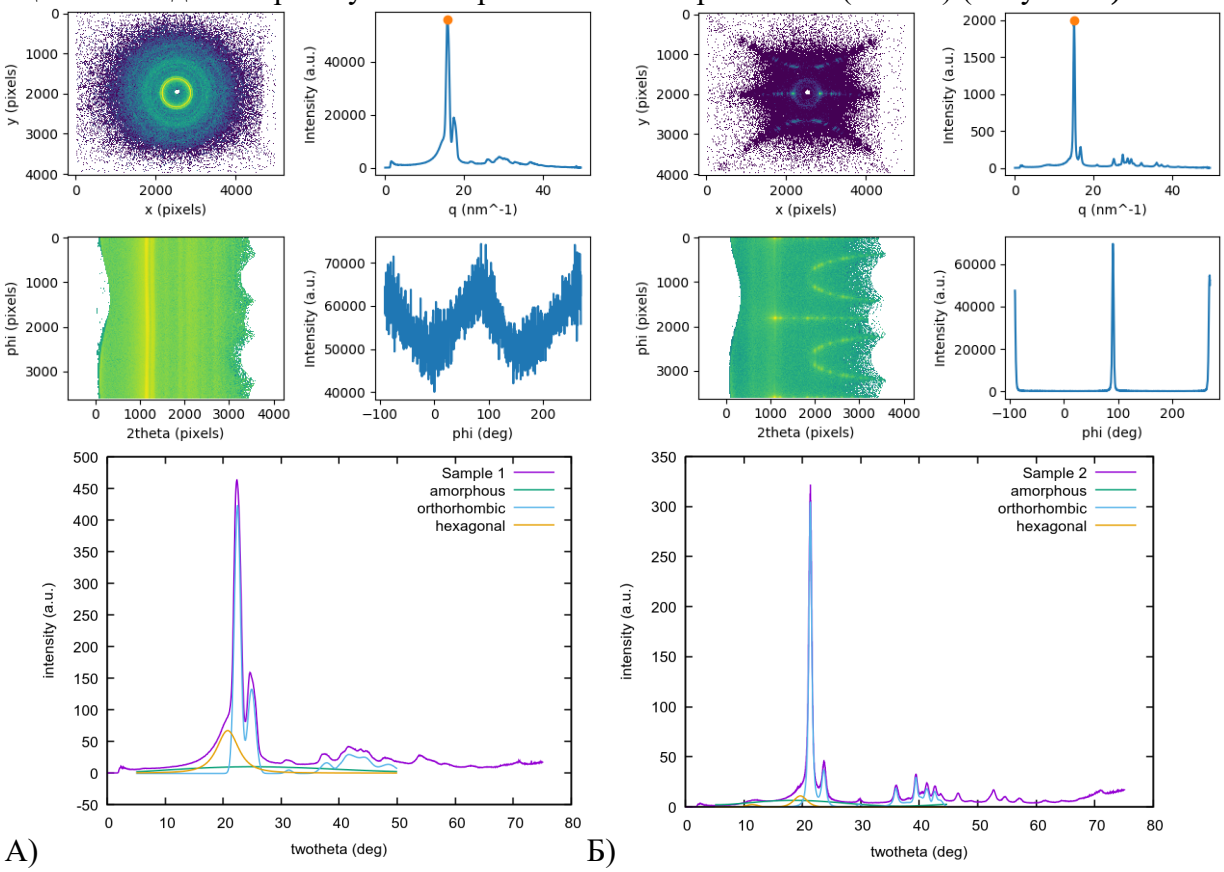
увеличении давления (151 МПа) изменяется не существенно до значения 250 Дж/г, что может быть связано с достижением предельной ориентации для данной схемы нагружения. Предполагая, что разница в изменении энтальпии плавления полимера обусловлена распадом ориентированного состояния и принимая, что для этого процесса $\Delta H = T\Delta S$ можно заключить, что при малых деформациях превалирует вклад энергетической составляющей (14 Дж/г), а вклад энтропийной составляющей $T\Delta S$ становится заметным при больших деформациях выше предела текучести материла (25 Дж/г), что связано с вытягиванием макромолекул и ориентацией молекулярных сегментов.

Для исследования влияния ориентации на микроструктуру СВМПЭ в изотропной и ориентированном состоянии были получены образцы методом термопрессования (изотропный СВМПЭ), а также плунжерной экструзии с последующей термоориентацией лент и волокон (ориентированный СВМПЭ). Ориентация СВМПЭ приводит как к изменению положения пика плавления в соответствии с ДСК результатами, так и к ориентированию ламелей (Рисунок 1).

Таблица 1 – Влияние ориентации на кристалличность СВМПЭ (оценка методами ШУРР/МУРР)

	χ, %	Доля аморф. фазы, %	Доля орторомб. фазы, %	Доля гексагон. фазы, %	Фактор ориентации Германса	Толщина ламелей, нм	Период, нм
Изотропный СВМПЭ	73,93	26,07	22,75	59,31	0,083662	72,24	93,95
Ориентированный СВМПЭ	82,06	17,94	7,13	66,8	-0,422431	71,70	88,4

Ориентирование влияет на уменьшение количества аморфной и орторомбической фазы (Таблица 1) и приводит к снижению степени кристалличности СВМПЭ, согласно оценке методом широко-углового рентгеновского рассеяния (ШУРР) (Рисунок 2).

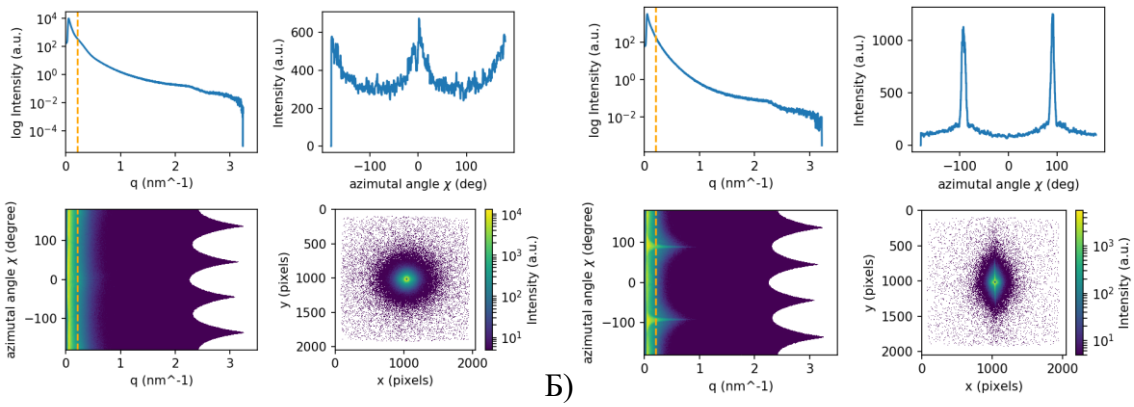


А) Б)

Рисунок 2 – Оценка влияния ориентации на кристалличность изотропного (А) и ориентированного (Б) СВМПЭ методом широко-углового рентгеновского рассеяния

Ориентирование СВМПЭ влияет также на толщину ламелей согласно оценке методом мало-углового рентгеновского рассеяния (МУРР) (Рисунок 3, Таблица 1).

На микроструктуру и, как следствие, на параметры ЭПФ большое влияние оказывает не только наличие ориентирования, но и сам метод получения медицинского изделия. Экструзия и литье в случае биорезорбируемых полимерных материалов, таких как ПЛА, как и термопрессование в случае СВМПЭ, являются наиболее распространенными методами переработки полимера в конечное изделие. Влияние метода получения и термообработки было исследовано на примере ПЛА как полимера с ЭПФ T_g-типа. Полученные из раствора полимеры характеризуются значительной степенью кристалличности. Термическая обработка полимера обычно включает быстрое охлаждение, вследствие которого остается большая доля аморфной фазы. Изменение степени кристалличности полимера является важным инструментом для управления свойствами полимера. Наиболее простым и эффективным методом увеличения степени кристалличности является отжиг.



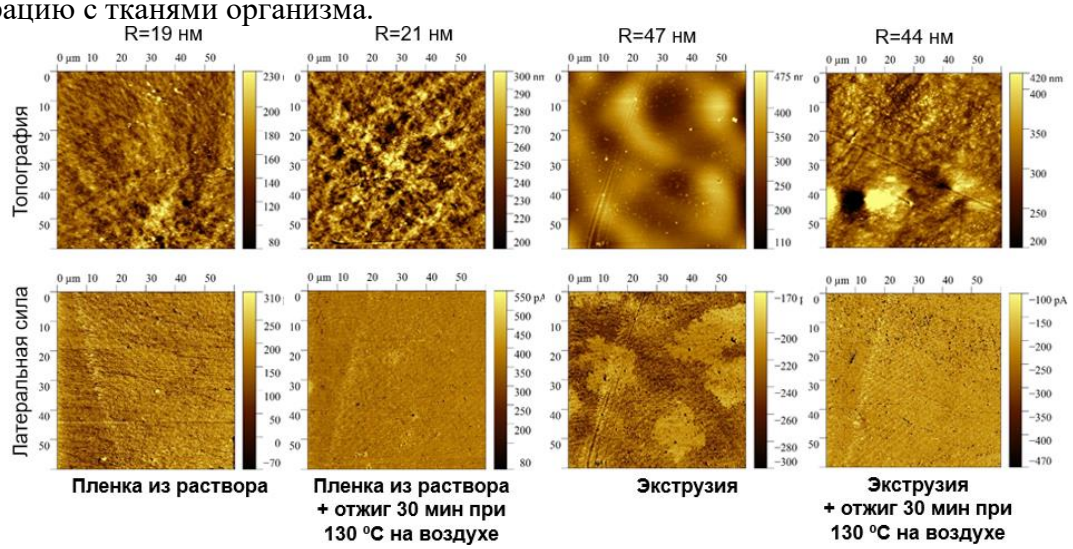
А) Б)

Рисунок 3 – Оценка влияния ориентации на толщину ламелей изотропного (А) и ориентированного (Б) СВМПЭ методом мало-углового рентгеновского рассеяния

Наличие перехода, например стеклования, влияет на наличие ЭПФ, а его интервал температур – на скорость восстановления формы. Кристалличность же полимера T_g-типа определяет наличие «жесткой» фиксированной фазы, которая в свою очередь влияет на параметры ЭПФ. Для образцов, полученных методом экструзии характерен перегиб стеклования, наблюдаемый около 60 °C. Первый и второй нагрев неотожженного ПЛА характеризуются пиком экзотермического процесса холодной кристаллизации. При повторном нагреве пик смещается в сторону больших температур, при этом пик плавления, наоборот, смещается в сторону меньших температур. При этом разница между первым и вторым нагревом невелика, что говорит о том, что при такой скорости охлаждения, ПЛА достигает примерно одной и той же степени кристалличности. Однако, после 30 минутного отжига материала перегиб, соответствующий стеклованию, проявляется значительно слабее, а пик холодной кристаллизации не наблюдается. Это хорошо согласуется со значениями степени кристалличности: степень кристалличности образца до отжига составила 1,6 %, а после отжига возросла до 34,3 %. Низкая степень кристалличности неотожженного ПЛА может быть связана с быстрым охлаждением на воздухе при выходе расплава из камеры экструдера.

ПЛА, полученный методом литья из раствора, характеризуется большей степенью кристалличности, чем ПЛА, полученный методом экструзии. На кривой ДСК для образца, полученного из раствора, отсутствуют перегиб стеклования и пик холодной кристаллизации, а степень кристалличности составляет почти 48 %, что на 13 % выше, чем у отожженного экструдированного образца. После отжига в течение 30 минут при 130 °C значительных изменений в структуре материала не происходит, за исключением появления участка рекристаллизации при 138,7 °C.

Пример анализа надмолекулярной структуры образцов ПЛА при помощи атомно-силовой микроскопии (АСМ) в полуконтактном режиме продемонстрирован на Рисунке 4. Для образцов №1 и №2 среднеквадратичная шероховатость поверхности составила 19 нм и 21 нм соответственно. Для образцов №3 и №4 среднеквадратичная шероховатость поверхности составила 47 нм и 44 нм соответственно. Следовательно, поверхность образцов, полученных методом экструзии более шероховатая, чем поверхность образцов, полученных литьем из раствора. На снимке образца №3 был обнаружен сильный контраст на сигнале латеральных сил. Это может быть связано с рельефом, вызванными включениями/неоднородностями, которые появились в процессе получения материала. Параметры шероховатости напрямую влияют на адгезию клеток и последующую интеграцию с тканями организма.



(1) (2) (3) (4)

Рисунок 4 – Пример АСМ образцов: влияние метода получения и термообработки ПЛА на микроструктуру поверхности. Образцы №1 и №2 представляют собой пленки, полученные методом литья из раствора (№1 без последующего отжига, №2 с последующим отжигом). Образцы №3 и №4 получены методом экструзии (№3 без последующего отжига, №4 с последующим отжигом)

При сравнении образцов ПЛА, полученных разными методами определено, что оптимальный результат при фиксации временной и восстановлении первоначальной формы продемонстрировали образцы ПЛА, полученные методом экструдирования без отжига. Однако даже в этом случае наблюдается неполное восстановление формы по сравнению с первоначальной, при этом прослеживается зависимость способности восстанавливать первоначальную форму от кристалличности образца. Установлено, что ПЛА с $\chi<5$ % демонстрирует существенно большую полноту восстановления формы, чем при степени кристалличности $\chi>40\%$, при которой полимер остается в деформированном состоянии. Увеличение степени кристалличности полимера отрицательно влияет на полноту восстановления формы при реализации ЭПФ.

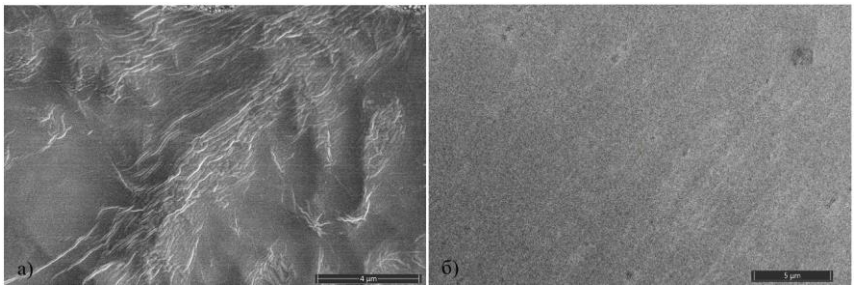
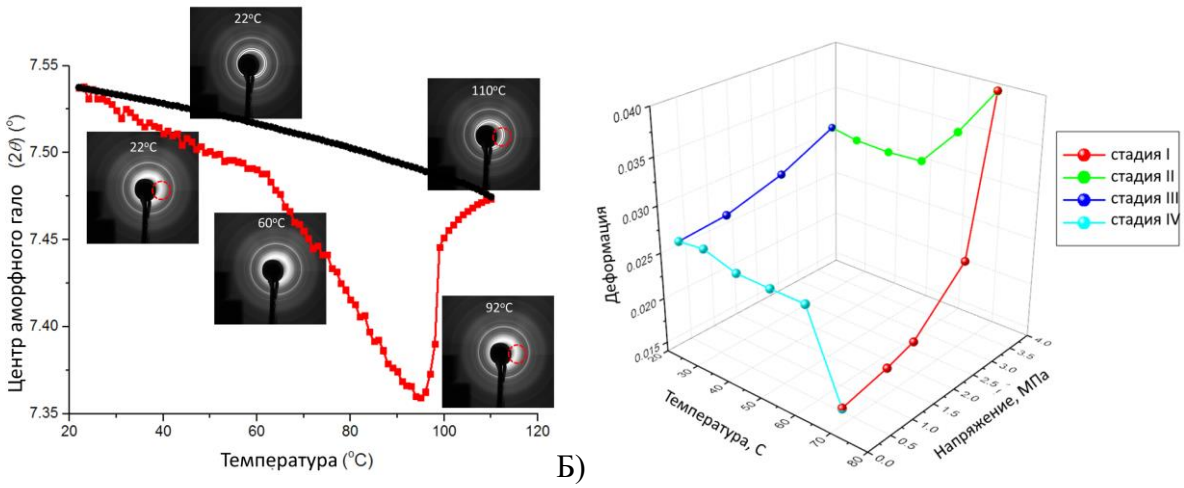


Рисунок 5 – Пример микрофотографий поверхности ПЛА образцов: а) полукристалличного; б) аморфного

На Рисунке 5 показаны примеры поверхности полукристаллического (χ > 40 %) и аморфного (χ < 5 %) образцов ПЛА, которые демонстрируют значительные различия в морфологии. На поверхности образца с высокой степенью кристалличности видны упорядоченные области и элементы надмолекулярной структуры – ламели, в то время как аморфный образец характеризуется равномерной поверхностью без структурных особенностей. Кристаллическая структура, представленная на рисунке, характеризуется фибриллами – областями, где ламели чередуются с аморфными областями. То есть значительная часть аморфной мягкой фазы полимера распределена между ламелями, а не отдельными областями, которые могли бы обеспечить заметный переход в вязкоупругое состояние.

Анализ термомеханического поведения полимерного материала с ЭПФ на примере ПЛА и композиционных материалов на его основе, как полимеров с ЭПФ T_g-типа, был сосредоточен на нормальной рабочей температуре (вблизи температуры тела человека) и повышенных температурах ниже T_g, а также на низких амплитудах напряжений и деформаций из-за практических биомедицинских требований, согласно которым материал должен сохранять свою целостность, в том числе, при воздействии большого количества циклов нагружения с малыми амплитудами напряжений и деформаций.

Анализ физико-механического поведения ПЛА/ГАП композиционных материалов был проведен в ходе эксперимента по синхротронному рентгеновскому рассеянию *in situ*, развитый методологически проф. А.М.Корсунским (Университет Оксфорда). Аморфные фаза ПЛА выбрана для визуализации термических свойств (Рисунок 6а). Наблюдается уменьшение углов рассеяния, начиная с комнатной температуры и до примерно 92 °C в две линейные стадии (отмечены красным на Рисунке 6а) с двумя разными углами наклона (более резкие на второй стадии), при этом переход происходит при температуре около 60°C, что соответствует стеклованию ПЛА. На каждой стадии аморфная матрица ПЛА линейно расширяется по мере повышения температуры, поскольку наблюдаются смещения пиков рассеяния в сторону меньших углов. При нагреве от 92°C до 99°C углы рассеяния резко увеличиваются и затем стабилизируются при конечной температуры 110°C. Это указывает на фазовый переход в области температур 90-100°C. Далее, в процессе охлаждения композита ПЛА/ГАП до комнатной температуры, углы рассеяния увеличиваются линейно.



А) Б)

Рисунок 6 –Пример анализа ПЛА/ГАП при нагреве (красный) и охлаждении (черный) методом ШУРР (А) и цикл ЭПФ со стадиями нагрузки, охлаждения, разгрузки и нагрева

На Рисунке 6 показаны несколько выбранных паттернов 2D ШУРР около температур стеклования и холодной кристаллизации. При 110°C в картине появляется дополнительное дифракционное кольцо по сравнению с таковым при 92°C, что свидетельствует о быстрой холодной кристаллизации после 92°C. Дополнительное дифракционное кольцо остается в

процессе охлаждения до комнатной температуры. Такое сравнение показывает стабильность кристаллической фазы при охлаждении и необратимую кристаллизацию.

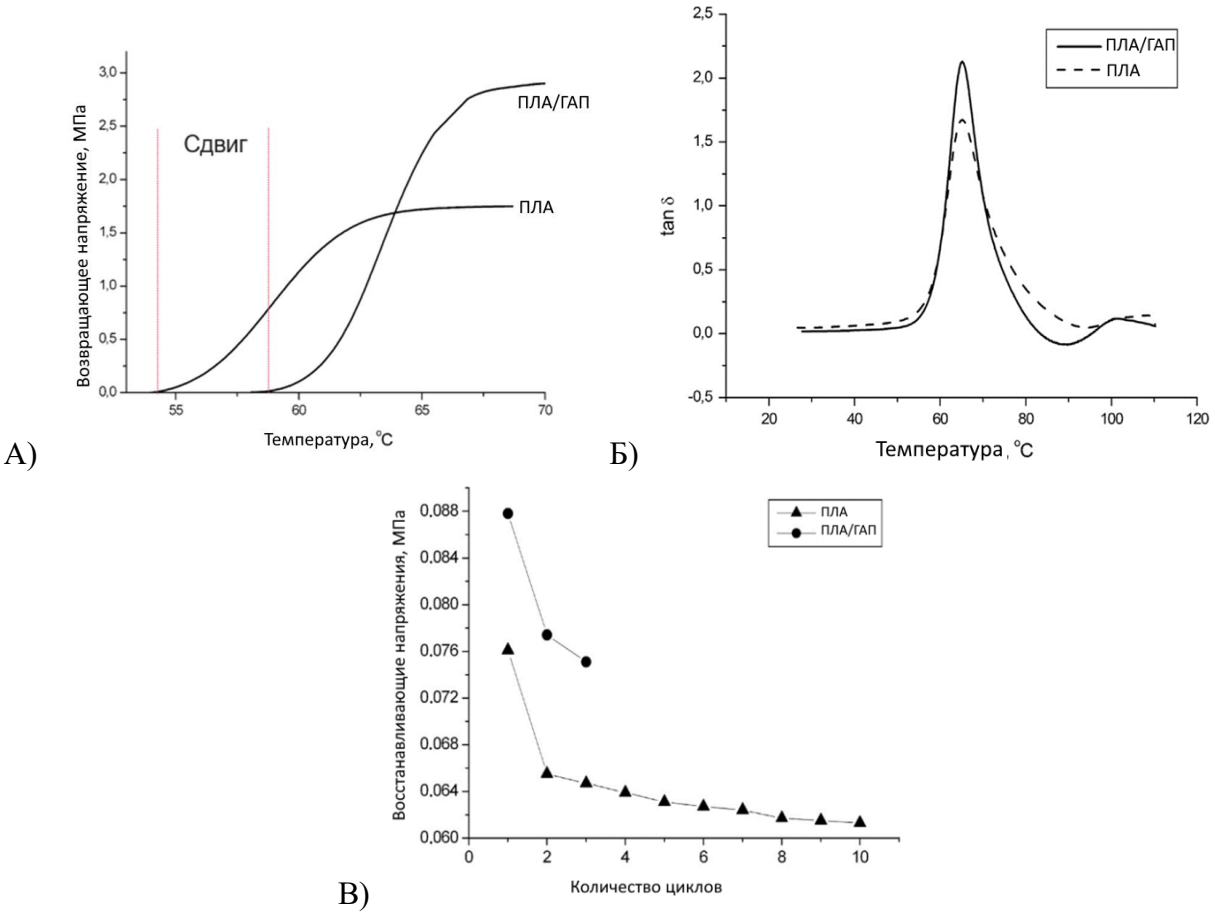
На Рисунке 6б показан пример полного цикла ЭПФ, оцененного по эволюции аморфной фазы ПЛА на протяжении четырех стадий. На начальной стадии деформация в аморфной матрице ПЛА увеличивается до 0,016 при нагреве образца от 22°C до 70°C, с последующим увеличением до 0,04 на стадии I при росте напряжения от 0,25 МПа до 3,75 МПа при 70°C. На II этапе деформация падает с 0,04 до 0,031, а температура снижается с 70°C до 22°C при неизменной нагрузке (напряжение 3,75 МПа). Резкое снижение деформации наблюдается от 70°C до 60°C. Позже, на стадии III, деформация продолжает падать с 0,031 до 0,026, когда образец разгружается (падение напряжения с 3,75 МПа до 0,25 МПа) при 22°C. На заключительном этапе IV деформация снижается с 0,026 почти до исходного уровня перед этапом I, а температура снова повышается с 22°C до 70°C. По сравнению со II стадией такое же резкое снижение деформации наблюдается при повышении температуры от 60°C до 70°C. На макроскопическом уровне коэффициент восстановления формы составляет 98%, в то время как у чистого ПЛА он достигает 99%, что указывает на незначительное влияние ГАП на этот параметр.

Деформацию композиционного материала ПЛА/ГАП можно рассматривать как сопротивление растяжению механической сети, состоящей из мягкой фазы (аморфная матрица ПЛА), умеренно-жесткой фазы (кристаллическая фаза ПЛА) и жесткой фазы (дисперсные частицы ГАП). При растяжении при низкой температуре все фазы плохо деформируются при растяжении. Следовательно, сопротивление растяжению высокое, что приводит к существенному наклону кривых напряжение-деформация. При повышении температуры твердая фаза почти не подвергается изменению из-за ее высокой термической стабильности, а мягкая и умеренно-жесткая фаза значительно изменяются с повышением подвижности молекулярных цепей. Таким образом, сопротивление растяжению значительно снижается, что приводит к быстрому уменьшению наклона кривых напряжение-деформация. Более выраженное деформационное разупрочнение происходит при температуре выше 50°C, что связано переходом из стеклообразного состояния в высокоэластичное состояние.

Дисперсные частицы ГАП являются наиболее жесткой фазой при температуре человеческого тела по сравнению с аморфно-кристаллическим ПЛА, о чем свидетельствует абсолютная величина деформации при одинаковой растягивающей нагрузке, т. е. ε (ГАП) < < ε (кристаллической фазы ПЛА) < ε (аморфной фазы ПЛА). Таким образом, наполнители ГАП служат сильными физическими препятствиями, окруженными мягкой аморфной матрицей ПЛА, ограничивая непрерывное формирование и складывание ламелярной структуры ПЛА по мере увеличения внешней нагрузки. В результате в системе между наполнителями ГАП и кристаллической структурой ПЛА создается сжимающая сила. Такой эффект сжатия сохраняется для ГАП даже при повышении температуры до температуры стеклования ПЛА, что свидетельствует о положительном влиянии ГАП на запоминание исходной структуры материала. На примере ГАП показано, что добавление биоактивных дисперсных наполнителей в ПЛА улучшает параметры памяти формы и мало влияет на температуру восстановления.

Комплексное исследование ЭПФ было проведено как в отношении материала, так и в случае биомиметических каркасов на их основе. Важнейшим технологическим методом формирования индивидуализированных медицинских имплантатов является 3Д-печать. Среди всех проанализированных полимерных материалов оптимальной перерабатываемостью этим методом обладает ПЛА и композиционные материалы на его основе. Были впервые напечатаны биомиметические каркасы ПЛА/ГАП для костных имплантатов и подробно исследованы в циклах ЭПФ. Для композиционных материалов на основе ПЛА характерно возвращающее напряжение 1–10 МПа. В различных работах более высокие свойства памяти формы достигались не только за счет наполнения полимера частицами, но и за счет получения сополимеров или полимерных смесей. Однако в случае

медицинских имплантатов, в первую очередь, костных, важным может являться повышение возвращающих напряжений только за счет образования дополнительной жесткой фазы без модификации полимерной матрицы. Как показано методом ДСК, дисперсные частицы ГАП могут выступать в качестве центров зародышеобразования при упорядочении молекулярных цепей ПЛА и снижать молекулярную подвижность. Это приводит к смещению температуры начала роста возвращающего напряжения с 53 до 57 °C (Рисунок 7). Отмечено, что угол наклона кривой в случае композитов ПЛА/ГАП больше, чем в случае ненаполненного ПЛА, что свидетельствует о более быстром развитии напряжений. Максимальное возвращающее напряжение 3,0 МПа было достигнуто для композита ПЛА/ГАП при 70 °C и было выше, чем для ПЛА в 1,7 раза. Наибольшие значения возвращающих напряжений для ПЛА достигались при 65 °C и далее не менялись при дальнейшем нагреве.



А) Б) В)

Рисунок 7 – Анализ параметров ЭПФ: зависимость возвращающих напряжений от температуры выше T_g для ПЛА и ПЛА/ГАП (А); зависимость внутреннего трения (*tan δ*) от температуры для ПЛА и ПЛА/ГАП (Б); зависимость возвращающих напряжений от количества циклов для 3D-печатных пористых биомиметических каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП (В)

Установлено, что образование дополнительной жесткой фазы за счет введения частиц ГАП в матрицу ПЛА приводит к увеличению возвращающих напряжений, которое является одним из наиболее важных параметров в контексте биомиметических каркасов и самовосстанавливающихся имплантатов на их основе.

Температура изотермической выдержки при активации ЭПФ слабо влияет на скорость восстановления формы вплоть до 90 °C в случае композита ПЛА/ГАП, что связано с началом процесса холодной кристаллизации. Это подтверждается изменением внутреннего трения (*tan δ*) (Рисунок 7б). Для чистого ПЛА это наблюдается только при температуре выше 100 °C.

Таблица 2 – Механические свойства при сжатии пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3D-печати

	Номер цикла	Восстановление формы, %	Напряжение при 15 % деформации, МПа	Предел текучести, МПа	Модуль упругости, МПа
ПЛА	0	-	25,8 ± 2,7	21,3 ± 2,0	1439 ± 179
ПЛА	1	99,1	18,9 ± 2,1	17,1 ± 1,8	1229 ± 72
ПЛА	2	Разрушение			
ПЛА/ГАП	0	-	47,0 ± 9,2	34,3 ± 8,0	2091 ± 470
ПЛА/ГАП	1	98,2	34,6 ± 4,8	26,0 ± 5,7	1690 ± 238
ПЛА/ГАП	2	96,3	30,9 ± 3,5	30,9 ± 3,5	1360 ± 226
ПЛА/ГАП	3	Разрушение * (отслаивание отдельный частей)			

На примере биомиметических каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП установлено, что керамические частицы тормозят рост трещин в полимерных материалах при циклах ЭПФ сжатия-нагрева-сжатия, а процент восстановления формы составляет не менее 96 % (Таблица 2). На рисунке 7в показана зависимость возвращающего напряжения от количества циклов для напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП при испытаниях на сжатие. После 3 циклов восстанавливаемая деформация снижается более чем на 0,1-0,2 %. Это сопровождается резким падением скорости восстановления формы: требуется более 20 минут для восстановления формы. Образцы напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов ПЛА сохраняют способность к восстановлению до 100 % даже через 10 циклов нагружения и нагрева, но с постепенным снижениям скорости восстановления формы. Скорость восстановления формы пористых каркасов ПЛА, напечатанных на 3D-принтере, в течение первых 5 циклов составила 0,5 %/мин, а в течение последующих 5 циклов - 0,4 %/мин. Таким образом, скорость восстановления формы после 5 циклов стала снижаться. Можно предположить, что макроскопическое разрушение вследствие усталости во время циклических испытаний с памятью формы оказало основное влияние на снижение восстанавливаемых деформаций как в случае образцов ПЛА, так и ПЛА/ГАП. Увеличение количества циклов «программирование – активация ЭПФ» приводит к снижению скорости восстановления формы и возвращающих напряжений из-за накопления дефектов.

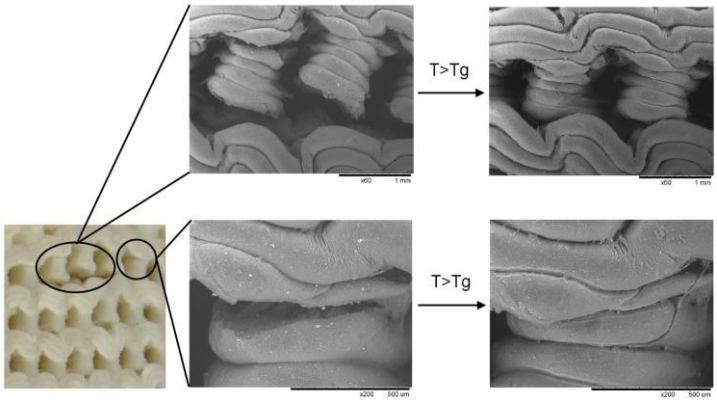


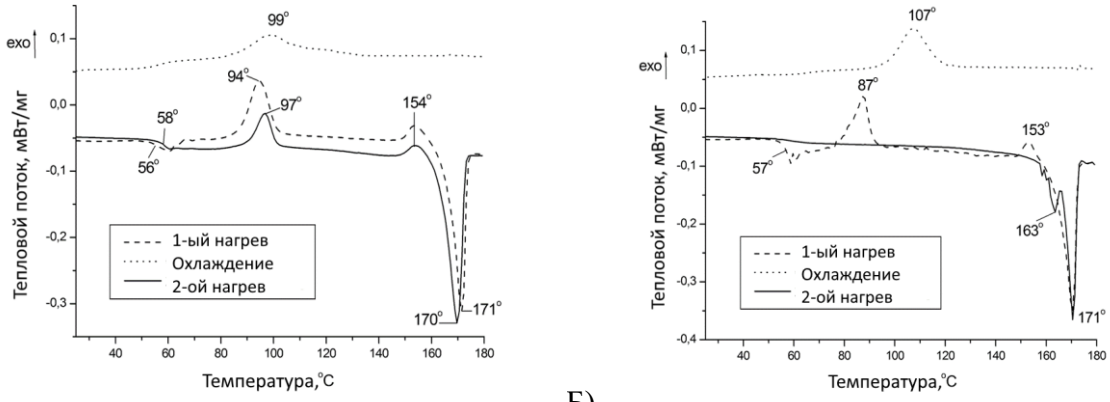
Рисунок 8 – Эффект «самовосстановления» пористого каркаса ПЛА/ГАП за счет сужения трещин после нагрева свыше T_g

Впервые показано, что реализация ЭПФ в биомиметических каркасах сопровождается «самовосстановлением» каркаса при нагреве после деформации за счет частичного закрытия трещин (Рисунок 8). Таким образом, напечатанный на 3D-принтере каркас можно деформировать на 15 % до временной формы без потери механических свойств, поместить в костный дефект и восстановить постоянную форму последующим

нагревом для плотной установки в костном дефекте. Что особенно ценно, предложенный способ позволяет добиться надежной фиксации каркаса в месте имплантации без дополнительных связующих.

Во второй главе «Программирование» параметров ЭПФ полимера T_g-типа и T_m-типа» представлены результаты экспериментальных исследований кажущейся энергии активации ЭПФ для СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m-типа) и ПЛА (полимер с ЭПФ T_g-типа), а также влияния температуры «программирования» ЭПФ на возвращающие напряжения и параметры ЭПФ биомиметических каркасов на основе ПЛА.

Фазовые переходы определяют ЭПФ в полимерах. В случае ПЛА температура стеклования T_g действует как температурный триггер ЭПФ, когда подвижность сегментов молекулярной цепи становится выше. Следовательно, наличие стеклования влияет на наличие ЭПФ, а его интервал влияет на скорость восстановления формы. Наличие структурных изменений после введения наночастиц ГАП выражается в появлении новых фазовых переходов и смещении их температурных интервалов. Примеры кривых ДСК для напечатанных на 3D-принтере ПЛА и нанокомпозита ПЛА/ГАП показаны на Рисунке 9.



А) Б)

Рисунок 9 – Пример кривых ДСК (1-ый нагрев, охлаждение, 2-ой нагрев) для 3Д-принтере ПЛА (А) и нанокомпозита ПЛА / 15%ГАП (Б)

При первом нагреве стеклование происходит при температуре 56°C. Первый экзотермический переход с пиком при температуре 94 °C связан с холодной кристаллизацией, вызванной упорядочением молекулярных цепей ПЛА. Второй экзотермический переход с пиком при 154 °C связан с рекристаллизацией. Эндотермический пик, наблюдавшийся при 171 °C, соответствует плавлению. На этапе охлаждения кристаллизация происходит при температуре 99 °C. В результате полимер переходит в аморфно-кристаллическое состояние. При втором нагреве температура стеклования T_g и холодная кристаллизация смещается в сторону более высоких температур по сравнению с первым нагревом: до 58 °C и 97 °C, соответственно. Это может быть связано с уменьшением подвижности молекулярных цепей ПЛА, что препятствует процессу перехода в высокоэластическое состояние и последующей кристаллизации. Поэтому пики рекристаллизации и плавления существенно не смещаются: 154 °C и 171 °C, соответственно.

Основным отличием в поведении кривой ДСК для 3D-напечатанного нанокомпозита ПЛА/ГАП при первом нагреве (Рисунок 9Б) является смещение холодной кристаллизации в область более низких температур по сравнению с 3D-напечатанным ПЛА, которая происходит вблизи 87 ºC, поскольку наночастицы ГАП играют роль центров зародышеобразования при кристаллизации ПЛА в процессе нагрева. Следует отметить, что пики стеклования около 57 ºC, рекристаллизации около 153 ºC и плавления около 171 ºC аналогичны таковым для 3D-печатного ПЛА. На стадии охлаждения кристаллизация

начинается при более высокой температуре 107 °C из-за присутствия наночастиц ГАП, которые способствуют гетерогенному зародышеобразованию.

Во время второго нагревания, как показано на Рисунке 9Б, стеклование и, соответственно, холодная кристаллизация не выражены. Следовательно, большее содержание аморфной фазы представлено в 3D-печатном ПЛА после первого нагрева и охлаждения. Это влияет на способность нанокомпозита проявлять ЭПФ после плавления и охлаждения. Следующий переход происходит вблизи 163 ºC и 171 ºC и соответствует плавлению. Таким образом, перед плавлением рекристаллизация не происходит. Это приводит к сосуществованию кристаллитов с разной стабильностью и совершенством: α-формы и метастабильной кристаллической α'-формы, которая в случае 3D-печати ПЛА и после первого нагрева рекристаллизуется. Наличие неупорядоченной α'-фазы может привести к ухудшению механических свойств композитов ПЛА при деформировании. Структура нанокомпозита ПЛА/ГАП, образующегося при 3D-печати, соответствует первому нагреву (рис. 9Б), когда α'-фаза не наблюдалась, поэтому восстановительное напряжение 3D-печатных материалов будет определяться только стабильной α-фазой и степенью кристалличности.

Таблица 3 – Оценка степени кристалличности по результатам ДСК

	1ый нагрев				2ой нагрев			
	$\omega_{ПЛА}$	$\Delta H_{пл}$, Дж/г	$\Delta H_{х.к.}$, Дж/г	χ, %	$\omega_{ПЛА}$	$\Delta H_{пл}$, Дж/г	$\Delta H_{х.к.}$, Дж/г	χ, %
ПЛА	1	39,2	21,6	18,9	1,0	47,2	9,6	40,4
ПЛА/ГАП	0,85	43,4	17,3	33,0	0,85	45,7	-	57,8

Установлено, что введение наночастиц ГАП приводит к изменению степени кристалличности матрицы ПЛА (Таблица 3) при 3Д-печати. Степень кристалличности (χ, %) была рассчитана по данным ДСК для второго нагревателя по формуле (1), принимая во внимание, что энтальпия плавления ПЛА со 100 % кристалличностью составляет ΔH_m^{100} = 93 Дж/г:

$$\chi = \frac{\Delta H_{пл} - \Delta H_{х.к}}{\Delta H_{пл}^{100} \cdot \omega}, \quad (1)$$

где $H^{пл}$ – экспериментальная теплота плавления полимера;

$H^{х.к.}$ – экспериментальная теплота холодной кристаллизации полимера;

$H_{пл}^{100}$ – теплота плавления 100 % кристаллического полимера;

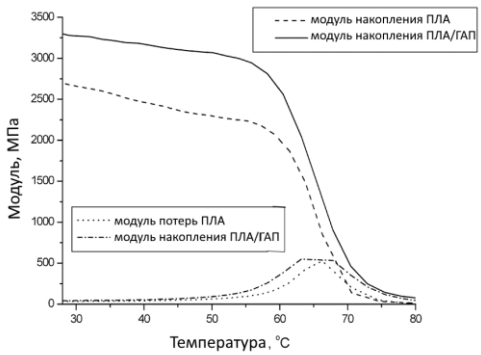
ω – массовая доля полимера в материале.

Степень кристалличности ПЛА и нанокомпозита ПЛА/ГАП составляет 40,4 и 57,8 %, соответственно. Степень кристалличности как образцов ПЛА, так и ПЛА/ГАП в два раза выше, чем при первом нагреве. По данным ДСК можно сделать вывод, что введение наночастиц ГАП в матрицу ПЛА оказало влияние на упорядочение молекулярных цепей полимера. Следовательно, наночастицы ГАП могут выступать в качестве центров образования дополнительной жесткой фазы, определяющей свойства памяти формы.

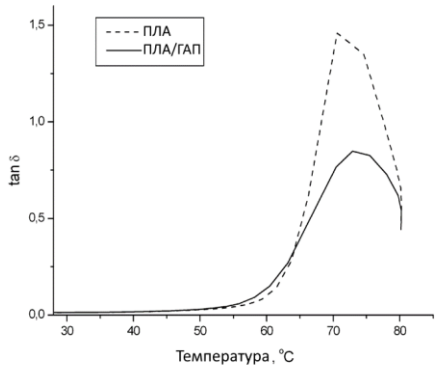
Поведение модуля упругости, модуля потерь и внутреннего трения для напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП при нагреве до 80 °C показано на Рисунке 10. Модули упругости меняются во время нагрева, но при стекловании модуль упругости резко снижается и модуль потерь достигает максимума. Начало быстрого изменения модуля упругости как для 3D-печатных пористых каркасов из ПЛА, так и для ПЛА/ГАП наблюдается при близких температурах (выше 56-58 °C). Начало быстрого изменения модуля потерь является одинаковым для обоих типов.

Модуль упругости пористого каркаса из ПЛА/ГАП, напечатанного на 3D-принтере, выше, чем у каркаса из ПЛА, что указывает на то, что напряжение передается от матрицы ПЛА к наночастицам ГАП, что ограничивает деформацию. Большой модуль упругости в

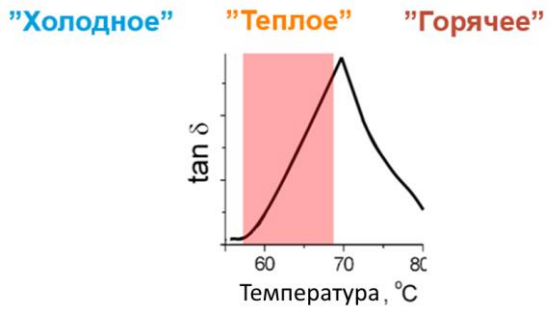
стеклообразном состоянии приведет к большей устойчивости формы после охлаждения при переходной температуре, а большой модуль в высокоэластичном состоянии приведет к значительному восстановлению формы во время активации ЭПФ нагреванием. Поведение кривых модулей потерь (Рисунок 10а) указывает на то, что энергия, рассеиваемая или теряемая в виде тепла, в случае каркаса из ПЛА/ГАП выше.



(А)



(Б)



(В)

Рисунок 10 – Зависимость модуля накопления и модуля потерь (А) и внутреннего трения (*tan δ*) (Б) от температуры для 3D-печатных пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП; классификация диапазонов температур «программирования» ЭПФ (В)

Внутреннее трение (*tan δ*) как функция температуры показана на рисунке 10В. Интенсивность пика *tan δ* для пористого каркаса ПЛА/ГАП, напечатанного на 3D-принтере, ниже, чем у каркаса ПЛА, но сдвинута в сторону более высоких температур, что указывает на то, что присутствие наночастиц ГАП приводит к ограничению сегментных движений макромолекул ПЛА и изменению трения между молекулярными цепями во время стеклования.

Необходимо отметить, что СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m-типа) и ПЛА (полимер с ЭПФ T_g-типа) и др. не демонстрируют полностью обратимой деформации после снятия нагрузки при больших деформациях, но при этом, показывают практически полностью обратимую деформацию при активации ЭПФ. Поэтому по аналогии с понятием высокоэластичности предложено оценивать кажущуюся энергию активации памяти формы как энергию релаксации при процессе стеклования $E_{ЭПФ} = E_{релакс}$. Таким образом, под энергией активации памяти формы предлагается понимать энергию, необходимую для начала движения макромолекул на сегментальном уровне, при котором происходит коллективное перемещение отдельных участков макромолекулы, приводящее к сворачиванию ориентированных молекул в молекулярные клубки, и к последующему восстановлению исходной формы полимера, соответствующей форме перед ориентацией.

Измерения ДМА проводились на разных частотах для определения кажущейся энергии активации стеклования (α-переход). T_g определяли как температуру, при которой наблюдается максимальный *tan δ*. Зависимости *tan δ* от температуры, полученные в ходе испытаний ДМА, использовались для определения пиков на разных частотах испытаний.

Температурные зависимости релаксаций полимера определяли по графику Аррениуса. Расчет велся в соответствии с уравнениями:

$$\ln f = \ln A - \frac{\Delta E_a}{RT}, \quad (2)$$

где ΔE_a – кажущаяся энергия активации релаксации при стекловании, Дж/моль;
R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$);
f – частота, Гц;
A – предэкспоненциальный множитель

$$\Delta E_a = -R\left[\frac{d(\ln f)}{d(1/T_g)}\right] \quad (3)$$

Энергия активации стеклования фактически представляет собой энергетический барьер, который необходимо преодолеть, чтобы подвергнуться структурной перестройке в ходе процессов релаксации. Релаксационными процессами являются: α- и β-переходы. α-переход характеризует движение малых сегментов молекул полимера, а β-переход характеризует совместное движение крупных сегментов, а также соседних молекул, что соответствует стеклованию. Энергия активации стеклования может характеризовать величину кажущейся энергии активации ЭПФ. График Аррениуса для стеклования напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП показан на Рисунке 11. Рассчитанные величины энергии активации для образцов ПЛА и ПЛА/ГАП, напечатанных на 3D-принтере, составили 490 и 555 кДж/моль соответственно (таблица 4). Следует отметить, что коэффициент корреляции R^2 во всех случаях составил >0,9. Значение кажущейся энергии активации в случае нанокомпозита ПЛА/ГАП несколько выше. Таким образом, требуется больше энергии для преодоления барьера для начала процессов релаксации, которые соответствуют преобразованию в термодинамически выгодную конфигурацию с более высокой энтропией и более низкой внутренней энергией – то есть процессов эффекта памяти формы. Этот факт может быть связан с ограничением сегментальных движений макромолекул ПЛА в присутствии наночастиц. Однако остается открытым вопрос, связано ли измеренное значение энергии активации с реальным энергетическим барьером α-перехода. Значения кажущейся энергии активации, рассчитанные по графику Аррениуса, завышены, что может быть связано с изменением величины барьера α-перехода с температурой.

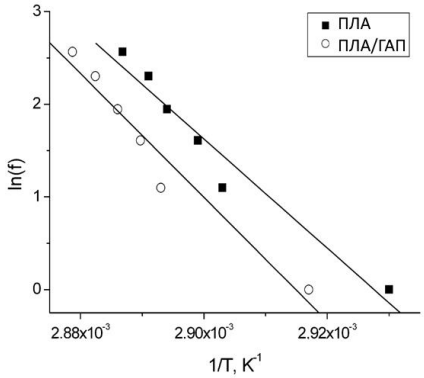


Рисунок 11 – График Аррениуса для перехода при стекловании образцов ПЛА и ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати

Подобным образом был проведен расчет кажущейся энергии активации памяти формы в СВМПЭ (ЭПФ T_m-типа), составившей 191 кДж/моль. При деформации полимера происходит ориентация макромолекул в направлении деформации. В случае волокон СВМПЭ происходит ориентации молекулярных сегментов сонаправленно с осью вытяжки.

При вытяжке происходит перестройка сферолитной структуры полимера в фибриллярную. Наиболее эффективная ориентация волокон СВМПЭ происходит при температуре выше температуры размягчения с последующим быстрым охлаждением, необходимым для фиксации формы. При ориентации конформация макромолекул является невыгодной, неравновесной, с точки зрения энергетической составляющей. Для возврата в более выгодное положение молекулярной структуре требуется повышение температуры для увеличения подвижности цепей.

Из-за широкого интервала стеклования влияние температуры программирования ЭПФ на восстанавливающие напряжения изучено для различных температур программирования (58, 61, 64, 67 °C). Выбор первой температуры (58 °C) для исследования обусловлен изменением модуля упругости, переходом материала в высокоэластическое состояние и возможностью деформации во временную форму. Осуществлялось «холодное программирование» (ниже зоны стеклования: 58 °C и 61 °C) и «теплое программирование» (внутри зоны стеклования: 64 °C и 67 °C) (Рисунок 10в).

Установлено, что температура программирования оказывает влияние на восстанавливающие напряжения. Восстанавливающие напряжения, заданные при «холодном программировании», могут быть как выше, так и ниже, чем при «теплом программировании». При более низких температурах («холодное программирование») напряжение в основном сохраняется за счет изменения внутренней энергии, при более высоких температурах в движущую силу восстановления форму вносит также вклад энтропийная составляющая. Сжатие на 5 % деформации для всех типов образцов приводит к накоплению напряжений. Меньший пик возвращающих напряжений как для каркасов из ПЛА, так и для ПЛА/ГАП, запрограммированных на 58 °C и 61 °C, может быть обусловлен образованием и накоплением дефектов (расслоений на границе раздела слоев 3D-печати, микротрещин, локальных пластических деформаций) во время сжатия.

Максимальные возвращающие напряжения для напечатанных на 3D-принтере пористых биомиметических каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП наблюдались при 58 и 64 °C, соответственно, и были связаны с самым высоким модулем упругости в измеренном диапазоне температур, что соответствует рисунку 10а. Но самые высокие возвращающие напряжения были достигнуты при 64 °C для обоих типов образцов. Это может быть связано с одновременным увеличением внутренней энергии из-за изменения взаимного положения макромолекул после сжатия и уменьшением энтропии в результате ориентации аморфной фазы в локальных перенапряженных участках. Наиболее заметный эффект виден в случае пористого каркаса из ПЛА/ГАП, напечатанного на 3D-принтере.

При увеличении деформации до 20 % при той же температуре 64 °C получены следующие значения возвращающих напряжений для каркаса из ПЛА и ПЛА/ГАП: 0,16 и 0,25 МПа, соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что образование дополнительной фиксированной фазы за счет введения частиц ГАП в матрицу ПЛА приводит к увеличению возвращающего напряжения, причем чем больше деформация, тем заметнее разница в восстановительном напряжении, что является одним из наиболее важных параметров в контексте «самоустанавливающихся» имплантатов.

Архитектура исследуемых аморфно-кристаллических полимерных материалов схематично изображена на Рисунке 12. Для температур выше температуры активации ЭПФ (T_m или T_g) материал состоит из аморфной сети, связанной топологическими препятствиями (самозацеплениями) в случае СВМПЭ или областями кристалличности в случае ПЛА. Ниже $T_{кр}$ в случае СВМПЭ начинают формироваться кристаллические домены, и после завершения кристаллизации материал состоит из кристаллитов, соединенных аморфной фазой, и ведет себя как изотропное твердое тело. При повторном нагревании выше T_m в случае СВМПЭ или T_g в случае ПЛА материал обратимо возвращается в аморфное состояние.

В случае СВМПЭ топологические самозацепления действуют как сетчатые точки, соединяют сеть гибких сегментов аморфной цепи и определяют возможность возврата в

постоянную форму полимера. Кристаллические домены действуют как термопереключатели и «программируются» после охлаждение полимера ниже $T_{кр}$ и отвечают как за временную фиксацию формы, так и за постоянное восстановление формы выше T_m.

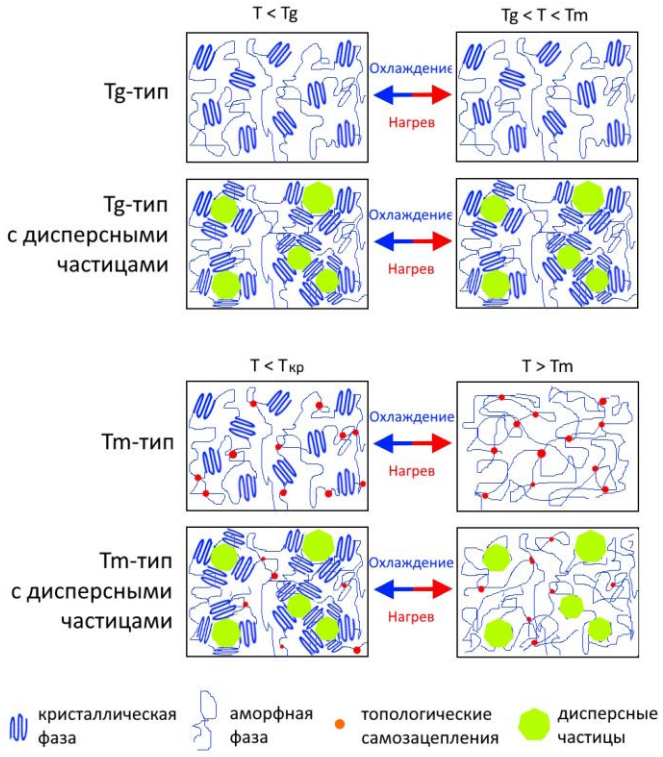


Рисунок 12 – Схематичное изображение температурных переходов в случае аморфно-кристаллических полимерных материалов T_m- и T_g-типа

Физическая интерпретация поведения аморфно-кристаллических полимерных материалов T_m- и T_g-типа при активации ЭПФ может быть обеспечена путем анализа изменений материала на этом микроструктурном уровне (Рисунок 13).

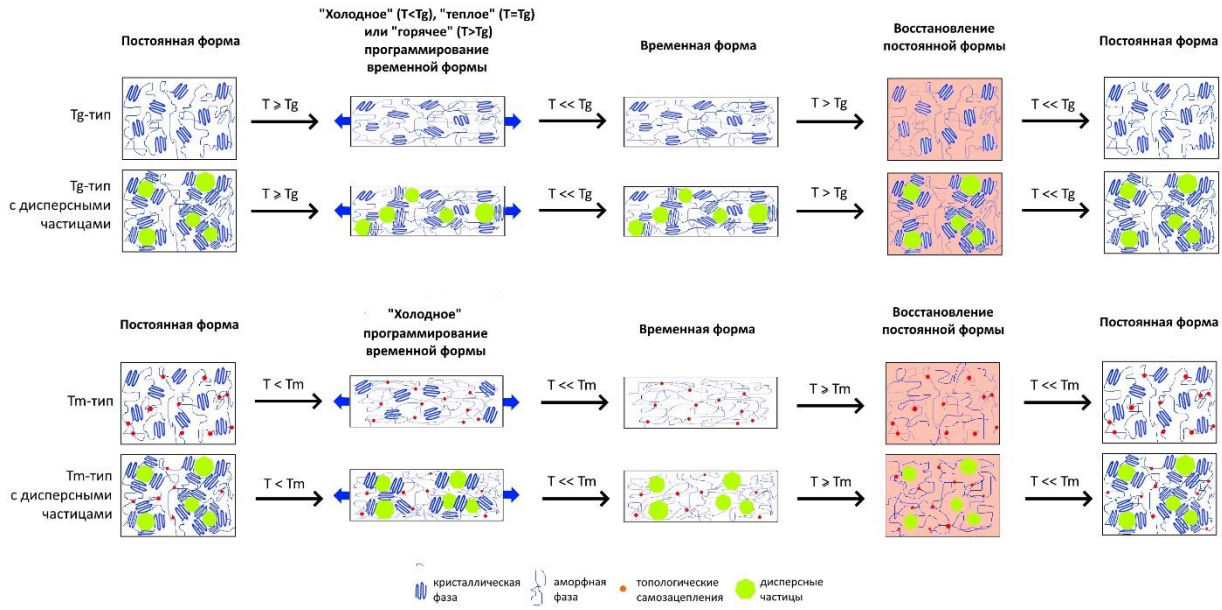


Рисунок 13 – Схематичное изображение ЭПФ в случае аморфно-кристаллических полимерных материалов T_m- и T_g-типа

Полимер деформируется во временную форму при температуре ниже температуры фазового превращения («холодное» программирование для T_m-типа) или температуре около или выше T_g («холодное», «теплое» и «горячее» программирование для полимера T_g-типа). Приложение деформации вызывает макроскопические изменения формы, при которой молекулярные цепи выравниваются вдоль направления нагрузки. Затем температура понижается существенно ниже T_g или T_m с фиксацией формы без снятия напряжения, после чего полимер разгружается с фиксацией временной формы и образованием ориентированных кристаллитов. При разгрузке ориентированные кристаллиты и топологические самозацепления препятствуют восстановлению исходной формы за счет придания полимеру жесткости (фиксации формы), что позволяет сохранять форму при постепенно уменьшающемся напряжении. При нагреве деформированного полимерного материала выше T_m или T_g в условиях отсутствия напряжений, цепи приобретают более высокую подвижность, что делает возможным восстановление исходной формы. При этом, при введении дисперсных частиц в полимер, они являются центрами зародышеобразования и приводят к, как правило, увеличению степени кристалличности и позволяет «программировать» параметры ЭПФ.

На примере нанокомпозита ПЛА/ГАП как аморфно-кристаллического материала, содержащего жесткие фазы: ламели ПЛА и частицы ГАП, показано, что активация подвижности молекулярных цепи в этих областях происходит при разных температурах. Однако такое разнообразие подвижности молекулярных цепей не приводит к существенному изменению температурного интервала перехода.

Таким образом, проведенные исследования позволили обобщить движущие силы и структурные изменения ЭПФ полимеров в виде термомеханической модели, устанавливающей закономерности поведения полимерных материалов при нагружении и термообработке. «Программирование» ЭПФ (температура, деформация, введение пластификаторов) влияет на реализуемые параметры ЭПФ (возвращающие напряжения и восстанавливаемая деформация).

В третьей главе «Управление температурой активации ЭПФ полимера T_g-типа» представлены результаты экспериментальных исследований снижения температуры активации ЭПФ в полимерных композиционных материалах на основе ПЛА с ЭПФ Tg-типа за счет пластификации ПЭГ (полиэтиленгликоль) и ПКЛ (поликапролактон), а также анализ кажущейся энергии активации ЭПФ.

Определение температуры стеклования полимерных смеси с введенными пластификаторами проводили по эмпирическому уравнению Фокса:

$$\frac{1}{T_g^{\text{см}}} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}}, \quad (4)$$

где W_1 и W_2 – массовые доли компонентов в смеси,

T_{g1} и T_{g2} – температуры стеклования индивидуальных компонентов.

Установлено, что введение ПЭГ в количестве более 5% масс. приводит к активации ЭПФ ниже температуры 50 °C, которая находится ниже температурного диапазона стеклования ПЛА. Однако полнота восстановления формы существенно ниже 100%.

Снижение температуры активации ЭПФ возможно за счет введения также ПКЛ. При этом ПЛА и ПКЛ образуют композитную смесь, что не отражается существенно на положении пиков ИК-спектров, характеризующих химические связи в материале: область 2850–3000 $см^{-1}$ включает три полосы 2998, 2946 и 2854 $см^{-1}$, которые относятся к симметричному/асимметричному колебанию - CH в ПЛА, а также -CH_3. В то же время эти пики характеризуют асимметричное и симметричное колебание -CH_2 в ПКЛ около 2946 и 2865 $см^{-1}$, соответственно. В другой части спектра пики можно отнести к следующим

колебаниям: -C=O (1751 см$^{-1}$), -C-H_3 (1360 и 1454 см$^{-1}$), -CH_3 и -C-COO (1081 и 1266 см$^{-1}$) для ПЛА. К ПКЛ относятся следующие полосы: валентные колебания C=O (1724, 1182 см$^{-1}$), валентные колебания C-O-C (869, 1043 и 1109 см$^{-1}$), C=C (1286 см$^{-1}$).

Пример ДСК материала ПЛА/ПКЛ с пониженной температурой активации ЭПФ продемонстрирован на Рисунке 14. Первый нагрев «стирает» тепловую историю образца. Пики плавления ПКЛ и ПЛА наблюдаются при 57,5 и 152,3 °C. При 98,4 °C наблюдается экзотермический эффект холодной кристаллизации ПЛА, что свидетельствует о том, что ПЛА не полностью кристаллизуется при получении образцов при температурной обработке. При первом нагреве пики плавления ПКЛ и стеклования ПЛА перекрываются в интервале температур около 45–62 °C. При повторном нагревании видны два пика 55,5 и 60,5 °C, что связано с изменением кристаллической структуры полимеров вследствие охлаждения с достаточно высокой скоростью. При повторном нагревании пик плавления ПКЛ смещается в сторону более высоких температур. В случае ПЛА перегиб, характеризующий переход в вязкоупругое состояние, сдвинут в сторону более низких температур. Кроме того, при дальнейшем нагреве холодная кристаллизация явно не выражена.

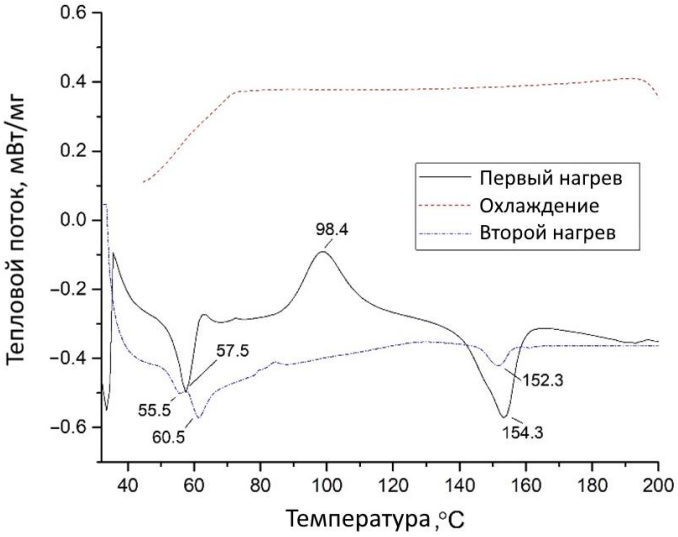


Рисунок 14 – Пример ДСК полимерной смеси ПЛА/10%ПКЛ

При первом нагреве композита ПЛА/ПКЛ/ГАП обнаружены два перехода: первый пик при 62 °C соответствует плавлению ПКЛ, а перегиб при 57 °C соответствует температуре стеклования ПЛА. Второй пик представляет собой пик плавления ПЛА и расположен при температуре около 153 °C. При этом на кривой охлаждения отсутствуют пики, что указывает на отсутствие кристаллизации. При втором нагреве стеклование ПЛА происходит при 58 °C, а пик плавления — при 151 °C. Также во время второго нагревания появляется широкий пик при 130°C, что может соответствовать холодной кристаллизации. Степень кристалличности составила 17 % (ΔH_m = 10,2 Дж/г).

В связи с потенциальным применением таких материалов в медицинских изделиях, в том числе, костных имплантатах, важно понимать влияние на химические связи и теплофизические характеристики в композиционных материалах дисперсного наполнителя – ГАП. В ИК-спектре ПКЛ (Рисунок 15) несколько полос соответствуют симметричным колебаниям CH_2 при 2950 см$^{-1}$, асимметричным колебаниям CH_2 при 2870 см$^{-1}$, карбонильной связи (C=O) при 1720 см$^{-1}$ и C–O около 1160 см$^{-1}$. В ИК-спектре ПЛА присутствуют только связанные с ним полосы поглощения: асимметричное и симметричное C–H-валентное колебание CH_3 при 2948 см$^{-1}$ и 2883 см$^{-1}$, соответственно; асимметричные и симметричные колебания метильной группы около 1454 см$^{-1}$ и 1360 см$^{-1}$; валентное колебание карбонильной группы (C=O) при 1751 см$^{-1}$; C–O в эфирах при 1045 см$^{-1}$, 1082 см$^{-1}$ и 1182 см$^{-1}$. Колебания связи C–COO наблюдались при 870 см$^{-1}$. Тем не менее, характерные линии для чистого ПКЛ в смесях малозаметны. Это может быть связано с

меньшим содержанием ПКЛ по сравнению с ПЛА. И наоборот, все характерные связи, наблюдаемые для чистых ПЛА и ГАП, можно обнаружить в смесях. Ни для одной из смесей не обнаружено значительного сдвига волнового числа, а это означает, что при смешивании ПЛА и ПКЛ происходило лишь незначительное взаимодействие.

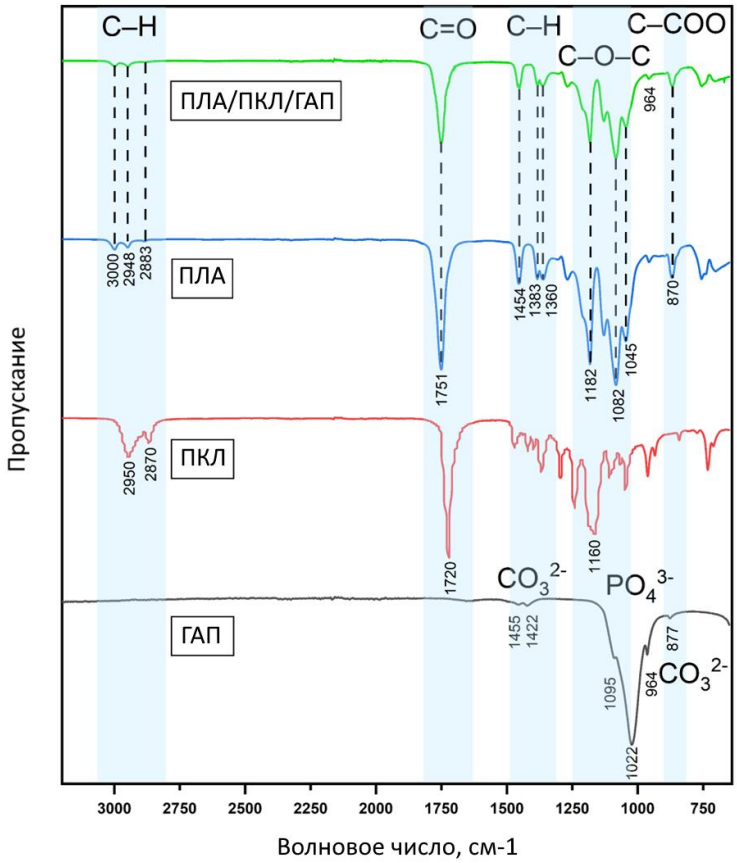
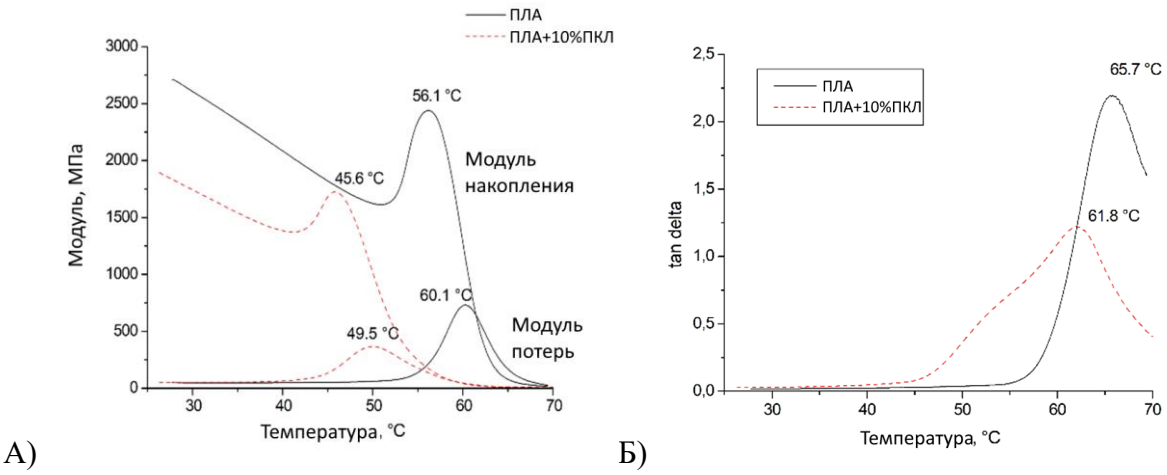


Рисунок 15 – Пример ИК-спектров ПЛА, ПКЛ и полимерной смеси ПЛА/ПКЛ/ГАП

Для анализа ЭПФ использовали ДМА для определения температуры перехода, соответствующей температуре активации ЭПФ, при которой происходит падение модуля упругости. На кривой модуля упругости имеется пик, максимум которого достигается при 45,6 °C. Выше этой температуры происходит резкое падение модуля упругости. Соответственно, переход смеси ПЛА/ПКЛ к вязкоупругому состоянию начинается при температуре около 46 °C, что почти на 10 °C ниже, чем у чистого ПЛА. Пик на кривой *tan δ* существенно сдвигается (Рисунок 16) в сторону более низких температур, что может быть объяснено плавлением фазы ПКЛ. Температура плавления ПКЛ варьируется от 59 до 64 °C.

При изучении ЭПФ различными методами, например ДСК, где основное внимание уделяется термическим переходам в материале, и ДМА, где механические характеристики изучаются в зависимости от температуры, наблюдается расхождение температур, характеризующих одни и те же процессы с точки зрения ЭПФ. Триггером для начала активации ЭПФ в смеси ПЛА/ПКЛ является начало процесса плавления ПКЛ. При первом нагреве пик модуля упругости при 45,6 °C можно объяснить тем, что ПКЛ размягчается и плавится при этой заданной температуре, обеспечивая большую подвижность молекулярных цепей. Поэтому выраженный ЭПФ происходит ниже температуры стеклования матрицы ПЛА.



А) Б)

Рисунок 16 – Зависимость модуля накопления и модуля потерь (А) и внутреннего трения (*tan δ*) (Б) от температуры для ПЛА и ПЛА/ПКЛ

Введении ПКЛ приводит к реализации возвращающих напряжений до 1 МПа при нагреве до 40 °С. При сравнении с ПЛА/ГАП без ПКЛ показано, что значения возвращающего напряжения увеличивается с 1,5 МПа для чистого ПЛА до 3 МПа в случае дисперсно-наполненного ПЛА, что связано с появлением дополнительной жесткой «неподвижной» части фазы и повышенной кристалличностью. Напротив, в случае добавления ПКЛ снижение восстанавливающих напряжений связано с наличием дополнительной мягкой фазы – ПКЛ.

На Рисунке 17 представлены графики Аррениуса для определения кажущейся энергии активации ЭПФ материалов ПЛА/ПКЛ. Так, для активации стеклования полимерной смеси ПЛА/10%ПКЛ это значение составило 186 кДж/моль, что на 85 кДж/моль меньше, чем для чистого ПЛА. Переход полимерной смеси в вязкоупругое состояние требует меньше энергии, а значит, меньше энергии необходимо для активации ЭПФ. Процесс плавления чистого ПКЛ характеризуется существенно более высоким значением энергии активации.

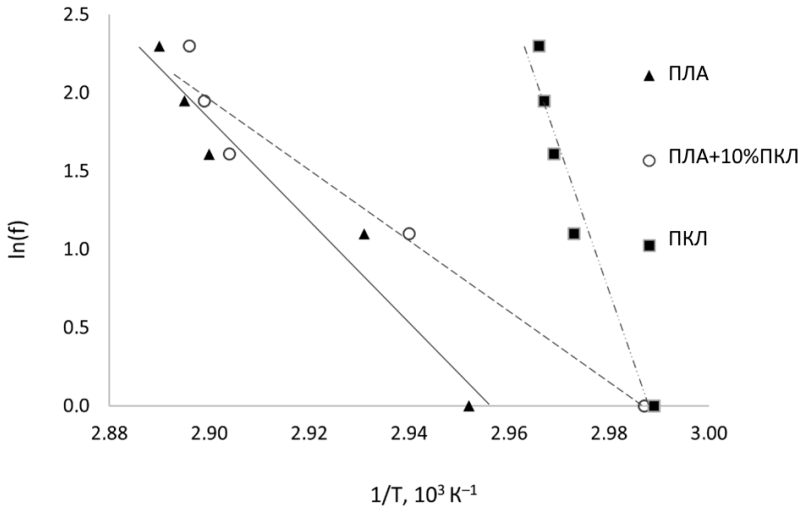


Рисунок 17 – График Аррениуса для перехода при стекловании образцов ПЛА/ПКЛ

В четвертой главе «Структура и физико-механические свойства материалов с памятью формы и биомиметических структур на их основе» представлены результаты экспериментальных исследований влияния биоактивной керамики на механическое поведение биомиметических каркасов на основе ПЛА и СВМПЭ, деградацию свойств под

действием жидкой среды, имитирующей среду организма человека, а также структурных особенностей биомиметических каркасов.

Разработаны способы формирования медицинских изделий на основе высоковязких полимеров на примере СВМПЭ, характеризующимся низкой текучестью расплава, а также получены варианты биомиметических структур, имитирующих трабекулярную кость млекопитающих, а также многослойных материалов, сочетающих непористый армирующий слой СВМПЭ, имитирующий кортикальную кость, и пористый слой, имитирующий трабекулярную кость.

В случае пористых структур СВМПЭ поры открыты и взаимосвязаны. Диапазон размеров пор, формируемых по разработанной технологии, составляет от 10 до 1000 мкм, объемная пористость составляет 60-90 %. Такие диаметры пор благоприятно влияют на прорастание тканей различного типа. Наличие пор различного диаметра необходимо для прорастания костной и соединительной ткани, а также для васкуляризации. Размер стенок между порами составляет 8±2 мкм. Аналогичные микроструктурные особенности характерны для биомиметических каркасов, что показано на примере композиционного материала СВМПЭ/40%ГАП. Толщина стенок между порами составляет 1-10 мкм, диаметр пор составляет 50-800 мкм. Значение пористости, измеренное аналитическим методом, составляет 85±1 % об. Равномерное распределение ГАП по поверхности стенки поры происходит без изменений химических связей, следовательно, частицы ГАП могут являться центрами адсорбции белков (BMP-2 и др.), что было показано в ряде опубликованных работ автора. Средний размер агрегатов не превышает 1-10 мкм, поэтому активная поверхность взаимодействия ГАП с белками остается высокой, что приводит к высокой остеокондуктивности по данным испытаний *in vivo* за счет прорастания костной ткани через поры (Рисунок 18).

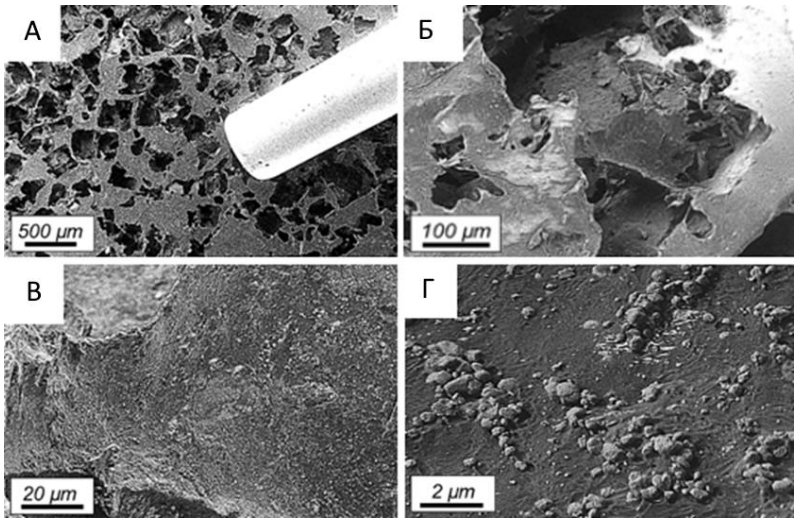


Рисунок 18 – Пример микрорельефа биомиметического каркаса СВМПЭ/40% ГАП: (А) общий вид, (Б) разница между внешней поверхностью и поверхностью внутри пор; (В)-(Г) Поверхность внутри пор, покрытая частицами

На рисунке 19 показаны поперечные сечения, вид сверху и сбоку с выполненным анализом включений и пустот на основе пороговых значений серого для более ярких и темных областей. Зеленые области обозначают несущую конструкцию, то есть области с более высокой плотностью населения (А, Б). Оранжевый цвет визуализирует поровое пространство (В, Г). На рисунке 19 (Д, Е, Д) показан реконструированный трехмерный объем пористой структуры из СВМПЭ, вид спереди и сбоку. На изображении (Д) отчетливо видна шероховатость поверхности пористой структуры.

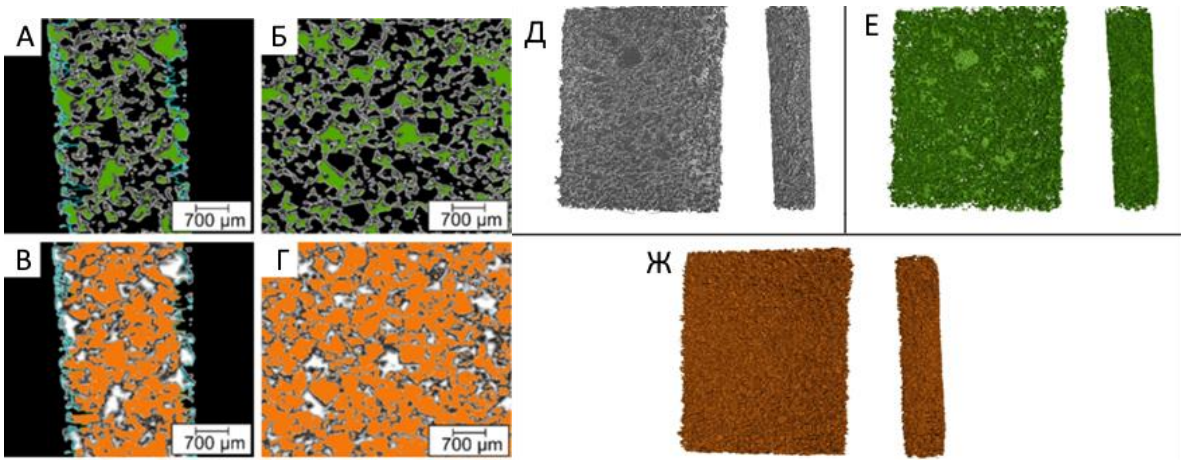


Рисунок 19 – Поперечные сечения пористой структуры биомиметического каркаса на основе СВМПЭ с выполненным анализом дефектов: (А-Б) анализ включений (зеленый цвет); (В-Г) анализ пустот (оранжевый цвет); трехмерное изображение (Д) плотного объема; (Е) каркас с более высокой плотностью и (Ж) пустое пространство пористой структуры СВМПЭ

Биомиметические каркасы на основе СВМПЭ обладают высокой пластичностью, повышенной устойчивостью к разрушению и могут многократно подвергаться изгибу. Пористый СВМПЭ не разрушается при изгибе более чем на 150̊, при котором также не наблюдается отделение частиц СВМПЭ из-за полного сплавления между отдельными частицами полимера в точечном контакте и уменьшения количества дефектов сплавления. После разгрузки биомиметические каркасы СВМПЭ полностью восстанавливают форму.

Пористый СВМПЭ из-за большой объемной доли пор проявляет низкую способность сопротивляться сжатию. Прочность на сжатие составляет 1,2 МПа при достижении деформации 40 %. Многослойный каркас из СВМПЭ демонстрирует прочность на сжатие до 70 МПа благодаря наличию сплошного слоя СВМПЭ. Поскольку многослойные каркасы предлагается использовать в качестве имплантатов для реконструкции трубчатых и плоских костей в медицине и ветеринарии, их прочность должна быть сравнима с прочностью нативной кости. Прочность многослойного каркаса находится на границе с прочностью нативной трубчатой кости и может быть увеличена за счет регулирования толщины сплошного слоя СВМПЭ.

Важной характеристикой материала при его функционировании в составе имплантата, контактирующего с костью, является отношение модуля упругости при сжатии материала к модулю костной ткани. Если разница в модуле упругости велика, это приводит к образованию микронапряжений на границе кость/материал и экранированию напряжений, что может вызвать разрушение кости и расшатывание имплантата. Модуль упругости трабекулярной костной ткани составляет единицы МПа. Модуль упругости кортикальной костной ткани лежит в пределах 11 ÷ 21 ГПа (продольное направление) и 14 ÷ 25 ГПа (поперечное направление). Создание многослойного каркаса из СВМПЭ демонстрирует широкие перспективы формирования имплантатов на основе пористого биомиметического СВМПЭ для замещения различных костных дефектов. Модуль Юнга многослойного пористого каркаса из СВМПЭ составляет 0,7 ± 0,05 ГПа. Поэтому механические свойства, в частности модуль Юнга СВМПЭ, близки к механическим свойствам трабекулярной кости, но не кортикальной. Сплошной слой многослойного каркаса из СВМПЭ может быть армирован, например, медицинскими титановыми сплавами, в зависимости от желаемых механических свойств конструкции для достижения свойств кортикальной кости.

Таким образом, разработанный процесс позволяет формировать трабекулярную архитектуру в материалах на основе СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m-типа) с близкой к

губчатой кости биомеханикой без дополнительных растворителей и термоокислительной деструкции, которые могут повлиять на биосовместимость.

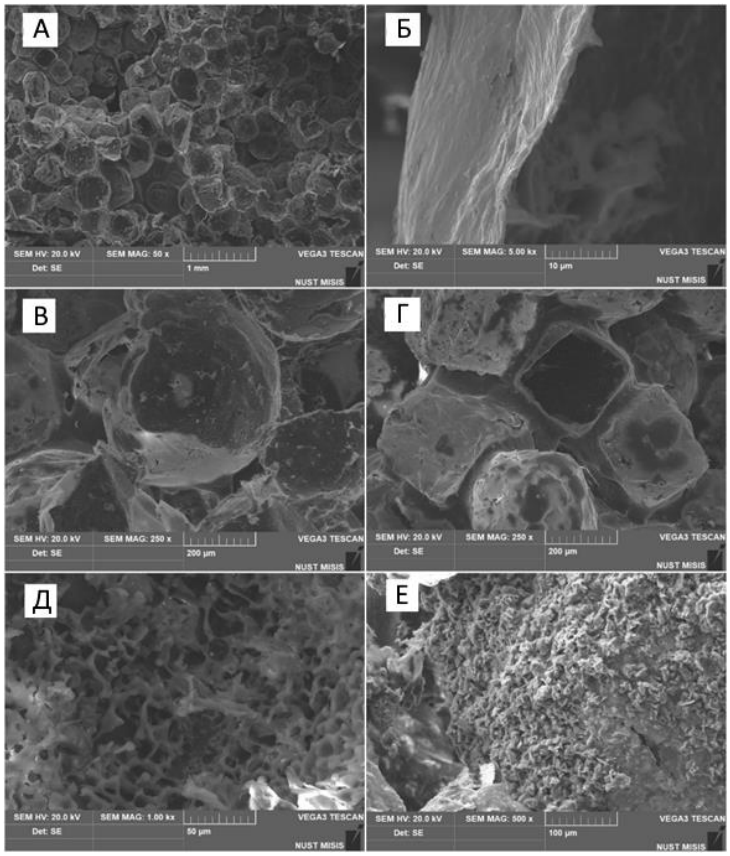


Рисунок 20 – Микроструктура биомиметического каркаса ПЛА/ГАП: общий вид (А); «стенка» поры (Б); сферические (В) и кубические (Г) поры; микрорельеф (Д); агрегированные частицы гидроксиапатита (ГАП) (Е)

Биомиметическая структура трабекулярной кости сформирована также в вариациях каркасов на основе полимера с ЭПФ T_g-типа – ПЛА. На рисунке 20 видно, что поверхность каркаса покрыта сетью пористых структур. Поверхность образцов на микроскопическом уровне имеет морфологию, напоминающую соту (рисунок 20а). Отмечается равномерная пористость по всей высоте образца. Макропоры варьируются от 300 до 400 мкм, тогда как толщина стенок пор составляла 1–2 мкм. Было обнаружено, что такой размер пор благоприятен для стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток остеобластов. Геометрия пор варьировалась от сферической до кубической (рисунок 20в,г), так как форма пор зависит от геометрии частиц водорастворимой фазы. Взаимодействие между сферическими порами лучше и вероятность их слияния больше по сравнению с кубическими порами. Каркасы, состоящие из сферических пор, механически более стабильны, чем в случае кубической геометрии. Поверхность каркасов ПЛА имеет микрорельеф, а размер выступов составлял 5–15 мкм (рисунок 20д). В случае композита ПЛА/ГАП (рисунок 20е) поверхность состоит из агрегированных частиц ГАП игольчатой формы размером 10–20 мкм.

Оптимальный биоматериал для костных имплантатов должен обеспечивать достаточную структурную поддержку регенерирующих тканей во время процесса ремоделирования или деградации, а также обеспечивать механические свойства, аналогичные биомеханике нативной кости. Механические свойства пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА находятся в диапазоне механических свойств костной ткани. Модули Юнга чистого ПЛА, ПЛА/15%ГАП и ПЛА/20%ГАП лежат в диапазонах 89 ± 13 МПа, 177 ± 54 и 184 ± 40 МПа, соответственно. Это наблюдение

указывает на то, что модуль Юнга образцов увеличивался по мере увеличения концентрации ГАП в полимерной матрице. Модуль Юнга каркасов ПЛА/15%ГАП и ПЛА/20%ГАП в 2 раза выше, чем у чистого ПЛА, так как модуль упругости биокерамической фазы - ГАП существенно больше, чем у ПЛА. Механические свойства композиционных материалов ПЛА/ГАП сильно зависят от дисперсности ГАП в матрице ПЛА, что продемонстрировано в случае введение микро- и наноразмерного ГАП. В случае микроразмерного ГАП частицы играют роль дефектов с низкой адгезией к матрице, что понижает механические свойства биомиметических каркасов. Кроме того, было замечено существенное уменьшение величины удлинения при разрыве при введении ГАП в матрицу ПЛА. Биомиметические структуры ПЛА/ГАП имеют более низкое значение прочности на разрыв, чем кость, имплантаты из этого материала можно использовать на ненагруженных участках костей, например, в челюстно-лицевой области.

В случае нахождения костных имплантатов под постоянной нагрузкой необходимо оценивать ползучесть материалов. Так, биомиметические структуры на основе ПЛА были подвергнуты испытанию на ползучесть. На каждом этапе нагружения образцы накапливали деформацию. Скорость накопления увеличивалась с увеличением нагрузки. Скорость накопления деформации в случае каркасов из ПЛА выше, чем в случае каркасов ПЛА/ГАП. Введение наночастиц ГАП приводит к увеличению сопротивления ползучести. В биомиметических каркасах накапливаются дефекты, такие как разрушенные поры, микротрещины и микрорасслоения. Это основная причина разрушения каркасов ПЛА/ГАП. Максимальная деформация составила 3 % и 2,3 % для ПЛА и ПЛА/ГАП, соответственно. Продемонстрирована возможность функционирования пористого каркаса без изменений при напряжении до 10 МПа.

Другой важной характеристикой биомиметических каркасов на основе ПЛА, функционирующих в качестве костных имплантатов, является ударная вязкость. Характер разрушения каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП близок. ПЛА может проявлять упругопластическое поведение, и пластическая текучесть наступает до начала распространения трещины. Причиной разрушения каркасов является расслоение, происходящее из-за формирования границы между слоями полимера в процессе 3D-печати. Среднее значение ударной вязкости биомиметических структур составляет для ПЛА - 5,33 кДж/м^2, для ПЛА/ГАП - 4,72 кДж/м^2. Снижение ударной вязкости после включения частиц ГАП в ПЛА-матрицу связано с уменьшением содержания пластичной фазы.

Исследование усталостного поведения пористого композиционного материала на основе ПЛА, применяемого в нагруженных участках скелета (челюстно-лицевой, трубчатой кости и др.), имеет большое значение в связи с тем, что при циклическом нагружении происходит накопление дефектов, а предел прочности достигается гораздо раньше, чем в статических условиях, и в некоторых случаях повреждение может произойти при напряжении ниже предела текучести материала.

Костный дефект может быть замещен костной тканью в процессе резорбции каркаса из ПЛА. Усталостные трещины в нативных тканях под нагрузкой могут быть устранены организмом в течение определенного периода времени, а усталостная прочность до 105 циклов представляет собой максимальный диапазон напряжений в течение нескольких дней нормальной деятельности. В то же время резорбция материала на основе ПЛА путем гидролиза представляет собой сложный процесс, протекающий с разной скоростью. Поэтому поведение материала на основе ПЛА при малоцикловых нагружениях представляет большой интерес. Работы о малоцикловом усталостном поведении таких пористых структур на основе ПЛА в литературе практически не встречаются.

Средние предельные напряжения в статических условиях для образцов ПЛА и ПЛА/ГАП составляют 30 МПа и 54 МПа, соответственно. Малоцикловые испытания на сжатие проводились при напряжениях 18, 21, 24, 27, 30, 33 МПа. Испытания на малоцикловую усталость (более 1000 циклов) проводились на частоте 0,2 Гц в режиме «мягкого» цикла с контролем напряжений. Рассчитывался коэффициент симметрии петли:

$$R = \frac{\sigma_{\min}}{\sigma_{\max}}, \tag{6}$$

где σ_{min} = 2,8 МПа, σ_{max} = 21 МПа, R=0,13.

Нагрузки для первых ступеней в ходе циклических испытаний для пористых каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП выбирались таким образом, чтобы они находились в пределах области 2 (Рисунок 21а). А вторая ступень немного ниже начала текучести (переход в область 3, Рисунок 21а). Таким образом, первые 1000 циклов для пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП были выполнены при давлении 18 и 21 МПа, соответственно.

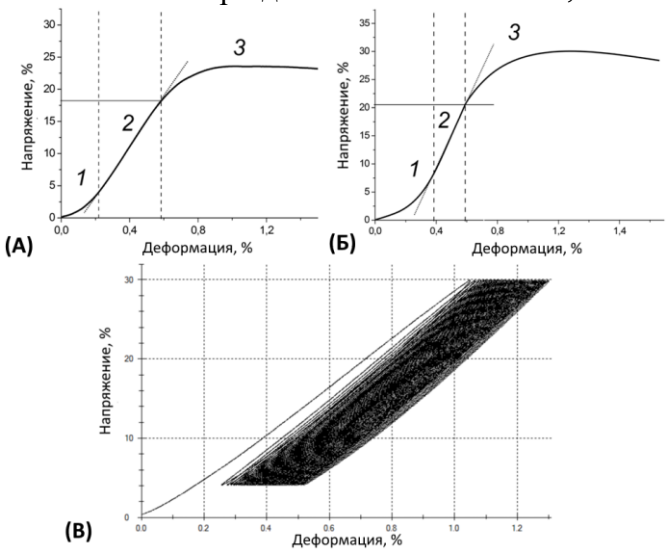


Рисунок 21 – Пример кривой «напряжение-деформация» в статических условиях для ПЛА (А) и композиционного материала ПЛА/ГАП (Б) и малоцикловых испытаний (В): 1 – область нелинейной деформации; 2 – линейный участок; 3 – область текучести

При циклическом нагружении в материале происходит накопление повреждений, таких как микрорасслоения по границам раздела слоев, микротрещины в слоях, а также накопление локальных пластических деформаций. По смещению петли гистерезиса (Рисунок 21б) оценена величина накопленных материалом деформаций к соответствующему циклу. Изменение ширины и площади петли гистерезиса позволяет судить о величине обратимой деформации и рассеянной в процессе циклического нагружения энергии. Энергия, рассеянная в образце в пределах цикла расходуется на образование дефектов и выделяется в виде тепла. В процессе циклического нагружения измеряли уменьшение общей высоты образца, изменение модуля упругости, величину рассеянной в материале энергии и кинетику накопления деформаций.

Под действием циклических нагрузок в материале каркасов возникает сложно напряженное состояние: в вертикальных направлениях действуют преимущественно сжимающие напряжения, в горизонтальных слоях возникают преимущественно растягивающие напряжения. При снятии нагрузки остаточные растягивающие напряжения стремятся вернуть образец в исходное состояние, что вносит основной вклад в восстановление высоты.

На начальном этапе кривая «нагрузка – деформация» имеет вид характерный для пористых материалов (Рисунок 21а, область 1), с ростом нагрузки происходит схлопывание микропор по границам напечатанных слоев, локальные деформации элементов каркаса. По мере развития усталостного процесса на изгибах слоев происходит образование микротрещин, развитие которых в дальнейшем приводит к возникновению магистральной трещины и разрушению конструкции.

Формоизменения образца, в первую очередь изменение высоты (Рисунок 22), зависят от уровня прилагаемых максимальных напряжений цикла. При максимальных напряжениях цикла меньше предела текучести материала (в пределах области 2, Рисунок 21б) основные изменения высоты образца происходят в пределах первых 50-60 циклов нагружения, после чего скорость изменения высоты уменьшается и к 400-500 циклу высота образцов стабилизируется и остается практически неизменной. Это соответствует напряжению 18 МПа в случае ПЛА (Рисунок 20а) и 21 МПа в случае ПЛА/ГАП (Рисунок 22б). Можно предположить, что после предварительной деформации в дальнейшем конструкция может длительное время (более 20000 циклов) работать без разрушения при данном уровне напряжений.

Поведение образцов начинает меняться при увеличении максимальных напряжений цикла до величины близкой к началу текучести материала в статических условиях: ступень 2, соответствующая 24 МПа для ПЛА (Рисунок 22а) и 27 МПа для ПЛА/ГАП (Рисунок 22б). Первоначально изменение высоты образцов протекает аналогично 1 ступени, но после достижения 800-900 циклов скорость изменения высоты начинает увеличиваться, что особенно заметно для чистого ПЛА (Рисунок 22а). Наполнение ПЛА дисперсными частицами ГАП снижающее текучесть материала, положительно влияет на устойчивость образца (Рисунок 22б).

С увеличением максимальных напряжений цикла роль процессов текучести в полимере возрастает, не происходит стабилизация высоты образца на некотором равновесном уровне, как наблюдалось при меньших нагрузках. На последней ступени при максимальных напряжениях цикла 27 МПа для чистого ПЛА и 33 МПа для композита ПЛА/ГАП разрушение происходит в пределах 20-30 циклов.

Оценка динамики изменения высоты образцов позволяет оценить ресурс работы конструкции при разных уровнях напряжений.

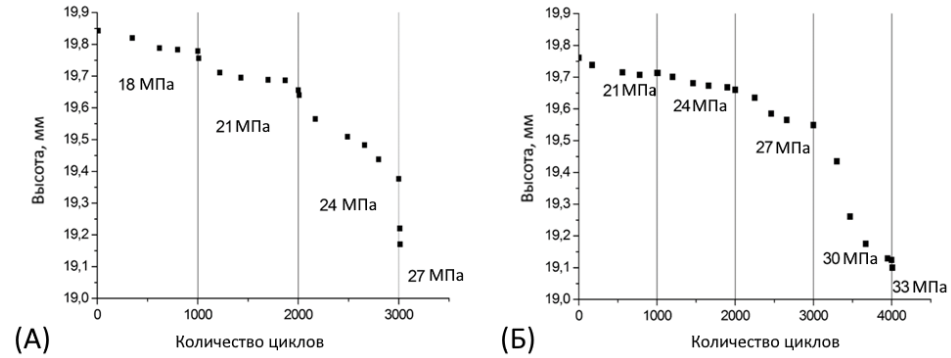


Рисунок 22 – Изменение высоты образцов пористого каркаса ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при различных нагрузках

Перерыв в циклическом нагружении приводит к частичному восстановлению формы и размеров биомиметических каркасов, что обусловлено процессами релаксации напряжений в материале. На рисунке 23 представлено типичное изменение высоты образцов в процессе циклического нагружения. Перерыв в нагружении приводит к восстановлению высоты на 20-40 %, при продолжении испытаний ход кривых изменения высоты каркасов в пределах 200 циклов возвращается к типовому (линия 2 на Рисунке 23).

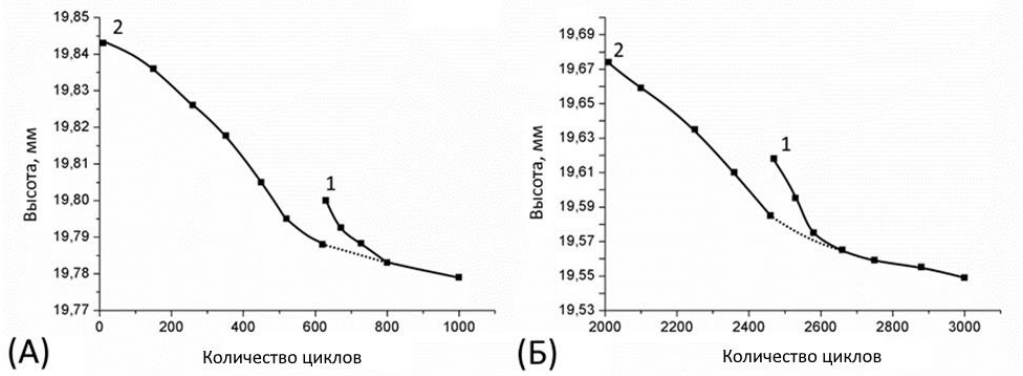


Рисунок 23 – Изменение высоты пористого каркаса ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при циклическом нагружении с (1) и без релаксации (2)

Изменение модуля упругости (Рисунок 24) обусловлено с одной стороны закрытием микропор, уплотнением структуры конструкции, и с другой стороны накоплением микроповреждений и деформаций. Поэтому на начальных ступенях нагружения происходит некоторое увеличение касательного модуля упругости. С ростом максимальных напряжений цикла скорость накопления дефектов возрастает, что приводит к снижению величины модуля.

И для биомиметического каркаса на основе ПЛА и на основе ПЛА/ГАП наблюдается изменение тенденции в поведении модуля при напряжениях более 21 МПа, при этом процессы накопления повреждений и деформаций в материале приводят к началу снижения модуля. Скорость снижения касательного модуля для наполненной системы ПЛА/ГАП ниже, чем для чистого материала. При достижении некоторого критического значения напряжений цикла (27 МПа для ПЛА и 32 МПа для ПЛА/ГАП), начиная с первого цикла происходит интенсивное разрушение конструкции и модуль снижается вплоть до разрушения.

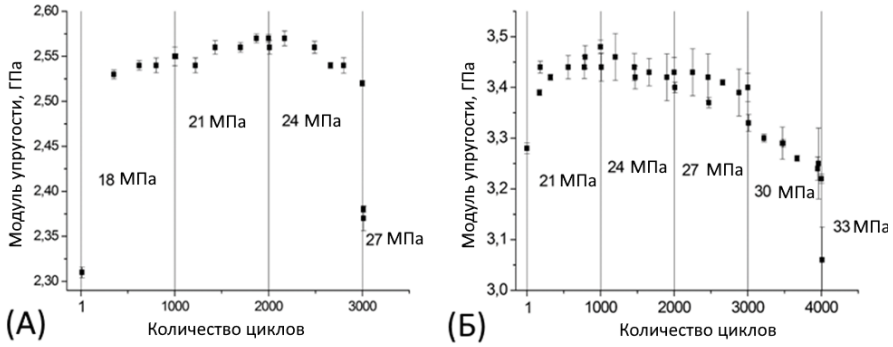


Рисунок 24 – Модуль упругости пористых каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при сжатии при различных нагрузках

Деформационное поведение материала в процессе циклического нагружения показано на рисунке 25. В пределах первых 40-100 циклов нагружения на каждой из ступеней наблюдается значительное возрастание величины накопленных деформаций (Рисунок 25, кривая А), после чего процессы накопления деформации уменьшается и выходят на постоянный уровень, зависящий от величины максимальных напряжений цикла. Ширина петли гистерезиса в процессе нагружения уменьшается, то есть материал показывает склонность к циклическому упрочнению. Упругая же деформация в пределах цикла практически не меняется (Рисунок 25, кривая В). Материал демонстрирует склонность к упрочнению. После 3000 и 4000 циклов для образцов пористых каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП, соответственно, петля гистерезиса увеличивается, а материал вступает в стадию разрушения.

С ростом напряжений цикла полная деформация (Рисунок 25, кривая C) увеличивается. Как видно из полученных данных при достижении ею значений близких к началу течения материала в статических условиях (Рисунок 85, кривая D) происходит разрушение материала после 3000 и 4000 для образцов пористых каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП, соответственно. Это позволяет использовать деформационный критерий для оценки ресурса работы конструкции при заданных уровнях максимальных напряжений цикла. ПЛА и ПЛА/ГАП демонстрируют схожее механическое поведение. Разница только в величине напряжений и деформации. Необходимо также отметить, что ПЛА/ГАП медленнее накапливает дефекты, поэтому наблюдается меньшая накопленная энергия при том же количестве циклов.

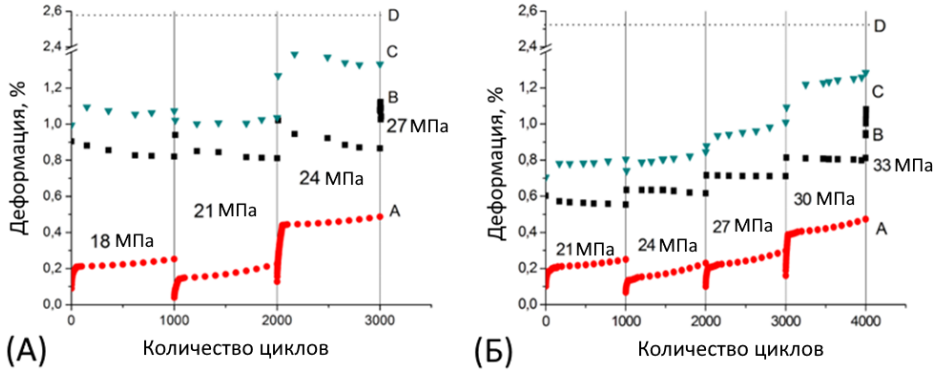


Рисунок 25 – Деформация пористых матриксов каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (В) при различных нагрузках: A – накопленная деформация, B – упругая деформация, C – общая деформация, D – деформация при разрушении в статических условиях

Энергия, рассеянная в материале за один цикл, складывается из потерь на тепло и образование дефектов. В ходе нагружения площадь петли гистерезиса уменьшается. Обнаруживается тенденция к циклическому упрочнению материала. Наблюдается рост накопленной энергии как для ПЛА, так и для ПЛА/ГАП при увеличении напряжения в ходе циклических испытаний, как это показано на Рисунке 26.

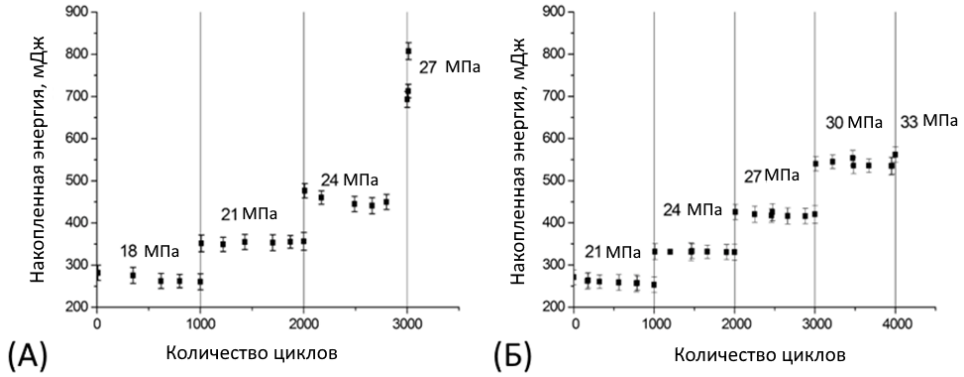


Рисунок 26– Накопленная энергия пористых каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (В) при различных нагрузках

Разрушение материала происходило по сдвиговому механизму. Трещина росла под углом 45 к направлению приложения нагрузки. Как правило, разрушение начиналось в точке, прилегающий к опоре (левый нижний угол образца на Рисунке 27).

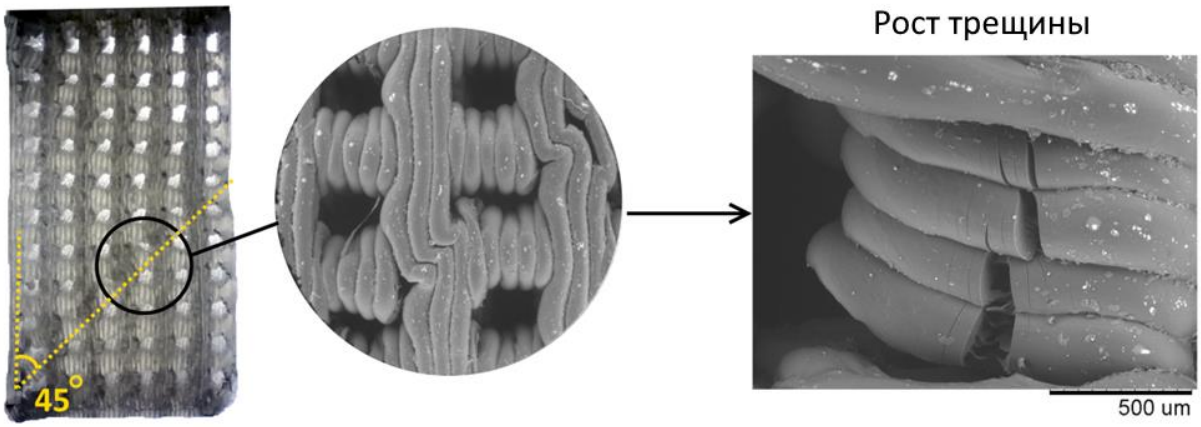


Рисунок 27 – Структура пористого каркаса из ПЛА после циклического нагружения (4000 циклов)

Фрактографические исследования с использованием СЭМ показали, что первоначальные повреждения происходят по границе раздела напечатанных слоев. Разрушение границ раздела приводит к смещению слоев относительно друг друга и образованию складок под действием касательных напряжений (Рисунок 27). На перегибах слоев происходит образование и рост микротрещин, развитие которых в дальнейшем приводит к возникновению и росту магистральной трещины. Однако, стоит отметить, что в ходе 3D-печати композита ПЛА/ГАП слои прочно сцепляются между собой при наплавлении, что видно по участкам пластической деформации при разрыве ПЛА матрицы.

Установлено, что пористые биомиметические каркасы из ПЛА/15%ГАП с большей трещиностойкостью, полученные методом 3D-печати, имеют потенциал для использования в качестве имплантатов для замещения кости, способных функционировать при циклических нагрузках при напряжении 21 МПа долгое время без изменений.

Для обеспечения лучшей остеоинтеграции полимерный биомиметический каркас также может включать клетки, которые могут быть предшественниками вновь образующейся кости. Взаимодействие каркаса с костной тканью реципиента представляет собой многоэтапный процесс. Вначале он индуцирует привлечение в место имплантации лейкоцитов, а затем и мезенхимальных клеток. Мультипотентные мезенхимальные клетки-(ММСК) реципиента дифференцируются в хондробласты и остеобласты под влиянием различных остеоиндуктивных факторов. Таким образом, полимерные каркасы могут быть колонизированы клетками реципиента *in vitro* перед имплантацией. Колонизация в жидкой среде с клетками обычно длится 2-4 недели. Жидкость диффундирует в полимерную матрицу и приводит к гидролизу и снижению механических свойств. Поэтому устойчивость к преждевременной деградации необходима для полимеров, которые используются для замещения дефектов костной ткани. Существует три механизма, приводящих к деградации и снижению функциональных свойств полимеров, такие как термоокислительная деструкция, ферментативный и неферментативный гидролиз. Ферментативный гидролиз происходит в организме после имплантации полимера. Неферментативный гидролиз происходит в таких полимерах, как ПЛА, в присутствии жидкой фазы даже вне организма. При нагревании происходит термоокислительная деструкция, приводящая к разрыву молекулярных цепей полимера с последующим присоединением кислорода к свободным связям. Гидролиз высокомолекулярных соединений, происходящий под действием ионов H+ и OH-, хорошо изучен на различных полимерных материалах. Процесс неферментативного гидролиза осуществляют с разрывом цепей сложноэфирных связей низкомолекулярных олигомеров и мономеров. Определено влияние неферментативного гидролиза на механические и структурные свойства биомиметических каркасов на основе ПЛА.

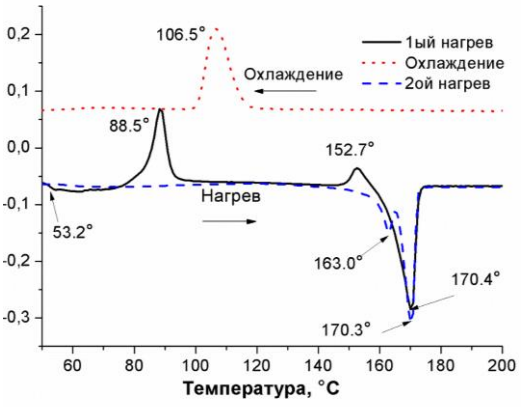
Таблица 4 – Влияние биорезорбции в жидкой среде на температурные переходы ПЛА

	T_g, °C		$T_{х.к.}$, °C		$T_{рк}$, °C		$T_{пл}$, °C		$T_{кр}$, °C
	1-ый	2-ой	1-ый	2-ой	1-ый	2-ой	1-ый	2-ой	
ПЛА	62,0	61,2	76,1	103,3	-	155,0	168,6	168,3	-
ПЛА инкуб.	62,4	61,0	91,5	103,9	151,4	-	168,9	166,9	98,1
ПЛА/микро-ГАП	61,4	-	89,1	-	151,2	-	169,3	168,0	100,5
ПЛА/нано-ГАП инкуб.	-	60,0	-	98,4	153,2	-	168,6	166,9	100,5
ПЛА/нано-ГАП	53,2	-	88,5	-	152,7	-	170,4	163,0 170,3	106,5
ПЛА/нано-НА инкуб.	60,2	-	84,0	-	152,8	-	169,9	166,2 170,4	104,8

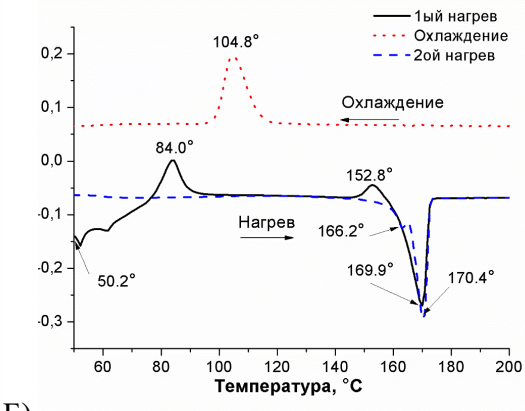
T_g – температура стеклования
$T_{х.к.}$ – температура холодной кристаллизации
$T_{рк}$ – температура рекристаллизации
$T_{пл}$ – температура плавления
$T_{кр}$ – температура кристаллизации

В таблице 4 показаны температурные переходы в ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП до и после инкубации в культуральной среде RPMI-1640. Первый перегиб T_g соответствует переходу в высокоэластическое состояние. Следующий пик $T_{х.к.}$ связан с холодной кристаллизацией, которая связана с упорядочением молекулярных цепей в кристаллической фазе за счет увеличения подвижности ламелей при нагревании. Третий пик соответствует рекристаллизации, вызванной уменьшением поверхностной энергии в кристаллической фазе. Последний пик связан с плавлением.

Наиболее значительные изменения после инкубации происходят в материале каркасов с наноразмерных гидроксиапатитом ПЛА/нано-ГАП. На рисунке 28б показаны кривые ДСК для материала каркаса ПЛА/нано-ГАП после инкубации. Температура холодной кристаллизации $T_{х.к.}$ снижается после гидролиза, что является результатом диффузии жидкой фазы внутрь полимерной матрицы. Жидкая среда действует как пластификатор, облегчая подвижность макромолекул с образованием мелких кристаллов с повышенной поверхностной энергией. Уменьшение $T_{х.к.}$ является причиной появления точек рекристаллизации, приводящих к уменьшению полной внутренней энергии.



(А)



Б)

Рисунок 28 – Кривые ДСК для каркаса ПЛА/нано-ГАП перед (А) и после (Б) инкубации в течение 2 недель в RPMI-1640 (первый нагрев, охлаждение, второй нагрев)

Инкубация в культуральной среде и связанный с ней гидролиз вызывают снижение механических свойств полимера, что ограничивает область применения таких матриксов только ненагруженными дефектами, например, в челюстно-лицевой хирургии. Однако продемонстрировано, что каркас ПЛА/ГАП может не только поддерживать рост МСК, но и

стимулировать активную пролиферацию клеток. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу разработки каркасов на основе ПЛА/ГАП и аутологичных МСК для успешного замещения дефектов кости, хряща или других тканей, не подвергающихся нагрузкам.

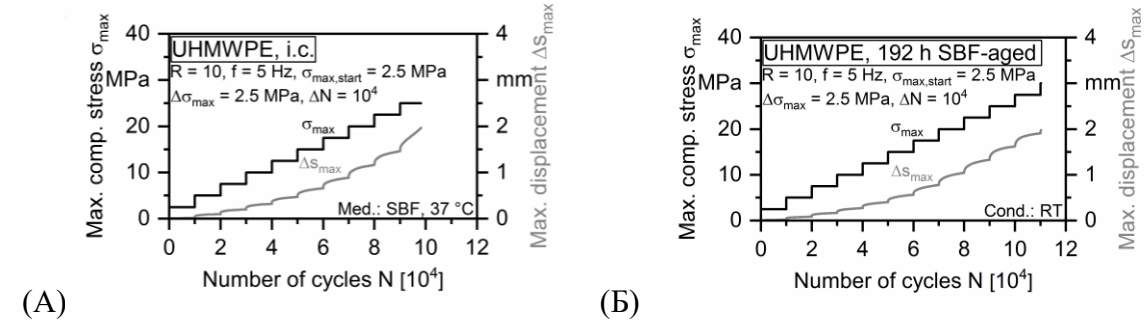
Перед инкубацией в культуральной среде модуль Юнга каркасов составляет 1,8 ГПа, 1,9 ГПа и 2,6 ГПа для ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП, соответственно. После инкубации в культуральной среде модуль Юнга каркасов составляет 1,7 ГПа, 1,9 ГПа и 1,6 ГПа для ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП, соответственно. Таким образом, существенных изменений для каркасов на основе чистого ПЛА не выявлено. Механические же свойства биомиметических каркасов на основе композиционных материалов ПЛА/ГАП заметно изменились, особенно при введении наноразмерного ГАП. Максимальная деформация при максимальной нагрузке до и после инкубации составляла 0 %, 0,9 %, 0,8 % для каркасов из ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП, соответственно.

На биорезорбцию материала каркаса влияет как изменение пористости (размера пор и объемной пористости), степени кристалличности полимерного материала, наличие дефектов, так и изменение гидрофильности его поверхности. ГАП увеличивает гидрофильность поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА, что благоприятно влияет на адгезию и пролиферацию клеток, а также адсорбцию факторов роста, как было показано в ряде работ автора. Однако, это приводит к более интенсивной абсорбции жидкости и развитию гидролитической деструкции по объему пористых каркасов в течение стандартного времени инкубации в культуральной среде (7-21 день). В связи с этим, наблюдается существенное снижение механических свойств и преждевременное разрушение имплантатов под нагрузкой. В связи с этим, крайне важно в протоколы доклинических испытаний вводить не только испытание механических свойств медицинских материалов, но и проводить их анализ после или в ходе взаимодействия со жидкой средой, имитирующей среду организма человека, в том числе, с возможным изменением pH.

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина проведены циклы работ по оценке интенсивности биодеградации разработанных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА в стерильной биологически активной среде, имитирующей внутреннюю среду тканей организма человека или животного, а также при инкубации в жидкой культуре грампозитивных бактерий *S. epidermidis* и дрожжевых грибов вида *S. cerevisiae*. Приведенные исследования указывают на то, что скорость биодеградации исследованных экспериментальных образцов в сыворотке крови млекопитающих не превышала 1,4 % в неделю. В целом потеря массы в течение 4 недель соответствовала 5,5%. Потеря же массы экспериментальными образцами в течении недели инкубации в культуре бактерий *S.epidermidis* не превышала 3%, в течение 2 недель – 6,1%, а в культуре грибов *S.cerevisiae* - 1.2% и 1,4%, соответственно. Таким образом, исследования по оценке деградации биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати, в сыворотке крови и под воздействием микроорганизмов различных видов, показали, что образцы обладают способностью к длительному существованию в организме, как в стерильной среде, так и в присутствии микроорганизмов, за счет устойчивости к влиянию агрессивных факторов биологических сред организма (сыворотки крови) и микроорганизмов (бактерий и грибов), которые могут контаминировать хирургическую рану в постоперационном периоде и вызвать развитие инфекционных осложнений в этот период.

Влияние старения в жидкой среде на механическое поведение полимерных материалов было оценено также и в случае полимера с ЭПФ T_m-типа – СВМПЭ. Важной механической характеристикой, которую следует учитывать при работе с имплантатами, подвергающимися циклической нагрузке, является усталостная прочность как прямой показатель устойчивости СВМПЭ к повреждениям, вызванным циклической нагрузкой. Это особенно важно, учитывая места имплантации, подвергающиеся переменной нагрузке,

а также вышеупомянутой циклической нагрузке, такие как вертлужная впадина бедра, мыщелки большеберцовой и бедренной кости, а также случай тотального эндопротезирования крупных суставов. Однако существующие стандарты *in vitro* испытаний СВМПЭ касаются лишь начального этапа функционирования имплантата и как метод не моделируют механизмы разрушения имплантата во время старения и имплантации в режиме реального времени. Совместно с научной группой проф.Ф.Вальтера (Технический университет Дортмунда, Германия) была разработана методика испытаний усталостной прочности ортопедических имплантатов на основе СВМПЭ для улучшения точности прогноза поведения материала в среде под действием нагрузки. В соответствии с методикой испытания проводились в растворе, моделирующем жидкость организма (SBF) и имитирующем плазму крови человека, при температуре 37℃. Для характеристики реакции материалов на циклическое нагружение в качестве соответствующего параметра повреждения было принято максимальное смещение ΔS_{max}. В качестве критерия оценки деформационных изменений микроструктуры было выбрано изменение наклона ΔS_{max} в пределах одного и того же шага нагружения, описывающее развитие повреждений до возникновения разрушения. На Рисунке 29 в качестве примера продемонстрированы результаты испытаний СВМПЭ. Изменение максимального напряжения σ_{max}, а также максимального смещения ΔS_{max} отображены в зависимости от циклов нагрузки N.



(А) (Б)

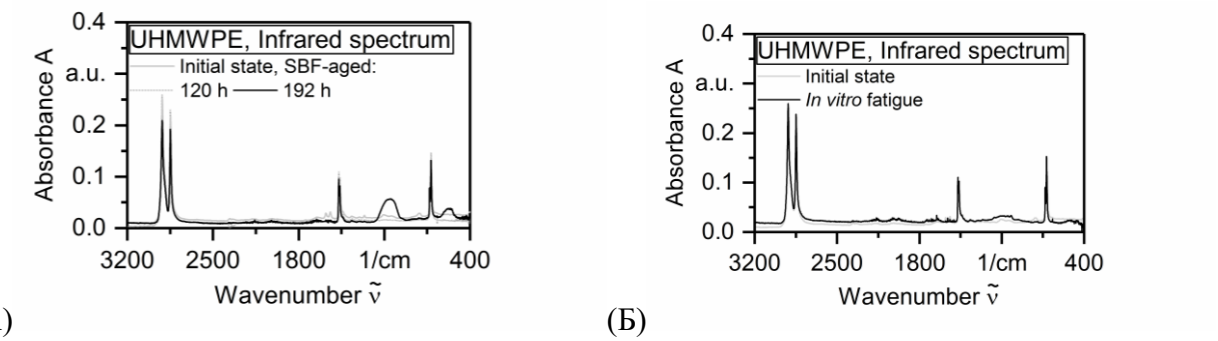
Рисунок 29 – Пример результатов испытания со ступенчатым увеличением нагрузки на СВМПЭ с добавлением SBF (А); пример усталостных испытаний с увеличением нагрузки на СВМПЭ со старением в SBF в течение 192 часов при комнатной температуре (Б)

Исследовалось влияние потенциального изменения химической структуры на механические свойства из-за старения в среде. На графике (Рисунок 29б) изображено изменение максимального напряжения σ_{max} и максимального смещения ΔS_{max}. Как видно, на пятой ступени нагрузки при $\sigma_{max,d}$ = 12,5 МПа было достигнуто изменение смещения ΔS_{max} > 0,1 мм в пределах одного шага. Критерий разрушения полного смещения ΔS_{max} = 2 мм был достигнут после числа циклов $N_{f,192ч}$ = 110067.

Описанная процедура тестирования полимерных материалов для нагруженных имплантатов вносит вклад в характеризацию механического поведения СВМПЭ и других биоинертных материалов при долгосрочной имплантации в области ортопедии при применении соответствующих условий среды с помощью метода мало- и среднецикловых усталостных испытаний *in vitro*. В связи с этим были реализованы испытания, которые позволяют оценить общее усталостное поведение материала за относительно короткое время и, кроме того, определить начальную реакцию материала в течение первого этапа нагружения. Как описано ранее, явные различия между двумя режимами нагружения обнаруживаются как для стадии разрушения, так и для стадии начала усталостного повреждения материала. Из-за наложенной нагрузки усредненное значение $\sigma_{max,f,SBF}$ показывает снижение примерно на 14%, а $\sigma_{max,d,SBF}$ примерно на 21% по сравнению со средними значениями в ходе испытаний при комнатной температуре.

На Рисунке 30 показаны типичные ИК-спектры поглощения для образцов СВМПЭ, подвергнутых усталостным испытаниям в разных режимах. На Рисунке 30а показаны

различные стадии старения (24, 48, 120, 192 ч при 37 °C) и исходное состояние материала. Пики в интервале 3000 – 2800 $см^{-1}$ характерны для асимметричного (2915 $см^{-1}$) и симметричного (2846 $см^{-1}$) растяжения C-H, а пик 717 $см^{-1}$ относится к алифатическим связям. Пик 1470 $см^{-1}$ относится к C-H. Отсутствие характерного пика при 910 $см^{-1}$ исключает активный разрыв полимерной цепи. Небольшие пики в диапазоне 1200–1000 $см^{-1}$ свидетельствуют о наличии карбонильных групп C-O- и O-C-O- после механической активации, обусловленной подготовкой образца. Состояние образцов после старения в SBF через 24, 48 и 120 часов не обнаруживают существенных изменений ИК-спектра по сравнению с исходным состоянием. Первое заметное отклонение ИК-спектра можно обнаружить через 190 часов. На Рисунке 30а можно наблюдать образование двух широких пиков с центрами 1060 $см^{-1}$ и 570 $см^{-1}$. Первый пик предполагает повышенное образование карбонильных связей, тогда как второй, по-видимому, характерен для образования концевых групп с олефиновыми связями $R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH_2$ в результате карбонильно-радикальной деградации СВМПЭ. Появление указанных широких пиков в спектре предполагает наличие окислительного процесса, на который, возможно, влияет активность жидкости организма. За исключением вышеупомянутого предполагаемого окислительного процесса, деградацию полимера в зависимости от нагрузки можно исключить, поскольку ИК-спектры не претерпевают значительных отклонений от исходного состояния в случае однократного приложения механической нагрузки (Рисунок 30в,г).



(А) (Б)

Рисунок 30 – ИК-спектры СВМПЭ: А) в исходном состоянии и после SBF-старения (120 и 192 ч) при 37°C в климатической камере, Б) в исходном состоянии и после усталостных испытаний в среде

В пятой главе «Биосовместимость полимерных материалов с ЭПФ и клинические случаи применения биомиметических структур на их основе» представлены результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* материалов на основе СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m-типа) и на основе ПЛА (полимер с ЭПФ T_g-типа) и биомиметических каркасов на их основе. Разработанные материалы и биомиметические структуры на их основе испытаны и использованы в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, НИИ медицинской приматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, клиники «Биоконтроль» в 2013-2023 гг.

Разработаны биомиметические каркасы на основе СВМПЭ и СВМПЭ/ГАП и метод их формирования путем термопрессования с водорастворимым агентом, а также на основе ПЛА, ПЛА/ГАП, ПЛА/ПЭГ, ПЛА/ПКЛ и ПЛА/ПКЛ/ГАП, формируемые методами литья из раствора и FDM 3Д-печати. Цикл работ по анализу влияния поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА проведен совместно с д.м.н., проф.М.В.Киселевским и д.б.н., проф.Н.Ю.Анисимовой на базе НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина. Пористая структура биомиметических каркасов может способствовать проникновению клеток в имплантат вне зависимости от метода формирования пористости. В процессе же 3D-печати формируются

слои толщиной до 250 мкм. Толщина слоя и разрешение при 3Д-печати ограничены вязкостью композиционного материала, которая зависит от содержания ГАП. Установлено, что оптимальные условия для адгезии и колонизации клетками обеспечивают образцы с продолговатыми выражено ассиметричными порами, сформированными при 3D-печати слоями от 150 до 250 мкм: индекс жизнеспособности (ИЖ) клеток за счет улучшенной адгезии к поверхности этих образцов увеличен на 19-25% в сравнении с контролем. Наибольшая адгезия и пролиферация ММСК с нарастанием ИЖ наблюдается на образцах с толщиной слоя 150, 200, 250 мкм. ММСК распределялись вдоль пространств между слоями и поперек выступов печатных слоев.

Биомиметические каркасы на основе ПЛА обеспечивают необходимую среду для поддержки и направления роста клеток по всему матриксу. При этом в работах, проведенных совместно с НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина и НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи, показано, что образцы чистого ПЛА демонстрируют наличие несколько более выраженной воспалительной реакции по сравнению с каркасами ПЛА/ГАП, о чем свидетельствует наличие большего количества нейтрофилов, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток, что может быть следствием большей гидрофобности по сравнению с каркасами, содержащими ГАП (Рисунок 31).

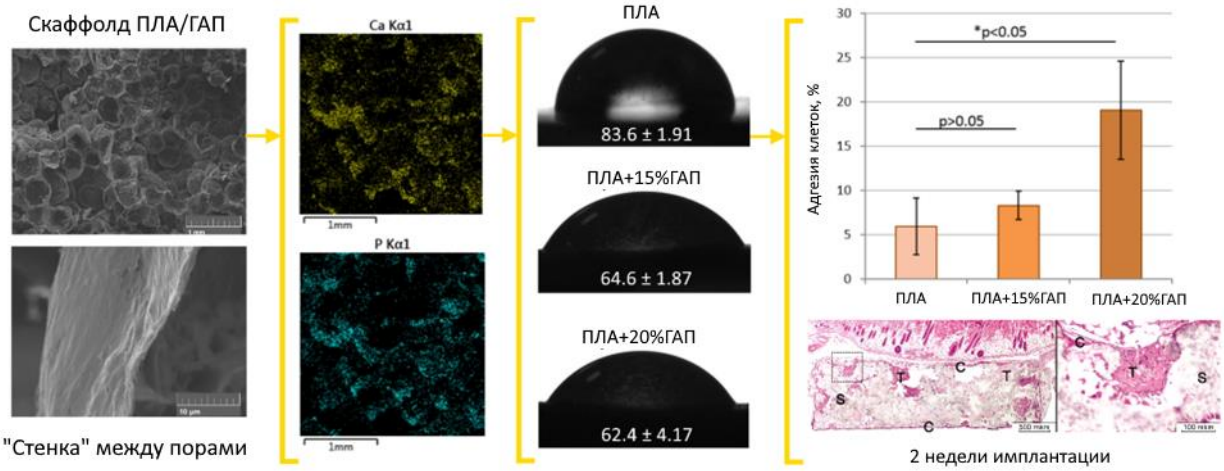


Рисунок 31 – Биомиметические каркасы на основе ПЛА/ГАП с повышенной гидрофильностью поверхности, способствующей адгезии клеток

Биомиметические каркасы ПЛА/ГАП могут использоваться в качестве имплантатов для замещения ненагруженных небольших костных дефектов, таких как челюстно-лицевой скелет или трабекулярная кость, поскольку удовлетворяют следующим требованиям: биосовместимость, биорезорбируемость, высокая адгезия клеток, пролиферация клеток, антигенность. Биомиметические каркасы ПЛА/ГАП не инициируют воспалительную реакцию. Морфологическое исследование ткани области имплантации каркаса ПЛА/ГАП не выявило каких-либо макроскопически видимых признаков воспаления или реакции отторжения, а также отеков, кровоизлияний. Биодеградация каркаса *in vivo* привела к значительному изменению поверхности. Вокруг образца наблюдалось образование слабо выраженной фиброзной капсулы. В границах имплантата наблюдалось наличие хорошо васкуляризированной волокнистой соединительной ткани и большого количества мононуклеарных клеток. Инъецирование кровеносными сосудами пористого каркаса ПЛА/ГАП усиливает его биодеградацию.

Впервые разработаны многослойные каркасы из СВМПЭ с непористым объемным слоем и пористым слоем с трехмерной структурой из СВМПЭ с возможностью регулирования размера пор в диапазоне 10-1000 мкм для соответствия трабекулярной кости. Биомиметические каркасы на основе СВМПЭ/ГАП являются биоинертным

биосовместимым материалом с остеокондуктивными свойствами, обеспечивающими прорастание тканей.

Введение дисперсного ГАП в биомиметический каркас на основе СВМПЭ и его равномерное распределение по поверхности стенок пор при должной адгезии к полимерной матрице и дополнительном микрорельефе (0,05 – 0,8 мкм) пор приводят к повышению биоактивности. Биомиметические каркасы на основе СВМПЭ могут быть использованы для формирования медицинских изделий для решения проблем, связанных с различием архитектуры имплантата и кости, низкой остеоинтеграцией и биоинертностью.

Совместно с научной группой проф.Лунина В.Г. и проф.Карягиной А.С. (НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи) разработан метод оценки остеоинтеграции на модели черепных дефектов критического размера. Получена высокая корреляция между значениями параметров, измеренных при механических испытаниях, гистологическими данными и результатами компьютерной томографии в экспериментах по 6-недельной имплантации биомиметических каркасов СВМПЭ/ГАП в дефекты черепа мышей (Рисунок 32).

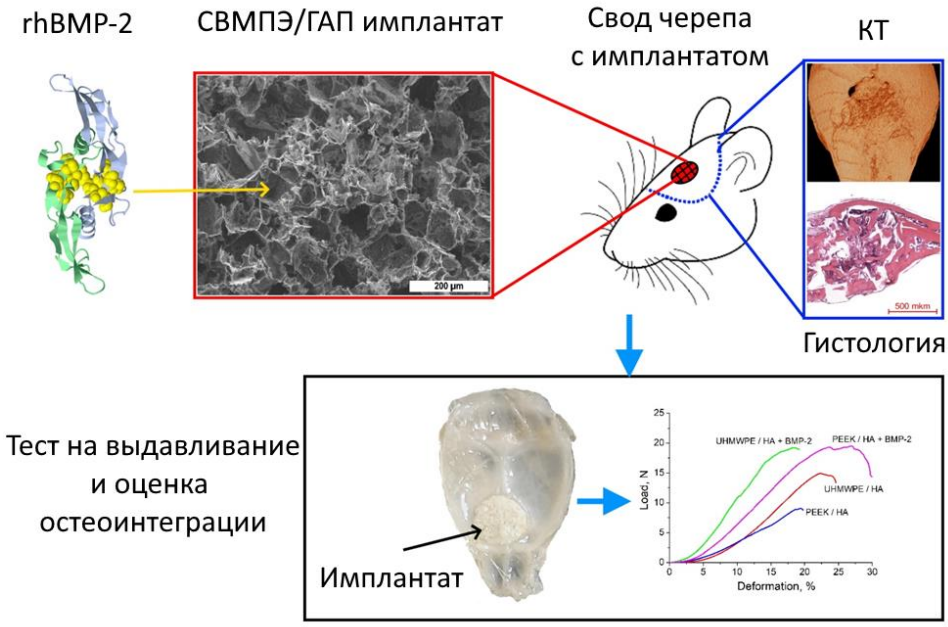


Рисунок 32 – Разработанный метод оценки остеоинтеграции на модели черепных дефектов критического размера (Совместно с научной группой проф.Лунина В.Г. и проф.Карягиной А.С. (НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи))

Биомиметические каркасы на основе пористого СВМПЭ способны моделировать на макроуровне различные типы кости: трабекулярную и кортикальную в случае ее армирования. Функциональность имплантатов на основе многослойных каркасов из СВМПЭ обеспечивается за счет фиксации каркасов в костном дефекте за счет врастания соединительной ткани в поры, что обеспечивает сохранение подвижности животных, что было показано в 4 клинических случаях при имплантации имплантатов и клеточно-инженерных конструкций на их основе в ветеринарных клиниках. Фиксация «самоустанавливающегося» стента с эффектом памяти формы в мягких тканях также была продемонстрирована совместно с группой «Сплавы с памятью формы» под руководством проф.Прокошкина С.Д. (НИТУ МИСИС) и хирургами клиники «Биоконтроль» в 3 клинических случаях при коллапсе гортани.

Выводы

1. Установлены закономерности влияния температурно-деформационных воздействий на полимерный материал с памятью формы при «программировании» параметров эффекта памяти формы (ЭПФ). Предложена термомеханическая модель реализации ЭПФ в полимерных композиционных материалах. Путем варьирования температуры, при которой происходит «программирование» параметров ЭПФ, ориентирования структуры при деформации и изменения количества циклов «программирование – активация ЭПФ», происходит управление ключевыми параметрами ЭПФ: возвращающим напряжением и восстанавливаемой деформацией.
2. Показана возможность снижения температуры активации ЭПФ полимерного материала T_g-типа на основе полилактида (ПЛА) для применения в биомедицине. Введение биорезорбируемых поликапролактона (ПКЛ) и полиэтиленгликоля (ПЭГ) позволяет эффективно снижать кажущуюся энергию активации эффекта памяти формы и температуру начала реализации ЭПФ, но при этом приводит к снижению модуля упругости и возвращающих напряжений.
3. Выявлены закономерности влияния микроструктуры материалов с памятью формы T_m- и T_g- типа, полученных различными методами, на параметры ЭПФ. Установленные фундаментальные связи между структурой, степенью кристалличности, морфологией и ориентацией ламелей позволили разработать композиционные материалы на основе полимеров с памятью формы T_m-типа (СВМПЭ, СВМПЭ/ГАП) и T_g-типа (ПЛА, ПЛА/ГАП, ПЛА/ПКЛ, ПЛА/ПКЛ/ГАП, ПЛА/ПЭГ) для применения в медицине. Установлены принципы формирования полимерных композиционных материалов с заданной надмолекулярной структурой и исследованы зависимости структура-свойства при активации ЭПФ для создания самоустанавливающих имплантатов и иных медицинским изделий, требующих проявления памяти формы и функционирующих при температуре тела человека.
4. Установлены основные закономерности влияния дисперсных наполнителей в материалах с памятью формы T_m- и T_g-типа, полученных с помощью аддитивных технологий и термоформования, на микроструктуру. Выявлены закономерности влияния состава на параметры реализации ЭПФ в полимерных композиционных материалах. На основе модельных представлений структуры как сочетания «жесткой» фиксированной и «мягкой» деформируемой фазы описано влияние дисперсных частиц ГАП как центров зародышеобразования при кристаллизации полимера на упорядочение и подвижность молекулярных цепей и их взаимосвязь с основными параметрами ЭПФ: возвращающими напряжениями, восстанавливаемой деформацией и скоростью восстановления формы. Введение наночастиц ГАП ограничивает сегментные движения макромолекул ПЛА и приводит к повышению кажущейся энергии активации ЭПФ, в том числе, для 3D-напечатанных структур. Установлена положительная роль дисперсного наполнителя на ингибирование роста трещин во время циклов сжатие-нагрев-сжатие при реализации эффекта памяти формы. Продемонстрирована возможность восстановления формы до 98 % в случае биомиметических каркасов на основе материала с памятью формы T_g-типа (ПЛА/ГАП), формируемых методом 3Д-печати, активация ЭПФ приводит к «самовосстановлению» каркаса за счет сужения микротрещин, формируемых в ходе циклического нагружения.
5. Разработаны биомиметические структуры и имплантаты на их основе с физико-механическими характеристиками и микроструктурой, соответствующими нативной ткани. Впервые разработаны материалы на основе СВМПЭ (ЭПФ T_m-типа) с высокой вязкостью расплава и на основе ПЛА (ЭПФ T_g-типа) со структурой и биомеханикой, подобной трабекулярной кости и кортикальной кости слабонагруженных частей скелета, а также многослойные биомиметические структуры на их основе. Разработанные подходы позволяют управлять физико-механическими свойствами

материалов с возможностью варьирования микропористой структуры и ориентирования надмолекулярной структуры. Наличие переменного диаметра пор способствует прорастанию костной ткани, а также васкуляризации. Введение наночастиц биоактивного ГАП позволяет управлять гидрофильностью поверхности, адсорбцией белков и адгезией клеток.

6. Показана возможность применения полимерных композиционных материалов на основе ПЛА и СВМПЭ для создания биомиметических структур, функционирующих в среде живого организма. Биомиметические каркасы на основе ПЛА/ГАП рекомендованы для использования в качестве имплантатов для замещения ненагруженных костных дефектов малого объема и удовлетворяют следующим требованиям: биосовместимость, биорезорбируемость, высокая адгезия клеток, пролиферация клеток, антигенность. Биомиметические каркасы на основе СВМПЭ способны моделировать на макроуровне различные типы костной ткани и могут быть рекомендованы для формирования медицинских изделий для решения проблем, связанных с различием архитектуры имплантата и кости, низкой остеоинтеграцией и биоинертностью материалов на основе полиэтилена.
7. Разработана процедура анализа пригодности полимерных материалов для нагруженных имплантатов на основе СВМПЭ и других биоинертных материалов в области ортопедии при применении соответствующих условий среды с помощью метода мало- и среднецикловых усталостных испытаний *in vitro*. Разработан метод оценки остеоинтеграции имплантатов на модели черепных дефектов критического размера. Получена высокая корреляция между значениями параметров, измеренных при механических испытаниях, гистологическими данными и результатами компьютерной томографии.
8. Изготовлены биомиметические структуры и имплантаты для проведения операций в ветеринарных клиниках в клинических случаях для возмещения расширенных дефектов диафиза лучевых костей и увеличения дыхательного просвета при коллапсе гортани. Функциональность имплантатов на основе биомиметических каркасов обеспечивается за счет фиксации в костном дефекте за счет врастания соединительной ткани в поры, что обеспечивает сохранение подвижности животных.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. F. S. Senatov, S. D. Kaloshkin, V. V. Tcherdyntsev, and D. V. Kuznetsov. Physicomechanical Properties of a Composite Material Based on Ultrahigh_Molecular_Weight Polyethylene Filled with Ceramic Particles // Russian Metallurgy (Metally), Vol. 2012, No. 4, pp. 344–349
2. AV. Maksimkin, S. D. Kaloshkin, V. V. Tcherdyntsev, F. S. Senatov, and V. D. Danilov. Structure and Properties of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Filled with Disperse Hydroxyapatite // Inorganic Materials: Applied Research, 2012, Vol. 3, No. 4, pp. 288–295
3. Senatov F.S., Gorshenkov M.V., Kaloshkin S.D., Tcherdyntsev V.V., Anisimova N.Yu.,Kopylov A.N., Kiselevsky M.V. Biocompatible polymer composites based on ultrahigh molecular weight polyethylene perspective for cartilage defects replacement / Journal of Alloys and Compounds, 586 (2014) S544–S547 dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2012.10.014
4. Сенатов Ф.С., Баранов А.А., Максимкин А.В., Копылов А.Н., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Перспективный нанокомпозитный материал на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена для замещения дефектов хрящевой ткани. Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. № 2. С. 47а
5. F.S. Senatov, M.V. Gorshenkov, V.V. Tcherdyntsev, S.D. Kaloshkin, V.A. Sudarchikov. Fractographic analysis of composites based on ultra high molecular weight polyethylene // Composites Part B, 56 (2014) 869–875 dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2013.08.083

6. А.Н. Копылов, А.В. Максимкин, Н.Ю. Анисимова, Ф.С. Сенатов, Д.И. Чуков, В.В. Чердынцев, О.В. Лебединская, М.В. Киселевский. Сверхвысокомолекулярный полиэтилен как основа пористых имплантатов для восстановления костных дефектов. Исследование in vivo / Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. 4. С. 39-43
7. F.S. Senatov, A.A. Baranov, D.S. Muratov, M.V. Gorshenkov, S.D. Kaloshkin, V.V.Tcherdyntsev. Microstructure and properties of composite materials based on UHMWPE after mechanical activation // Journal of Alloys and Compounds (2014), 615 S1, pp. 573-577 10.1016/j.jallcom.2013.12.175
8. F.S. Senatov, A.N. Kopylov, N.Yu. Anisimova, M.V. Kiselevsky, A.V. Maksimkin. UHMWPE-based nanocomposite as a material for damaged cartilage replacement / Materials Science and Engineering C 48 (2015) 566–571 http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.050
9. Залепугин Д.Ю. , Максимкин А.В., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Сенатов Ф.С., Власов М.И. Использование субкритической воды в технологии получения пористого сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Сверхкритические флюиды. Теория и практика. 2015. Т. 10. №. 1.Стр. 3-11.
10. F.S. Senatov, K.V. Niaza, M.Yu. Zadorozhnyy, A.V. Maksimkin, S.D. Kaloshkin, Y.Z. Estrin. Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds / Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, V. 57, 2016, P.139–148 http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.11.036
11. D.Yu. Zalepugin, A.V. Maksimkin, N.A. Tilkunova, I.V. Chernyshova, F.S. Senatov, M.I. Vlasov. Preparation of porous ultrahigh-molecular-weight polyethylene using subcritical water / Russian Journal of Physical Chemistry B, 2015, 9(8):1157-1161
12. A.V. Maksimkin, A.P. Kharitonov, K.S. Mostovaya, S.D. Kaloshkin, M.V. Gorshenkov, F.S. Senatov, D.I. Chukov, V.V. Tcherdyntsev. Bulk oriented nanocomposites of ultrahigh molecular weight polyethylene reinforced with fluorinated multiwalled carbon nanotubes with nanofibrillar structure / Composites Part B 94 (2016) 292-298 dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.03.061
13. F.S. Senatov, K.V. Niaza, A.A. Stepashkin, S.D. Kaloshkin. Low-cycle fatigue behavior of 3d-printed PLA-based porous scaffolds / Composites Part B 97 (2016) 193–200 http://dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.04.067
14. A.V. Maksimkin, F.S. Senatov, V.D. Danilov, K.S. Mostovaya, S.D. Kaloshkin, M.V. Gorshenkov, A.P. Kharitonov, and D.I. Chukov. Transformation of the lamellar structure into nanofibrillar structure in the bulk oriented ultra high molecular weight polyethylene: mechanical and tribological properties / Mendeleev Commun., 2016, 26, 350–352 http://dx.doi.org/10.1016/j.mencom.2016.07.028
15. Няза К.В., Сенатов Ф.С., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Максимкин А.В., Чуков Д.И., Калошкин С.Д. Пористый каркас для замещения дефектов костной ткани, полученный методом 3D-печати / Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 79.
16. K V Niaza, F S Senatov, S D Kaloshkin, A V Maksimkin, D I Chukov. 3D-printed scaffolds based on PLA/HA nanocomposites for trabecular bone reconstruction / Journal of Physics Conference Series 2016, 741:012068 DOI: 10.1088/1742-6596/741/1/012068
17. A.V. Maksimkin, F.S. Senatov, N.Yu. Anisimova, M.V. Kiselevskiy, D.Yu. Zalepugin, I.V. Chernyshova, N.A. Tilkunova, S.D. Kaloshkin. Multilayer porous UHMWPE scaffolds for bone defects replacement / Materials Science and Engineering: C 73 (2017) 366–372 http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.12.104
18. Kirill V. Niaza, Fedor S. Senatov, Andrey S. Stepashkin, Natalia Yu. Anisimova, Mikhail V. Kiselevsky. Long-Term Creep and Impact Strength of Biocompatible 3D-Printed PLA-Based Scaffolds / Nano Hybrids and Composites Vol. 13 (Chapter 1: Nanomedicine and Nanopharmacology) p.15-20 10.4028/www.scientific.net/NHC.13.15
19. A.V. Maksimkin, D.I. Chukov, F.S. Senatov, A.I. Salimon. Comparative analysis of the tribological characteristics of canine joint cartilage and UHMWPE-based biomimetic materials

/ Materials Letters Volume 191, 15 March 2017, Pages 105-107 http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.12.107
20. A.V. Maksimkin, K.S. Mostovaya, F.S. Senatov, D.I. Chukov, S.G. Nematulloev, L.K. Olifirov, The influence of fluorinated MWCNT distribution quality on the mechanical properties of the bulk oriented UHMWPE-based composites, Results in Physics, Available online 21 February 2017, ISSN 2211-3797, http://dx.doi.org/10.1016/j.rinp.2017.02.024.
21. D. Yu. Zalepugin, A. V. Maksimkin, M. V. Kiselevsky, N. A. Tilkunova, N. Yu. Anisimova, I. V. Chernysheva, F. S. Senatov, and M. I. Vlasov. Sterilization of a Porous Ultrahigh-Molecular-Weight Polyethylene in Supercritical Freons / Russian Journal of Physical Chemistry B, 2016, Vol. 10, No. 8, pp. 1264–1268.
22. F.S. Senatov, M.Yu. Zadorozhnyy, K.V. Niaza, V.V. Medvedev, S.D. Kaloshkin, N.Yu Anisimova, M.V. Kiselevskiy, Kai-Chiang Yang. Shape memory effect in 3D-printed scaffolds for self-fitting implants / European Polymer Journal 93C (2017) pp. 222-231
23. Kirill Niaza, Fedor Senatov, Natalia Anisimova, Mikhail Kiselevskiy, Sergey Kaloshkin. Effect of Co-incubation with Mesenchymal Stromal Cells in Cultural Medium on Structure and Mechanical Properties of Polylactide-Based Scaffolds / BioNanoScience, DOI 10.1007/s12668-017-0429-8
24. Dmitriy Yu. Zalepugin, Aleksey V. Maksimkin, Fedor S. Senatov, Nataliya A. Tilkunova, Irina V. Chernyshova, Mikhail I. Vlasov, Formation of porous ultrahigh molecular weight polyethylene using subcritical water, In Mendeleev Communications, Volume 27, Issue 5, 2017, Pages 527-528, ISSN 0959-9436, https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.09.033
25. A.V. Maksimkin, V.D. Danilov, F.S. Senatov, L.K. Olifirov and S.D. Kaloshkin, Wear performance of bulk oriented nanocomposites. UHMWPE/FMWCNT and metal-polymer composite sliding bearings, Wear, Volumes 392–393, 15 December 2017, Pages 167-173 https://doi.org/10.1016/j.wear.2017.09.025
26. D. Yu. Zalepugin, A. V. Maksimkin, M. V. Kiselevsky, N. A. Tilkunova, N. Yu. Anisimova, I. V. Chernyshova, T. S. Spirina , F. S. Senatov, and M. I. Vlasov. Impregnation of Ultra-High-Density Polyethylene with Unsymmetrical Disulfides in Subcritical Freon Media / Russian Journal of Physical Chemistry B, 2017, Vol. 11, No. 7, pp. 1–7
27. Fedor Senatov, Natalia Anisimova, Mikhail Kiselevskiy, Aleksey Kopylov, Viktor Tcherdyntsev, Aleksey Maksimkin, Polyhydroxybutyrate/Hydroxyapatite Highly Porous Scaffold for Small Bone Defects Replacement in the Nonload-bearing Parts, In Journal of Bionic Engineering, Volume 14, Issue 4, 2017, Pages 648-658, ISSN 1672-6529, https://doi.org/10.1016/S1672-6529(16)60431-6.
28. D. Yu. Zalepugin, A. V. Maksimkin, M. V. Kiselevsky, N. A. Tilkunova, N. Yu. Anisimova, I. V. Chernyshova, T. S. Spirinac, F. S. Senatov, and M. I. Vlasov. Impregnation of Ultrahigh-Molecular-Weight Polyethylene with Amoxicillin in Subcritical Freon R22 Media / Russian Journal of Physical Chemistry B, 2017, Vol. 11, No. 8, pp. 1–8
29. Aleksey V. Maksimkin, Saidkhuja G. Nematulloev, Dilyus I. Chukov, Vladimir D. Danilov and Fedor S. Senatov. Bulk Oriented UHMWPE/FMWCNT Films for Tribological Applications / Polymers 2017, 9, 629; doi:10.3390/polym9110629
30. F.S. Senatov, K.V. Niaza, A.I. Salimon, A.V. Maksimkin, S.D. Kaloshkin. Architected UHMWPE simulating trabecular bone tissue / Materials Today Communications 14 (2018) 124–127
31. A.A. Stepashkin, D.I. Chukov, F.S. Senatov, A.I. Salimon, A.M. Korsunsky, S.D. Kaloshkin, 3D-printed PEEK-Carbon Fiber (CF) composites: Structure and thermal properties / Composites Science and Technology, 2018, Volume 164, Pages 319-326 https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2018.05.032.
32. Ronja Scholz, Marina Knyazeva, Dario Porchetta, Nils Wegner, Fedor Senatov, Alexey Salimon, Sergey Kaloshkin, Frank Walther, Development of biomimetic in vitro fatigue assessment for UHMWPE implant materials, Journal of the Mechanical Behavior of

Biomedical Materials, Volume 85, September 2018, Pages 94-101, https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.05.034.
33. AV. Maksimkin, S. D. Kaloshkin, M. V. Zadorozhnyy, F. S. Senatov, A. I. Salimon, T. Dayyoub. Artificial muscles based on coiled UHMWPE fibers with shape memory effect / eXPRESS Polymer Letters Vol.12, No.12 (2018) 1072–1080 https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2018.94
34. A.A. Ustyugov, M.M. Chicheva, E.A. Lysikova, E.A. Vikhareva, N.A. Sipyagina, A.N. Malkova, E.A. Straumal, E.V. Bovina, F.S. Senatov, A.I. Salimon, A.V. Maksimkin, S.A. Lermontov. Development of 3D Cell Culture on Ultra-High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) as the Basis of Cellular Matrix / Biomedical Chemistry: Research and Methods, 2018, 1(3), e00048 10.18097/BMCRM00048
35. Tan Sui, Enrico Salvati, H. Zhang, Kirill Nyaza, Fedor S. Senatov, Alexei I. Salimon, Alexander M Korsunsky. Probing the complex thermo-mechanical properties of a 3D-printed polylactide-hydroxyapatite composite using in situ synchrotron X-ray scattering / Journal of Advanced Research, Volume 16, March 2019, Pages 113-122 https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.11.002
36. F.S. Senatov, A.V. Chubrik, A.V. Maksimkin, E.A.Kolesnikov, A.I.Salimon. Comparative analysis of structure and mechanical properties of porous PEEK and UHMWPE biomimetic scaffolds / Materials letters Volume 239, 15 March 2019, Pages 63-66 https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.12.055
37. Alexei I. Salimon, Eugene S. Statnik, Michael Yu. Zadorozhnyy, Fedor S. Senatov, Dmitry D. Zherebtsov, Alexander A. Safonov, Alexander M. Korsunsky. Porous Open-Cell UHMWPE: Experimental Study of Structure and Mechanical Properties / Materials 2019, 12, 2195
38. Sergey A. Lermontov, Alena N. Malkova, Nataliya A. Sipyagina, Elena A. Straumal, Aleksey V. Maksimkin, Evgeny A. Kolesnikov, Fedor S. Senatov. Properties of highly porous aerogels prepared from ultra-high molecular weight polyethylene / Polymer, 182 (2019) 121824 https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.121824.
39. Dayyoub, T., Maksimkin, A. V., Senatov, F. S., Kaloshkin, S. D., Zimina, A., Kolesnikov, E. A. Treating UHMWPE surface for enhancing the adhesion properties by cellulose grafting. International Journal of Adhesion and Adhesives, 98 (2019) 102535. doi:10.1016/j.ijadhadh.2019.102535
40. N. Yu. Anisimova, D. Yu. Zalepugin, I. V. Chernyshova, A. V. Maksimkin, M. V. Kiselevskii, F. S. Senatov, T. S. Spirina, S. M. Sitdikova, A. V. Karaulov. Antibacterial Activity of Hybrid Polymeric Scaffold for Reconstruction of Tubular Bone Defects / Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Vol. 168, No. 1, November, 2019 DOI 10.1007/s10517-019-04646-2
41. Н.Ю.Анисимова, Д.Ю.Залепугин, И.В.Чернышова, А.В.Максимкин, М.В.Киселевский, Ф.С.Сенатов, Т.С.Спирина, С.М.Ситдикова, А.В.Караулов. Антибактериальные свойства гибридного полимерного каркаса для возмещения дефектов трубчатых костей / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2019.-N 7.-С.67-71
42. Bulygina I, Senatov F, Choudhary R, Kolesnikov E, Kaloshkin S, Scholz R,Knyazeva M, Walther F, Anisimova N, Kiselevskiy M, Biomimetic scaffold fabricated with a mammalian trabecular bone template, Polymer Degradation and Stability 172 (2020) 109076 https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2020.109076.
43. Fedor Senatov, Gulbanu Amanbek, Polina Orlova, Mikhail Bartov, Tatyana Grunina, Evgeniy Kolesnikov, Aleksey Maksimkin, Sergey Kaloshkin, Maria Poponova, Kirill Nikitin, Mikhail Krivozubov, Natalia Strukova, Vasily Manskikh, Natalya Anisimova, Mikhail Kiselevskiy, Ronja Scholz, Marina Knyazeva, Frank Walther, Vladimir Lunin, Alexander Gromov, Anna Karyagina. Biomimetic UHMWPE/HA scaffolds with rhBMP-2 and

erythropoietin for reconstructive surgery / Materials Science and Engineering: C, 111 (2020) 110750, https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110750
44. Alexander Chubrik, Fedor Senatov, Evgeniy Kolesnikov, Polina Orlova, Maria Poponova, Tatyana Grunina, Mikhail Bartov, Kirill Nikitin, Mikhail Krivozubov, Maria Generalova, Vasily Manskikh, Vladimir Lunin, Alexander Gromov, Anna Karyagina, Highly porous PEEK and PEEK/HA scaffolds with Escherichia coli-derived recombinant BMP-2 and erythropoietin for enhanced osteogenesis and angiogenesis / Polymer Testing, 2020, 106518, https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.106518.
45. Aleksey V. Maksimkin, Fedor S. Senatov, Kirill Niaza, Tarek Dayyoub, Sergey D. Kaloshkin. Ultra-High Molecular Weight Polyethylene/Titanium-Hybrid Implant for Bone-Defect Replacement / Materials 2020, 13, 3010; doi:10.3390/ma13133010
46. Senatov, F., Maksimkin, A., Chubrik, A., ...Gromov, A., Karyagina, A. Osseointegration evaluation of UHMWPE and PEEK-based scaffolds with BMP-2 using model of critical-size cranial defect in mice and push-out test / Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2021, 119, 104477
47. Anna Zimina, Fedor Senatov, Rajan Choudhary, Evgeniy Kolesnikov, Natalia Anisimova, Mikhail Kiselevskiy, Polina Orlova, Natalia Strukova, Mariya Generalova, Vasily Manskikh, Alexander Gromov, Anna Karyagina. Biocompatibility and physico-chemical properties of highly porous PLA/HA scaffolds for bone reconstruction. Polymers.–12.–2938. https://doi.org/10.3390/polym12122938
48. Zhukova, P.A.; Senatov, F.S.; Zadorozhnyy, M.Yu.; Chmelyuk, N.S.; Zaharova, V.A. Polymer Composite Materials Based on Polylactide with a Shape Memory Effect for “Self-Fitting” Bone Implants. Polymers 2021, 13, 2367. https://doi.org/10.3390/ polym13142367
49. F. Senatov, A. Zimina, A. Chubrik, et al., Effect of recombinant BMP-2 and erythropoietin on osteogenic properties of biomimetic PLA/PCL/HA and PHB/HA scaffolds in critical-size cranial defects model, Materials Science & Engineering C (2021) https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112680
50. Choudhary, R.; Bulygina, I.; Lvov, V.; Zimina, A.; Zhirnov, S.; Kolesnikov, E.; Leybo, D.; Anisimova, N.; Kiselevskiy, M.; Kirsanova, M.; et al. Mechanical, Structural, and Biological Characteristics of Polylactide/Wollastonite 3D Printed Scaffolds. Polymers 2022, 14, 3932. https://doi.org/10.3390/ polym14193932
51. Polina A. Kovaleva, Igor O. Pariy, Roman V. Chernozem, Mikhail Yu. Zadorozhnyy, Elizaveta S. Permyakova, Evgeniy A. Kolesnikov, Maria A. Surmeneva, Roman A. Surmenev, Fedor S. Senatov, Shape memory effect in hybrid polylactide-based polymer scaffolds functionalized with reduced graphene oxide for tissue engineering, European Polymer Journal, 2022, 111694
52. Karyagina, A., Orlova, P., Poponova, M., ..., Senatov, F., Gromov, A. Hybrid Implants Based on Calcium-Magnesium Silicate Ceramics Diopside as a Carrier of Recombinant BMP-2 and Demineralized Bone Matrix as a Scaffold: Dynamics of Reparative Osteogenesis in a Mouse Craniotomy Model / Biochemistry (Moscow), 2022, 87(11), pp. 1277–1291
53. Zimina, A.I., Kovaleva, P.A., Kiselev, D.A., Krupatin, I.N., Senatov, F.S. Effect of the Supramolecular and Crystal Structure of Polylactide on Obtaining the Shape Memory Effect / Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics, 2023, 87(6), 681–686
54. Ostrovskiy, S.D., Krotenko, I.A., Stepashkin, A.A.,Zadorozhnyy M.Yu, Kiselev D. A., Ilina T S, Kolesnikov, E.A., Senatov, F.S. Shape memory effect and thermal conductivity of PLA/h-BN composites / Polymer Composites, 2023, 44(10), 7170–7180
55. Zimina A., Nikitin A., Lvov V., Bulygina I., Kovaleva P., Vodopyanov S., Zadorozhnyy M., Peshkina E., Karshieva S., Choudhary R., Abakumov M., Senatov F. Impact of CoFe2O4 Magnetic Nanoparticles on the Physical and Mechanical Properties and Shape Memory Effect of Polylactide / Journal of Composites Science, 2024, 8(2), 48

СПИСОК ПАТЕНТОВ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Патент РФ на изобретение №2637841 от 07 декабря 2017: Сенатов Ф.С., Няза К.В., Максимкин А.В., Чердынцев В.В., Калошкин С.Д., Эстрин Ю.З. Биоактивная полимерная нить для осуществления послойной 3D-печати. (приоритет от 17.11.2015), РФ
2. Патент РФ на изобретение №2603477 от 02.11.2016: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В. Способ стерилизации сверхвысокомолекулярного полиэтилена, предназначенного для применения в медицине (варианты). (приоритет от 29.12.2015), РФ
3. Патент РФ на изобретение №2600652 от 03.10.2016: Сенатов Ф.С., Няза К.В., Сенатова С.И., Максимкин А.В., Калошкин С.Д., Эстрин Ю.З. Способ нанесения биоактивного покрытия на основе хитозана на полимерные пористые конструкции. (приоритет от 17.11.2015), РФ
4. Патент РФ на изобретение №2625454 от 14.07.2017: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В., Чуков Д.И. Полимерный нанокомпозиционный материал триботехнического назначения с ориентированной структурой (Приоритет от 17.11.2015), РФ
5. Патент РФ на изобретение №2631890 от 28.09.2017: Сенатов Ф.С., Няза К.В., Медведев В.В., Чердынцев В.В., Калошкин С.Д, Эстрин Ю.З. Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий. Заявка №2016149740 от 19.12.2016, РФ
6. Патент РФ на изобретение №2631889: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В., Чуков Д.И., Мостовая К.С. Вкладыш ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, выполненный из полимерного нанокомпозиционного материала (Приоритет от 13.12.2016), РФ
7. Патент РФ на изобретение №2665175 от 28.08.2018: Сенатов Ф.С., Няза К.В., Максимкин А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Чердынцев В.В., Калошкин С.Д., Эстрин Ю.З., Медведев В.В. Биоактивный полимерный пористый каркас. (Приоритет от 10.06.2016), РФ
8. Патент РФ на изобретение №2632785 от 09.10.2018: Сенатов Ф.С., Максимкин А.В., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В. Гибридная пористая конструкция для замещения костно-хрящевых дефектов. (Приоритет от 28.06.2016), РФ
9. Патент РФ на изобретение №2634860 от 07.11.2017: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В. Биоинженерная конструкция с антибактериальным покрытием для замещения костно-хрящевых дефектов. (Приоритет от 19.12.2016), РФ
10. Патент РФ на изобретение №2646205: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Чуков Д.И., Калошкин С.Д., Данилов В.Д. Металлополимерные подшипники скольжения, выполненные из ориентированного полимерного нанокомпозиционного материала. (Приоритет от 13.12.2016 г.)
11. Патент РФ на изобретение №2651448: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чуков Д.И., Мостовая К.С.,Эстрин Ю.З., Львов В.А. Компрессионная одежда, выполненная с использованием синтетических искусственных мышц, РФ
12. Патент на изобретение №2664962 от 23.08.2018: Салимон А.И., Сенатов Ф.С., Максимкин А.В., Чуков Д.И., Степашкин А.А., Калошкин С.Д. Способ получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров и устройство для его осуществления, РФ (Приоритет от 19.12.2017 г.)
13. Патент РФ на изобретение №2677143: Няза К.В., Сенатов Ф.С., Салимон А.И., Максимкин А.В., Чуков Д.И., Степашкин А.А., Львов В.А., Калошкин С.Д. Способ

получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров, РФ (Приоритет от 12.04.2018 г.)

14. Патент РФ на изобретение №2708528 от 09.12.2019: Максимкин А.В.,, Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чуков Д.И., Салимон А.И., Няза К.В. Гибридная металлополимерная конструкция медицинского назначения, РФ (Приоритет от 17.12.2018 г.)
15. Патент РФ на изобретение №2708589 от 09.12.2019: Булыгина И.Н., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Максимкин А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Способ получения трехмерных изделий сложной формы со структурой нативной трабекулярной кости на основе высоковязкого полимера (Приоритет от 07.10.2019)
16. Патент РФ на изобретение № 2725063 (приоритет от 25.12.2019): Максимкин А.В.,, Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чуков Д.И. Полимерный вкладыш ацетабулярного компонента эндопротеза с биоактивным пористым слоем для остеосинтеза и способ его изготовления
17. Патент РФ на изобретение №2743108: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чуков Д.И., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В.. Гибридная пластина для краниопластики
18. Патент Евразийский №036376 от 02.11.2020: Сенатов Ф.С., Няза К.В., Чердынцев В.В., Калошкин С.Д, Эстрин Ю.З. «Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий».