

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

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

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

Москва, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Особенности эффекта памяти формы полимерных материалов	21
T_g- и T_m-типа	
1.1 Вклад внутренней энергии и энтропии в движущую силу восстановления формы	21
1.2 Влияние ориентации на микроструктуру	23
1.3 Анализ влияния методов получения и термообработки на микроструктуру и ЭПФ	30
1.4 Анализ влияния введения дисперсного ГАП при механоактивационной обработке на микроструктуру композиционных материалов	39
1.4.1 Проведение структурных исследований наноразмерного гидроксиапатита	39
1.4.2 Анализ микроструктуры композиционных материалов на основе ПЛА	45
1.4.3 Анализ микроструктуры композиционных материалов на основе СВМПЭ	54
1.5 Термомеханическое поведение композиционных материалов с ЭПФ T _g -типа	57
1.6 Эффект памяти формы в биомиметических каркасах	68
ГЛАВА 2. «Программирование» параметров ЭПФ полимера T_g- типа и T_m-типа	75
2.1 Структурные и теплофизические особенности композиционных материалов ПЛА/ГАП	75
2.2 Особенности фазовых переходов в биомиметических структурах на основе ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати	81
2.3 Оценка кажущейся энергии активации ЭПФ полимера T _g -типа и T _m -типа	84
2.4 Зависимость возвращающих напряжений от температуры ориентации при «программировании» ЭПФ и молекулярной массы полимера T _m -типа	90

2.5 Влияние температуры «программирования» ЭПФ на возвращающие напряжения	93
2.6 Термомеханическая модель описания ЭПФ в полимерных материалах T_g - и T_m -типа	96
ГЛАВА 3. Управление температурой активации ЭПФ полимера T_g-типа	110
3.1 Снижение температуры стеклования при введении ПКЛ и ПЭГ	110
3.2 Термомеханические свойства материалов на основе ПЛА/ПКЛ с ЭПФ	116
ГЛАВА 4. Структура и физико-механические свойства материалов с памятью формы и биомиметических структур на их основе	121
4.1 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе СВМПЭ	121
4.2 Исследование механических свойств на сжатие пористых биомиметических каркасов на основе СВМПЭ	124
4.3 Структура и механические свойства гибридных биомиметических каркасов на основе СВМПЭ	128
4.4 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе СВМПЭ/ГАП	132
4.5 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП	137
4.5.1 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП, полученных методом литья из раствора	137
4.5.2 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати	140
4.6 Исследование механических свойств пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати	142
4.6.1 Исследование механических свойств при растяжении пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА	142
4.6.2 Исследование механических свойств при трехточечном изгибе пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА	144
4.6.3 Исследование ползучести пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА	145
4.6.4 Исследование ударной вязкости пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА	147

4.6.5	Исследование усталостного поведения пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА	159
4.7	Влияние гидролиза на микроструктуру и свойства биомиметических конструкций на основе ПЛА	159
4.7.1	Влияние инкубации в культуральной среде на свойства биомиметических конструкций на основе ПЛА	159
4.7.2	Оценка деградации биомиметических каркасов на основе ПЛА в сыворотке крови	166
4.7.3	Оценка деградации биомиметических каркасов на основе ПЛА под воздействием микроорганизмов различных видов	168
4.8	Влияние старения в жидкой среде на механическое поведение СВМПЭ при циклической нагрузке	170
ГЛАВА 5. Биосовместимость полимерных материалов с ЭПФ и клинические случаи применения биомиметических структур на их основе		179
5.1	Влияние топографии поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати, на адгезию клеток	179
5.2	Исследование аспектов биосовместимости биомиметических каркасов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	190
ВЫВОДЫ		196
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		199
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Список публикаций по теме исследования		222
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Список патентов по теме исследования		229
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Акт об использовании результатов		250

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЭТ	Метод Брунауэра-Эммета-Теллера
ГАП	Гидроксиапатит
ДМА	Динамический механический анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ИЖ	Индекс жизнеспособности
КТ	Компьютерная томография
ММСК	Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки
МТТ	3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид
МУРР	Малоугловое рентгеновское рассеяние
НИОКР	Научные исследования и опытно-конструкторские работы
ОП	Оптическая плотность
ПГБ	Полигидроксибутират
ПКЛ	Поликапролактон
ПЛА	Полилактид
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
ПЭМ	Просвечивающая электронная микроскопия
ПЭЭК	Полиэфирэфиркетон
РФА	Рентгенофазовый анализ
СВМПЭ	Сверхвысокомолекулярный полиэтилен
СЭМ	Сканирующая электронная микроскопия
ШУРР	Широкоугловое рентгеновское рассеяние
ЭПФ	Эффект памяти формы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Эффект памяти формы (ЭПФ) широко описан для металлов и ряда полимеров. Основными характеристиками памяти формы являются: возвращающие напряжения (реактивные напряжения, *recovery stresses*), восстанавливаемая деформация (*recovery strain*), скорость восстановления (*recovery rate*) и коэффициент восстановления (*recovery ratio*). 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.

Полимеры, обладающие эффектом памяти формы (ЭПФ), относятся к особой группе полимеров [1]. В основе процесса восстановления формы у полимерных материалов лежит стремление системы к достижению термодинамического равновесия. Способность полимеров к реализации ЭПФ является одним из самых перспективных свойств с широким технологическим потенциалом в области биомедицинской инженерии.

Начало промышленного применения полимеров с ЭПФ относится к 1950-м годам, когда химик Пол Кук, основатель корпорации Raychem, предложил термоусадочную трубу из сшитого полиэтилена. Тем не менее, наиболее перспективной и активно развивающейся областью применения полимеров с ЭПФ является биомедицина. Однако материалы с ЭПФ для этой области оставались в значительной степени неисследованными до публикации серии работ Лендлейна и Лангера в начале 2000-х годов. С тех пор наблюдается существенное увеличение интереса к полимерам с ЭПФ, показателем которого является то, что ежегодно публикуется более 100 патентов в области биомедицинского применения полимеров с ЭПФ.

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 [2-4]. Привлекательность полимеров с ЭПФ обусловлена высокой способностью к восстановлению (восстанавливаемая деформация до 1000 %) [5], низкой плотностью, настраиваемостью свойств (например, температуры теплового

перехода T_{trans} , жесткости, эластичности и т.д.), программируемостью и управляемостью поведением при восстановлении и низкой стоимостью. Термин «Shape Memory Polymer» впервые был использован в 1984 г. компанией CDF Chimie (Франция) [6]. Однако полимеры с ЭПФ имеют значительно более низкие возвращающие напряжения по сравнению с металлическими материалами (Рисунок 1). Для большинства полимеров с ЭПФ возвращающие напряжения не превышают 10 МПа. Однако низкие напряжения являются результатом недостаточного изучения природы ЭПФ в полимерах и его связи с надмолекулярной структурой.

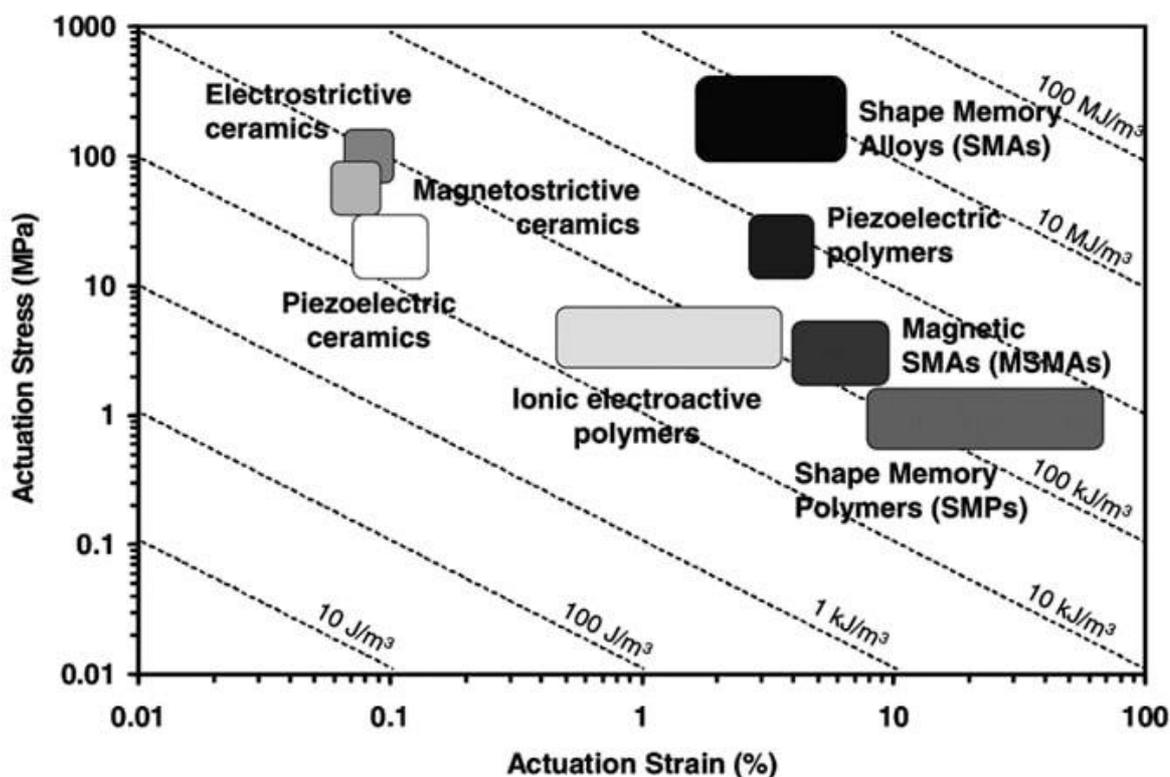


Рисунок 1 – Сравнение функциональных свойств материалов с ЭПФ [7]

В классическом термопластическом материале фазовый переход структурной единицы в полимерной матрице 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 о структуре и формы. Включение динамических ковалентных связей также позволяет реконфигурировать форму. Реконфигурация формы достигается за счет разрыва и образования связей между соседними полимерными цепями и обеспечивает механическую целостность двух сформированных форм.

В полимере с памятью формы могут быть постоянные ковалентные поперечные связи для обеспечения механической стабильности при деформации материала. Наличие «жесткой» фазы обеспечивает дополнительные обратимые точки соединения в полимерной матрице, позволяет сохранять информацию о структуре во время изменения формы. Эта «жесткая» фаза может иметь форму динамических ковалентных связей или домена, способного к термически чувствительному фазовому переходу. Этот процесс изменения формы, называемый «программированием», создает энтропийную разницу между исходной и «запрограммированной» формами. Важно отметить, что «программирование» относится именно к внешнему и физическому процессу воздействия, который определяет параметры изменения формы. Этот процесс должен быть независимым от синтеза (или изготовления) материала. Точки соединения, образованные физическим или динамическим ковалентным сшиванием, затем используются для фиксации «запрограммированной» формы при сохранении структурной информации о предыдущей форме материала. Это сохранение информации о структуре в материале и является проявлением 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» фазы.

Как было упомянуто выше, могут применяться различные стимулы для активации ЭПФ. Полимеры с ЭПФ, активируемым прямым нагревом, были описаны в научной литературе достаточно подробно [8-20]. ЭПФ в термоактивируемых полимерах может быть инициирован нагреванием горячим газом или водой. Помимо непосредственного нагрева существуют также методы косвенного нагрева из-за неудобства прямой активации ЭПФ. Например, полимеры с ЭПФ с функциональными наполнителями могут активироваться светом, электричеством, магнитным полем или микроволнами [21], 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 [22-25]. 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 [26-32].

Несмотря на то, что разработан ряд ЭПФ-полимеров, реагирующих на стимулы, полимеры с термически активируемым ЭПФ по-прежнему остаются наиболее распространенными. По количеству переходов формы термоактивируемые ЭПФ-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. Большинство термически активируемых полимеров с памятью формы имеют постоянную форму, обеспечиваемую «жесткими» фазами, включая химические и физические сшивки [33, 34] или сильные надмолекулярные взаимодействия [35]. В случае полимеров с термоактивируемым эффектом памяти формы необходима передача тепловой энергии макромолекулам для начала движения и трансформации структуры в термодинамически выгодное состояние с большей энтропией и меньшей внутренней энергией. Различают полимеры T_g - и T_m -типа, активируемые выше температуры стеклования и плавления, соответственно.

Полное восстановление формы полимером происходит в интервале температур от температуры начала восстановления (температуры начала активации ЭПФ) до температуры завершения восстановления. Температурой начала считается температура, при которой образец начинает изменять свои геометрические размеры, и соответственно, температура завершения – температура, отвечающая постоянным геометрическим размерам образца.

Одним из полимеров, активируемых при температуре плавления (T_m -тип) является сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ). СВМПЭ является линейным полукристаллическим полимером, который может быть characterized как двухфазный материал с аморфно-кристаллической структурой [36]. Кристаллическая фаза содержит цепи, свернутые в высокоориентированные ламели с толщиной 10-50 нм и длиной 10-50 мкм [37], имеющие орторомбическую [38] или метастабильную моноклинную [39] 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 3Д-печати [40-42]. Топологические самозацепления и кристаллическая фаза в случае аморфно-кристаллического ПЛА могут выступать в качестве фиксированной «жесткой» фазы. Параметры памяти формы ПЛА, такие как возвращающие напряжения и восстанавливаемая деформация, могут быть улучшены путем сшивания, химической модификации, добавления сополимеров. Другим способом является наполнение матрицы ПЛА диспергированными высокомолекулярными неорганическими частицами, которые могут выступать в качестве дополнительной «жесткой» фазы. Особый интерес представляют кальций-фосфатные и силикатные частицы для реконструкции костной ткани.

Для описания полимеров с ЭПФ предложены в научной литературе различные модели, которые имеют ряд ограничений. На сегодняшний момент все описанные модели в основном касаются отдельных типов полимерных материалов и проверены лишь на отдельных их представителях [43].

Медицинское применение полимеров с памятью формы представляет большой интерес, благодаря биосовместимости материалов, настраиваемой температуры 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 [40], что в частности было показано автором [41-42].

Полимеры с ЭПФ могут быть использованы как искусственные мышцы в робототехнике или экзопротезах [44], самоустанавливающихся конструкциях [45], 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 [45-47].

Фундаментальное понимание механизмов ЭПФ на уровне надмолекулярной структуры актуально в связи необходимостью целенаправленной разработки материаловедческих решений практических задач по увеличению удельной мощности, размерной воспроизводимости и кратности срабатывания имплантируемых и внешних элементов индивидуализированных протезов. Данные решения имеют прямой эффект по повышению 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.

В настоящее время разработки данного класса материалов в значительной мере опираются на эмпирические полуколичественные модели, рассматривающие либо взаимодействия отдельных сегментов макромолекул и пространственной сетки, либо физико-химические превращения в двухфазной системе из кристаллической и аморфной фаз.

Фундаментальная научная проблема целенаправленного формирования комплекса физико-механических свойств и параметров ЭПФ путем применения различных технологических приёмов, влияющих на надмолекулярную структуру полимеров, не находит своего удовлетворительного решения в виду недостатка знаний о характере её изменений 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 гидроксипатит (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 медицинским 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 3Д-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 декабря 2017: Биоактивная полимерная нить для осуществления послойной 3D-печати) и биомиметические структуры, формируемые методом 3D-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 наноконпозиционный материал триботехнического назначения с ориентированной структурой; Патент РФ на изобретение №2646205: Металлополимерные подшипники скольжения, выполненные из ориентированного полимерного наноконпозиционного 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 наноконпозиционного 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 проведения 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»)).

Актуальность и практическое использование результатов работ по созданному новому научному направлению отражены, в том числе, в Главе 5, касающейся применения разработанных научных основ формирования структурно-фазовых состояний нового класса материалов на полимерной основе, обладающих эффектом памяти формы T_m - и T_g -типа, и биомиметических структур на их основе в клеточно-инженерных конструкциях и имплантатах.

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 и биорезорбции *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 представлены в форме 45 постерных, устных и приглашенных докладов на отечественных и международных конференциях.

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.

Рекомендации по использованию научных выводов

Фундаментальное понимание механизмов ЭПФ на уровне надмолекулярной структуры актуально в связи необходимостью целенаправленной разработки материаловедческих решений практических задач по увеличению срока службы имплантируемых и внешних элементов индивидуализированных протезов. Данные решения имеют прямой эффект по повышению качества жизни пациентов, имеющих показания к операциям по реконструкции костей с использованием самоустанавливающихся имплантатов.

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 докладах на отечественных конференциях и 24 докладах на международных конференциях в рамках постерных, устных и приглашенных докладов: ISMANAM 2013 (Москва, Россия), 6th International UHMWPE Meeting (Турин, Италия), VII-я Евразийская научно-практическая конференция "Прочность неоднородных структур ПРОСТ-2014" (Москва, Россия), ISMANAM 2014 (Канкун, Мексика), 22d Annual International Conference on Composites/nanoengineering ICCE-22 (Мальта), First international scientific conference "Science of the Future" (Санкт-Петербург, Россия), 4th International Symposium Frontiers in Polymer Science (Рива-дель-Гарда, Италия), / 3-rd International Youth Conference "Interdisciplinary Problems of Nanotechnology, Biomedicine and Nanotoxicology" (Тамбов, Россия), 2nd European Symposium on Intelligent Materials (Германия), ISMANAM 2015 (Париж, Франция), 7th UHMWPE International Meeting (Филадельфия, США), XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, Россия), International School and Conference "SaintPetersburg OPEN 2016": Optoelectronics, Photonics, Engineering and Nanostructures (Санкт-Петербург, Россия), Международная научно-техническая конференция нанотехнологии функциональных материалов НФМ-2016 (Санкт-Петербург, Россия), 13th International conference on nanosciences and nanotechnologies (Салоники, Греция), ISMANAM 2016 (Нара, Япония), XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Отечественные

противоопухолевые препараты» имени А.Ю. Барышникова (Москва, Россия), 8-го Российский конгресс переработчиков пластмасс (Москва, Россия), 8th UHMWPE International Meeting (Турин, Италия), Международный форум «Биотехнология: состояние и перспективы развития. Науки о жизни» (Москва, Россия), 3D Printing & Bioprinting in Healthcare 2018 (Сингапур), BIONANOTOX 2019: 10th international conference biomaterials and nanobiomaterials: recent advances safety-toxicology and ecology issues (Крит, Греция), 6th International Symposium Frontiers in Polymer Science (Будапешт, Венгрия), 5th International Congress on Biomaterials & Biosensors BIOMATSEN-2020 (Турция), 11th International Congress “Biomaterials and Nano-biomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues” (Крит, Греция), Smart Composites International School 2021 (Светлогорск, Россия), Международный Форум «Инновационная онкология-2021» (Москва, Россия), 25-ая Пущинская школа-конференция молодых ученых с международным участием «Биология – наука XXI века»-2022 (Пущино, Россия), Smart Composites International School 2022 (Калининград, Россия), VI Сеченовский Международный Биомедицинский Саммит: Мегатренды в биомедицине SIBS 2022 (Москва, Россия), XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» имени А.Ю. Барышникова 2023 (Москва, Россия), VII Сеченовский Международный Биомедицинский Саммит: Мегатренды в биомедицине SIBS 2023 (Москва, Россия), Smart Composites International School 2023 (Светлогорск, Россия)

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.

ГЛАВА 1. Особенности эффекта памяти формы полимерных материалов T_g - и T_m -типа

1.1 Вклад внутренней энергии и энтропии в движущую силу восстановления формы

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, что было подробно описано в отчете НИОКР [48].

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 $T\Delta S$.

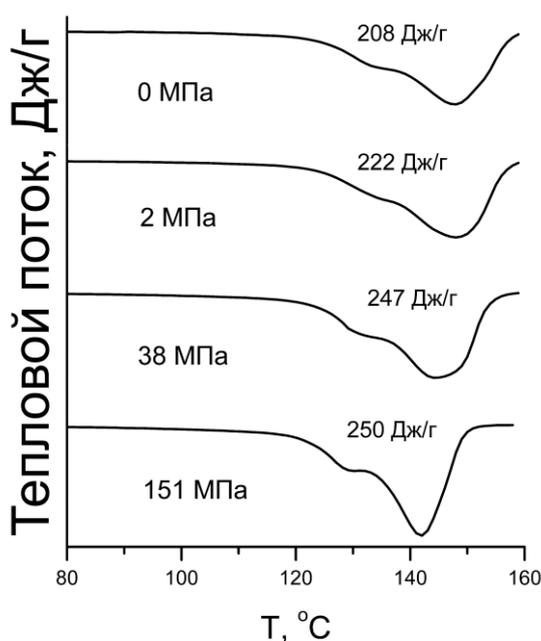


Рисунок 2 – Пример ДСК кривых для образцов СВМПЭ, деформированных при различном давлении [48]

Для исследования увеличения вклада энтропийной составляющей были сняты ДСК кривые для трех типов образцов СВМПЭ, деформированных при разном давлении 2, 38, 151 МПа в следующем режиме: скорость нагрева 10 К/мин, выдержка образцов в течение 20 мин под давлением и при температуре 80 °С. Причем два последних давления соответствуют давлениям много выше предела текучести СВМПЭ (18 МПа).

Для исследования увеличения вклада энтропийной составляющей были проведены ДСК исследования для трех типов образцов СВМПЭ, деформированных при разном давлении (2, 38, 151 МПа) (Рисунок 2). 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 материала (25 Дж/г), что связано с вытягиванием макромолекул и ориентацией молекулярных сегментов.

Оценка вклада внутренней энергии и энтропии в ЭПФ на примере полимера T_m -типа (СВМПЭ) приведена на Рисунке 3.

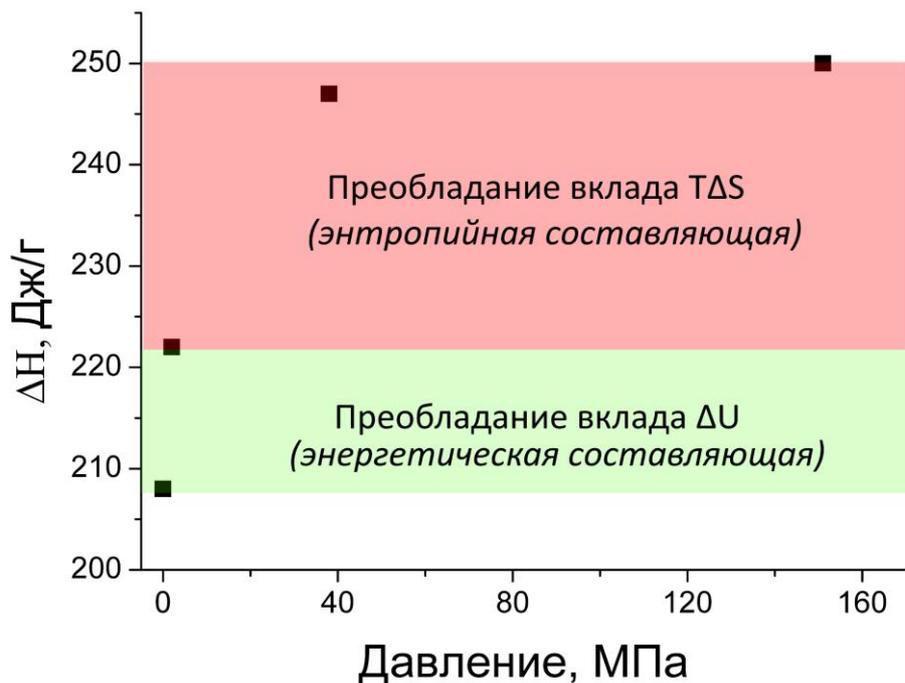


Рисунок 3 – Зависимость теплового эффекта плавления СВМПЭ от деформации ниже и выше предела текучести материала и отображение областей вклада «энергетической» и «энтропийной» составляющей [48]

1.2 Влияние ориентации на микроструктуру

Для исследования влияния ориентации на микроструктуру СВМПЭ в изотропном 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 4), что было подробно описано в отчете о НИОКР [49].

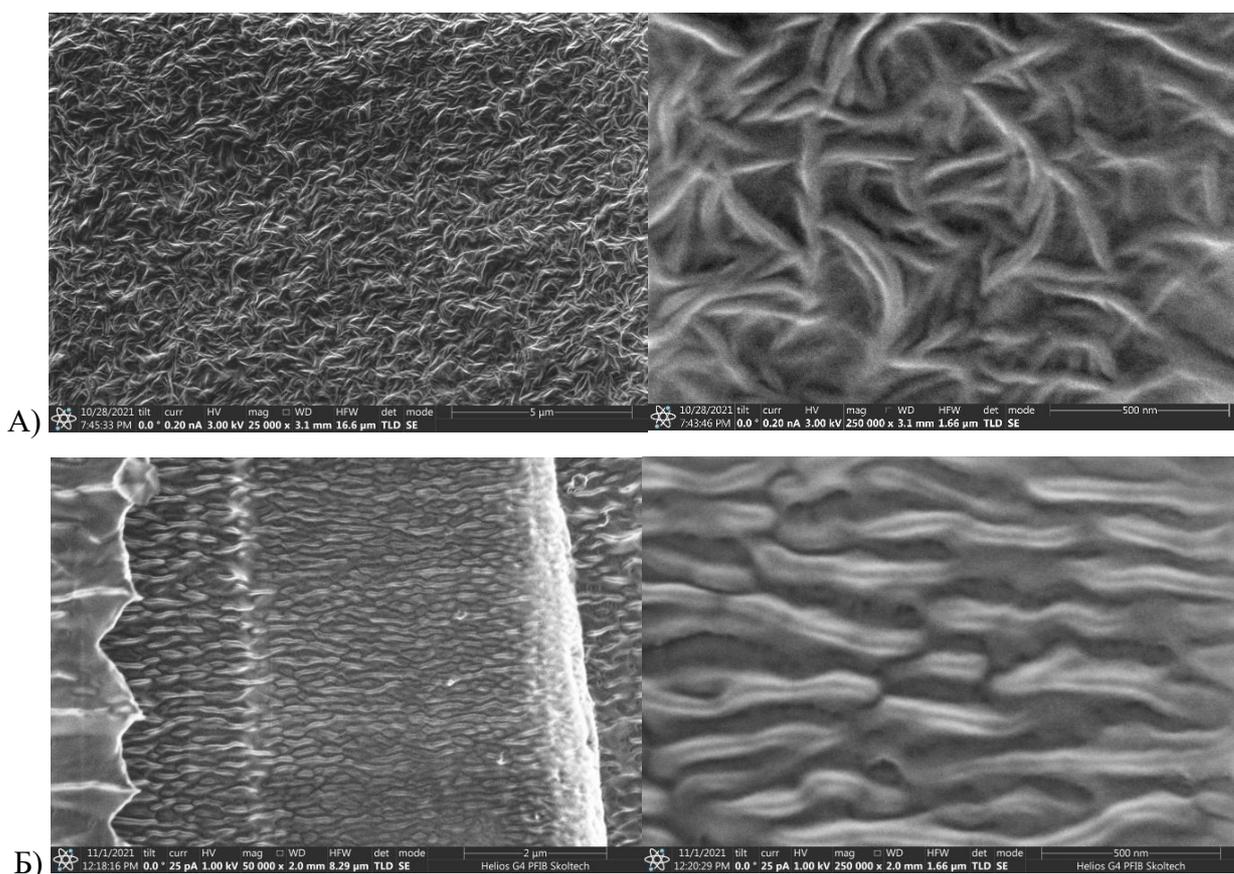


Рисунок 4 – СЭМ-изображения изотропного (А) и ориентированного (Б) СВМПЭ [49]

Рентгеноструктурный анализ изотропных образцов СВМПЭ был проведён с использованием рентгеновского дифрактометра Rigaku Ultima IV. На рисунке 5 представлен пример результатов РФА изотропного СВМПЭ. Положение основных рефлексов 110 и 200 отвечающих орторомбической кристаллической фазе и их полуширина совпадает с положением для изотропного СВМПЭ разной молекулярной массы: от 1 до 10 млн г/моль, что было отражено в Отчетах о НИОКР [50-55].

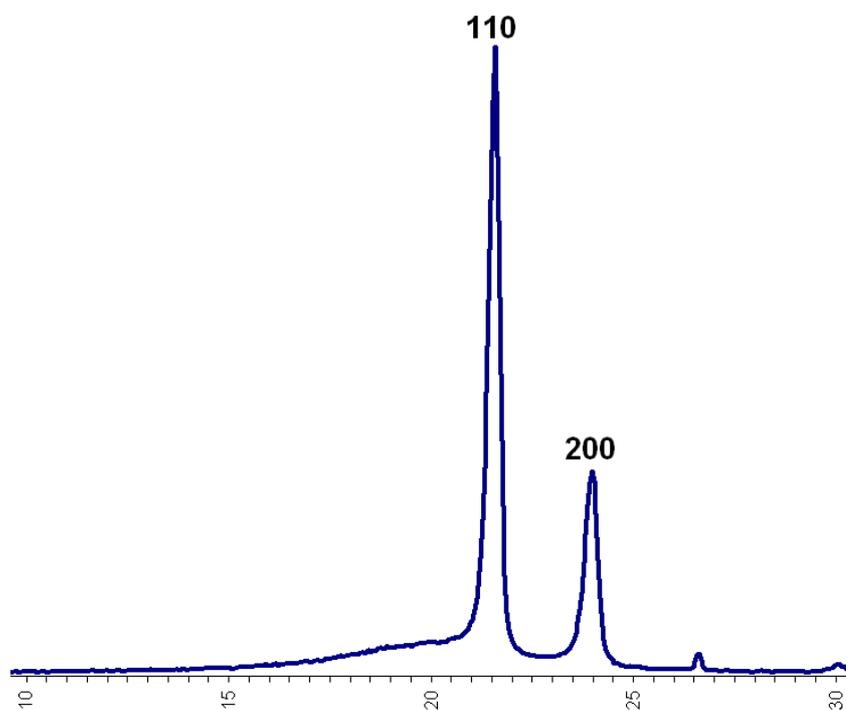


Рисунок 5 – Пример дифрактограммы изотропного СВМПЭ

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

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

* Фактор ориентации (фактор Германса), уравнение для ориентированных и неориентированных полимеров рассчитывали по формуле (1), представленной в работе Кима и др. [56]

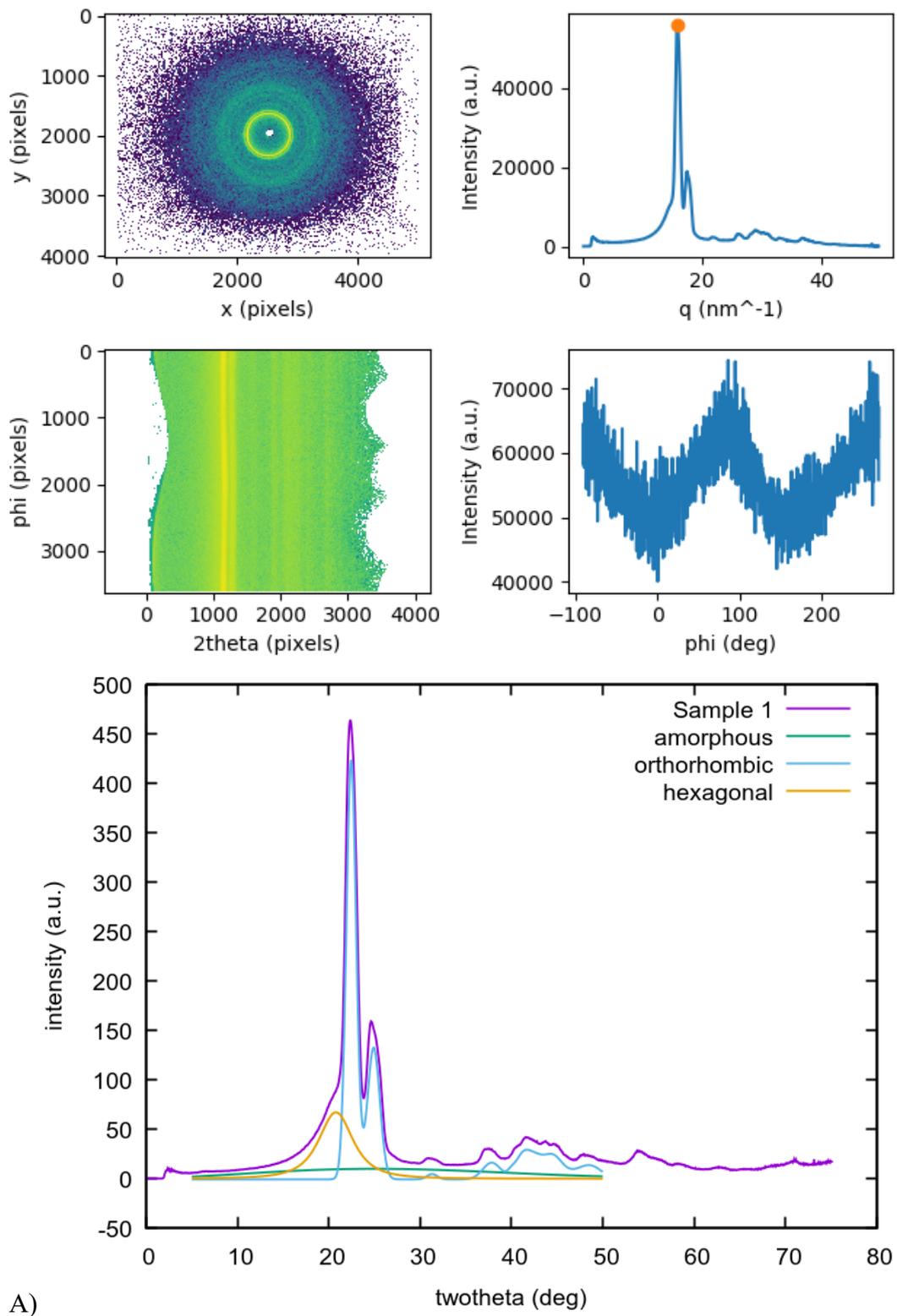
$$\langle \cos^2 \phi_{110,z} \rangle = \frac{\int_0^\pi I(\phi) \sin \phi \cos^2 \phi \, d\phi}{\int_0^\pi I(\phi) \sin \phi \, d\phi} \quad (1)$$

Ориентированные и неориентированные образцы были проанализированы с помощью установки рентгеновского рассеяния Bruker NANOSTAR в Университете Леобена (Австрия). Пример внешнего вида ориентированных и неориентированных образцов СВМПЭ представлен на Рисунке 6.

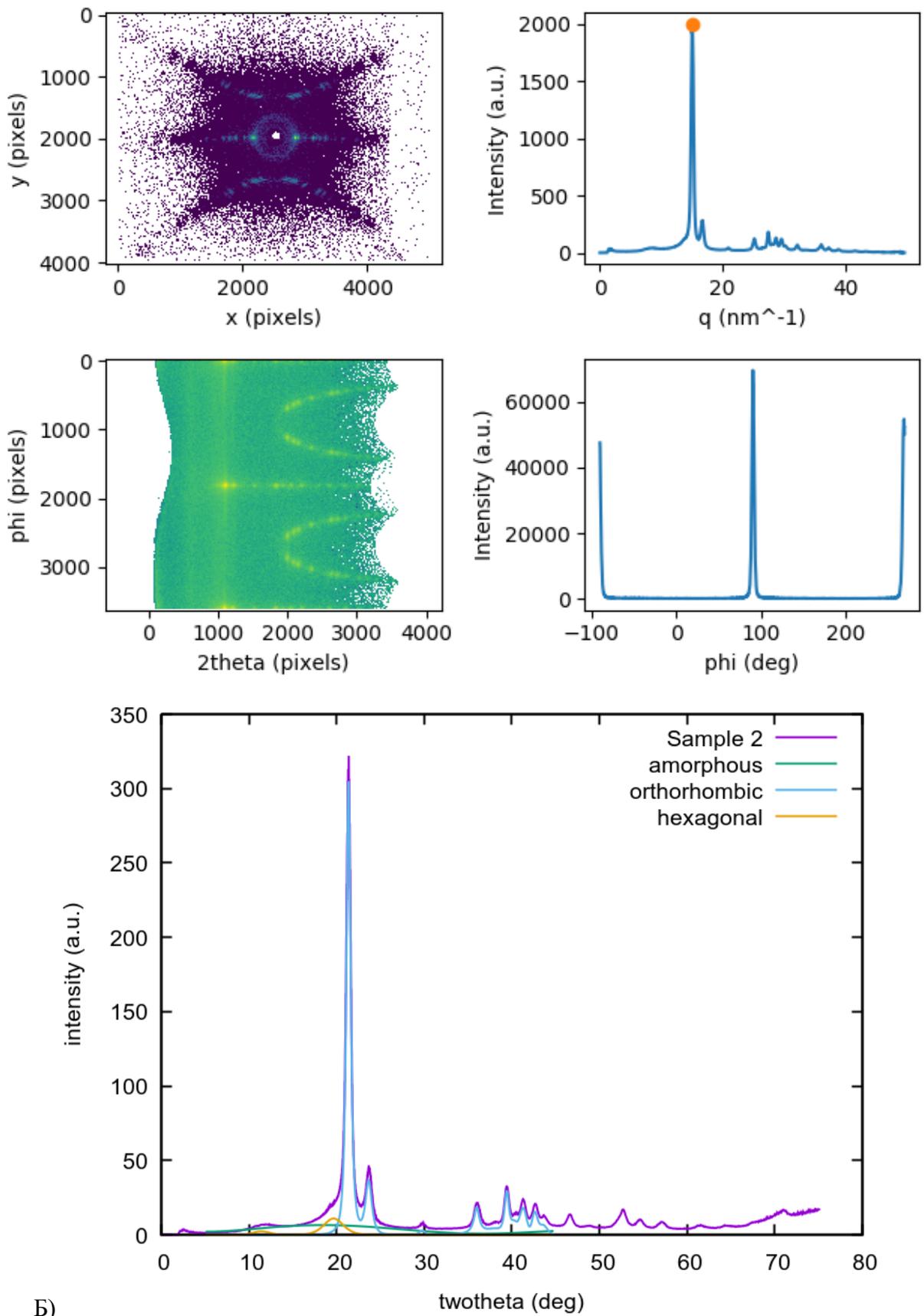


Рисунок 6 – Пример внешнего вида образцов неориентированного (маркировка «1») и ориентированного (маркировка «2») СВМПЭ (А) и общий вид установки Bruker NANOSTAR (Б)

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 7).



A)



Б)

Рисунок 7 – 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 8, Таблица 1).

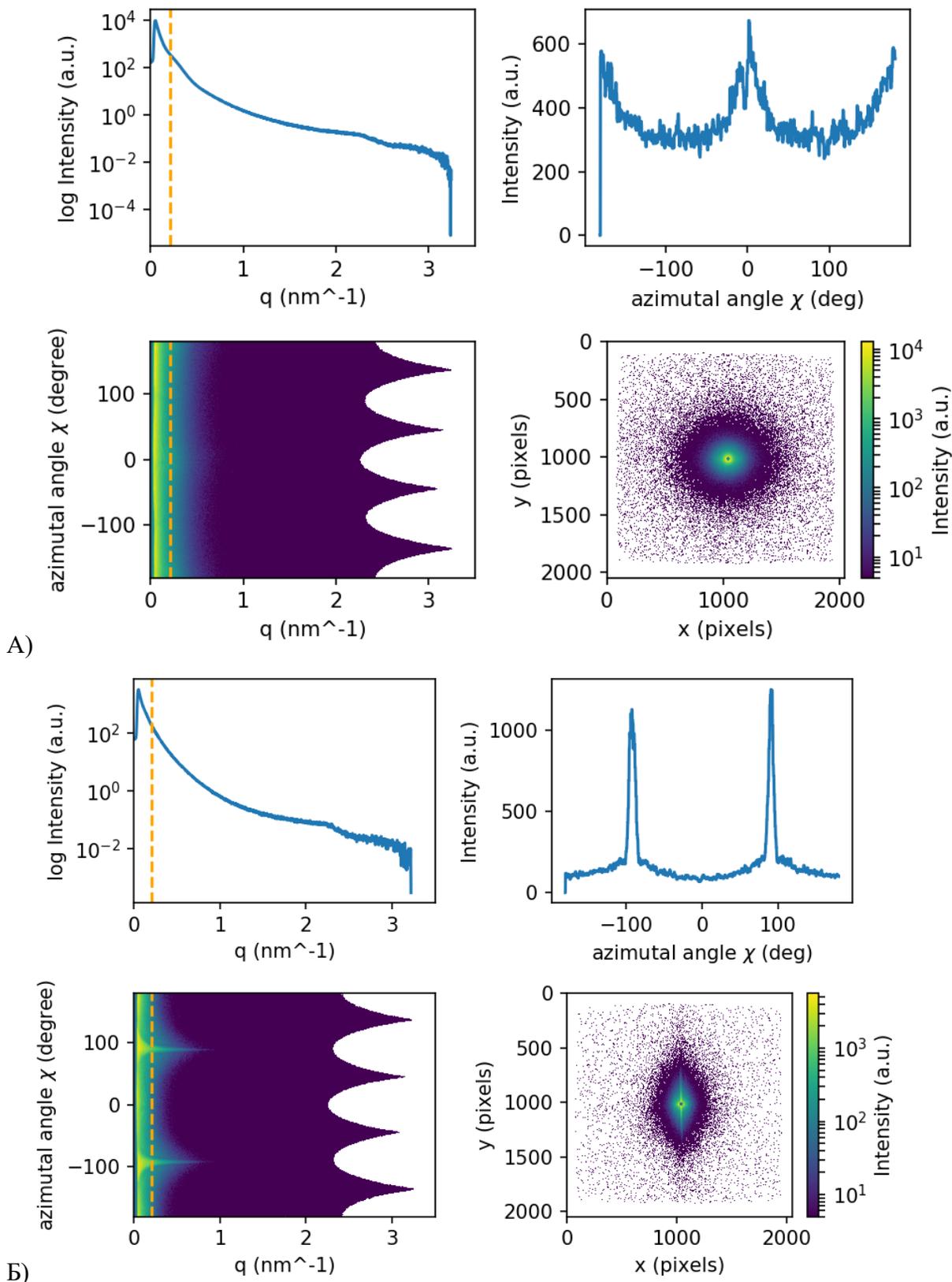


Рисунок 8 – Оценка влияния ориентации на толщину ламелей изотропного (А) и ориентированного (Б) СВМПЭ методом мало-углового рентгеновского рассеяния

Схематическое изображение ламели с указанием толщины ламели (только кристаллической части структуры) показано на рисунке 9. На рисунке показаны периоды существования полимерных материалов (аморфная и кристаллическая часть полимерного кластера). Необходимо отметить, что полученные значения толщины ламелей и периодов хорошо соответствуют литературным данным.

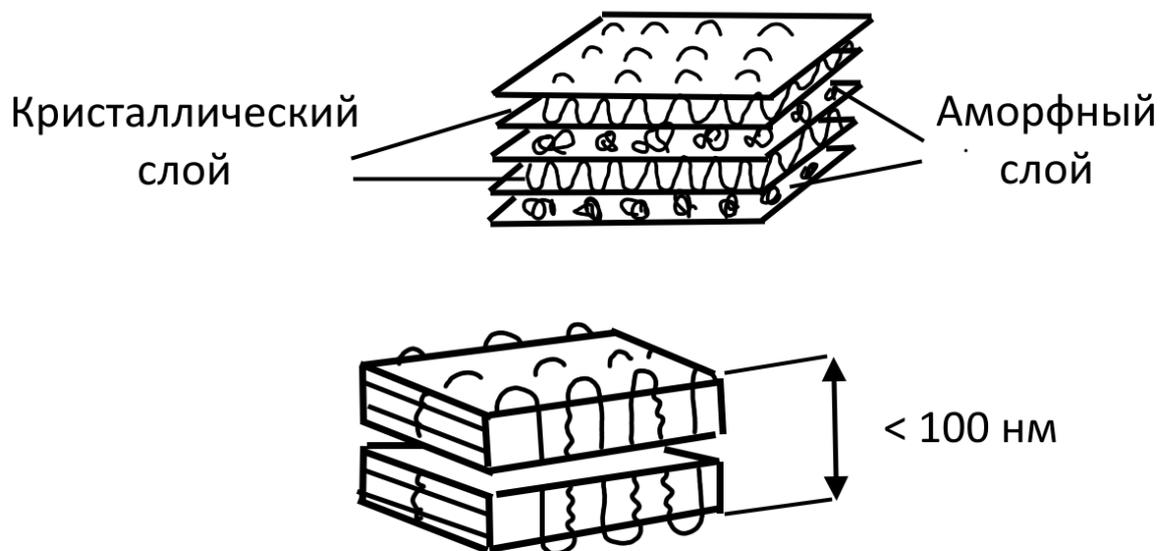


Рисунок 9 – Схематическое изображение ламели с указанием толщины.

Адаптировано из [57]

1.3 Анализ влияния методов получения и термообработки на микроструктуру и ЭПФ

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 многих 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, что было также подробно отражено в Отчете о НИОКР научной группы автора в НОЦ БиоИнж [49].

Метод литья из раствора заключается в растворении гранул полимера в растворителе и последующем испарении растворителя. При использовании такого метода формируется пленка, по форме соответствующая параметрам сосуда, в котором происходило

растворение. Для получения пленки из ПЛА (молекулярная масса 110 кг/моль) в качестве растворителя использовался дихлорметан в соотношении 10 мл на 1 г полимера. Метод экструдирования представлял собой способ термической обработки ПЛА вблизи температуры плавления при 180 °С с продавливанием через формирующее отверстие и охлаждением при комнатной температуре, в результате чего получался филамент диаметром от 3 до 4 мм.

Полученные из раствора полимеры характеризуется значительной степенью кристалличности. Термическая обработка полимера обычно включает быстрое охлаждение, вследствие которой остается большая доля аморфной фазы. Изменение степени кристалличности полимера является важной задачей для контролирования и управления свойствами полимера. Наиболее простым и эффективным методом увеличения степени кристалличности является отжиг. Для повышения степени кристалличности ПЛА проводился изотермический отжиг при температуре 130 °С в течение 30 минут на воздухе.

Исследование тепловых свойств и степени кристалличности ПЛА проводили методом ДСК (нагрев от 30 до 210 °С, выдержка при температуре 210 °С в течение 10 минут, охлаждение до 30 °С, выдержка в течение 10 минут, повторный нагрев до 210 °С, скорости нагрева и охлаждения - 10 °С/мин). В данном режиме исследовались образцы ПЛА, полученные методом экструзии и отлитые из раствора до и после выдержки при температуре 130 °С в течение 30 минут. В таблице 2 представлены значения степени кристаллизации для различных образцов, рассчитанные по формуле:

$$\chi = \frac{\Delta H_{\text{пл}} - \Delta H_{\text{х.к}}}{\Delta H_{\text{пл}}^{100} \cdot \omega}, \quad (2)$$

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

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

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

ω – массовая доля полимера в материале.

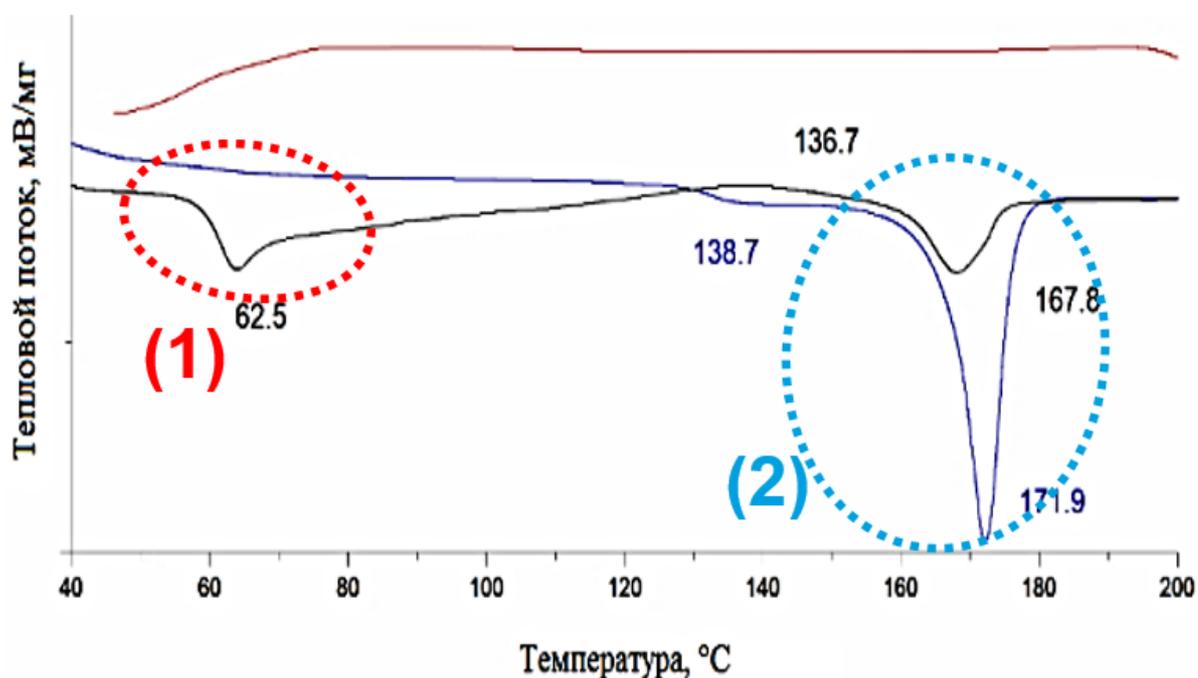


Рисунок 10 – Пример кривых ДСК для образцов ПЛА, полученных литьем с отжигом

Наличие стеклования при T_g влияет на наличие ЭПФ, а его интервал температур – на скорость восстановления формы (Рисунок 10, отметка (1)). Степень кристалличности же кристалличности полимера T_g -типа определяет наличие «жесткой» фиксированной фазы, которая в свою очередь влияет на параметры ЭПФ (Рисунок 10, отметка (2)) [49].

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 °С (Рисунок 11). 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.

Кривая первого нагрева экструдированного отожженного образца характеризуется двойным пиком плавления. Первый пик наблюдается 133,7 °С и связан с возможной рекристаллизацией полимера. Второй пик относится непосредственно к плавлению и проявляется при 150 °С.

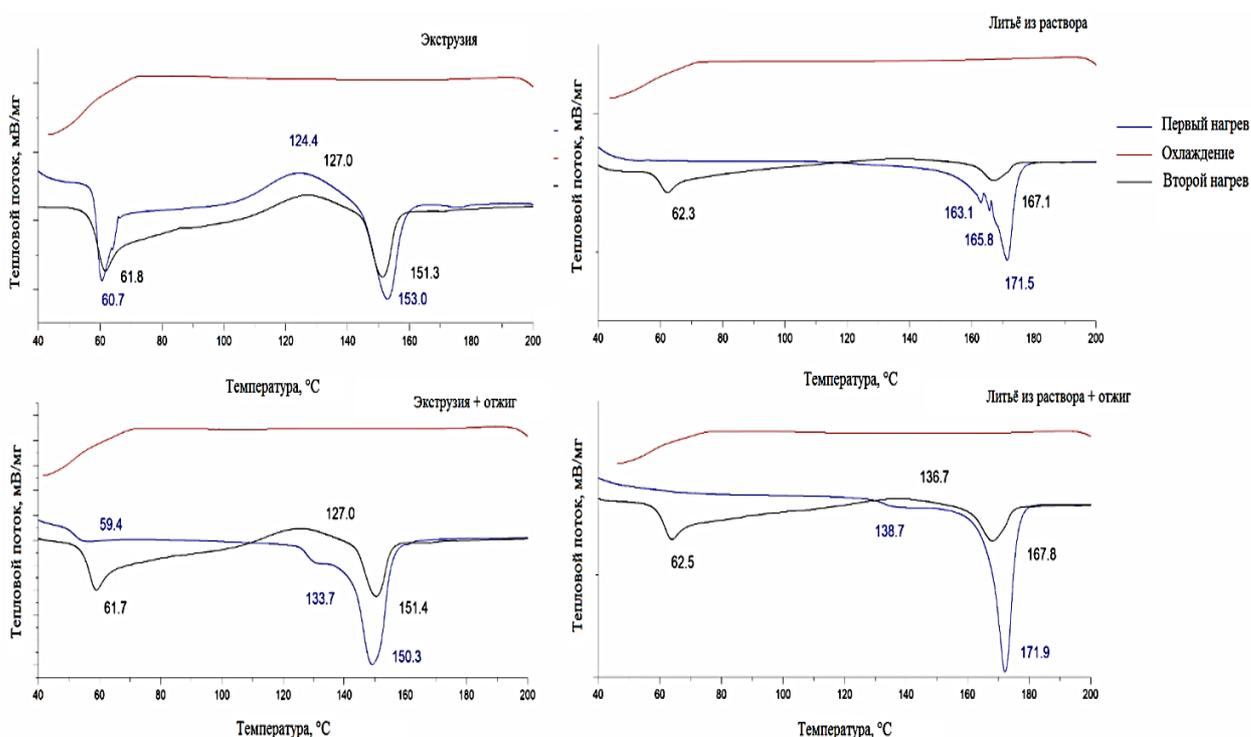


Рисунок 11 – Пример ДСК кривых для отожженного и не отожженного ПЛА, полученного методом экструзии [49]

Таблица 2 – Расчет степени кристалличности ПЛА по данным ДСК [49]

Метод получения	ΔH х.к., Дж/г	ΔH пл., Дж/г	χ, %
Экструзия	11,09	12,59	1,6
Экструзия и отжиг	-	31,88	34,3
Литье из раствора	-	44,54	47,9
Литье из раствора и отжиг	-	42,66	45,8

ПЛА, полученный методом литья из раствора, характеризуется большей степенью кристалличности, чем ПЛА, полученный методом экструзии. На кривой ДСК для образца, полученного из раствора, отсутствуют пики стеклования и холодной кристаллизации, а

степень кристалличности составляет почти 48 %, что на 13 % выше, чем у отожженного экструдированного образца. Однако, после отжига в течение 30 минут при 130 °С значительных изменений в структуре материала не произошло, за исключением появления ступени рекристаллизации при 138,7 °С [49].

Надмолекулярную структуру образцов исследовали при помощи атомно-силового микроскопа (АСМ) в полуконтактном режиме (Рисунок 12). 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). 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 [49].

На снимке образца №3 был обнаружен сильный контраст на сигнале латеральных сил. Это может быть связано с рельефом, вызванными случайными включениями/неоднородностями, которые появились в процессе получения материала [49].

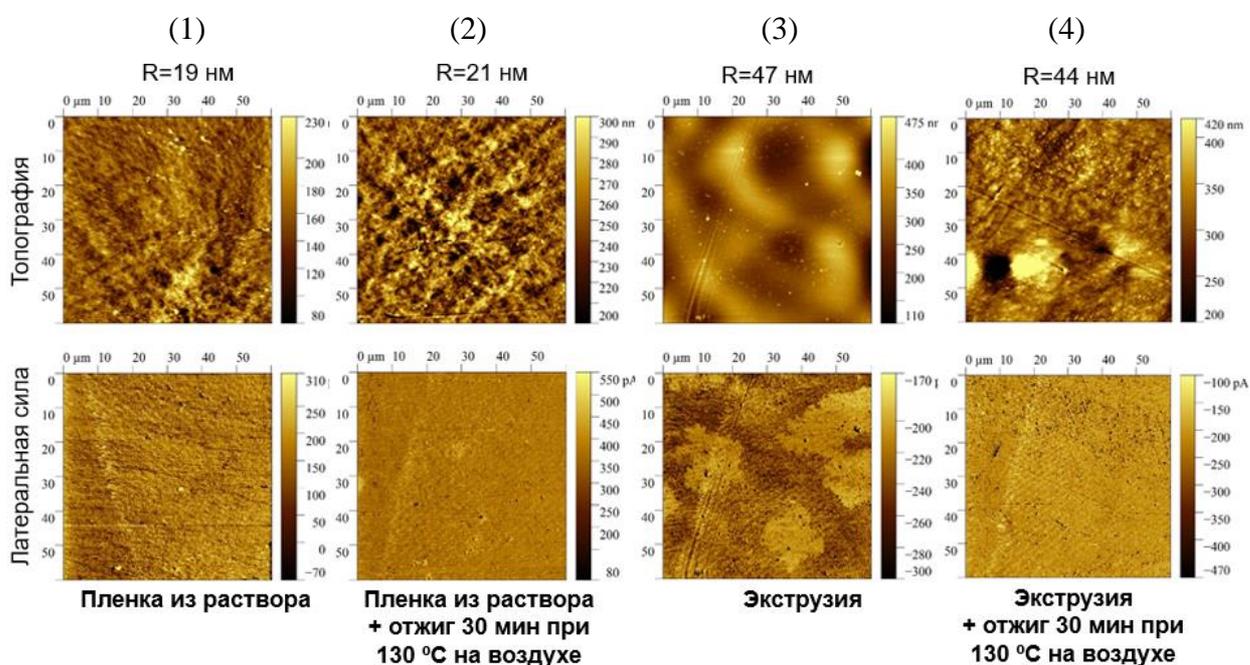


Рисунок 12 – АСМ образцов: влияния метода получения и термообработки ПЛА на микроструктуру поверхности [49]

Наиболее удобным экспресс-тестом оценки ЭПФ является U-shape тест, заключающийся в проведении цикла ЭПФ, при котором временная форма придается сгибанием пластины тестируемого материала. При сравнении образцов ПЛА, полученных разными методами определено, что оптимальный результат при фиксации временной и восстановлении первоначальной формы продемонстрировал образец ПЛА, полученный методом экструдирования без отжига. Однако даже для него наблюдается неполное восстановление формы по сравнению с первоначальной, при этом прослеживается зависимость способности восстанавливать первоначальную форму от кристалличности образца (Рисунок 13). ПЛА с $\chi < 5\%$ показал лучший результат восстановления формы, а образец с $\chi = 47,9\%$ остался в деформированном состоянии [49]. Увеличение степени кристалличности полимера отрицательно влияет на полноту восстановления формы при реализации ЭПФ.

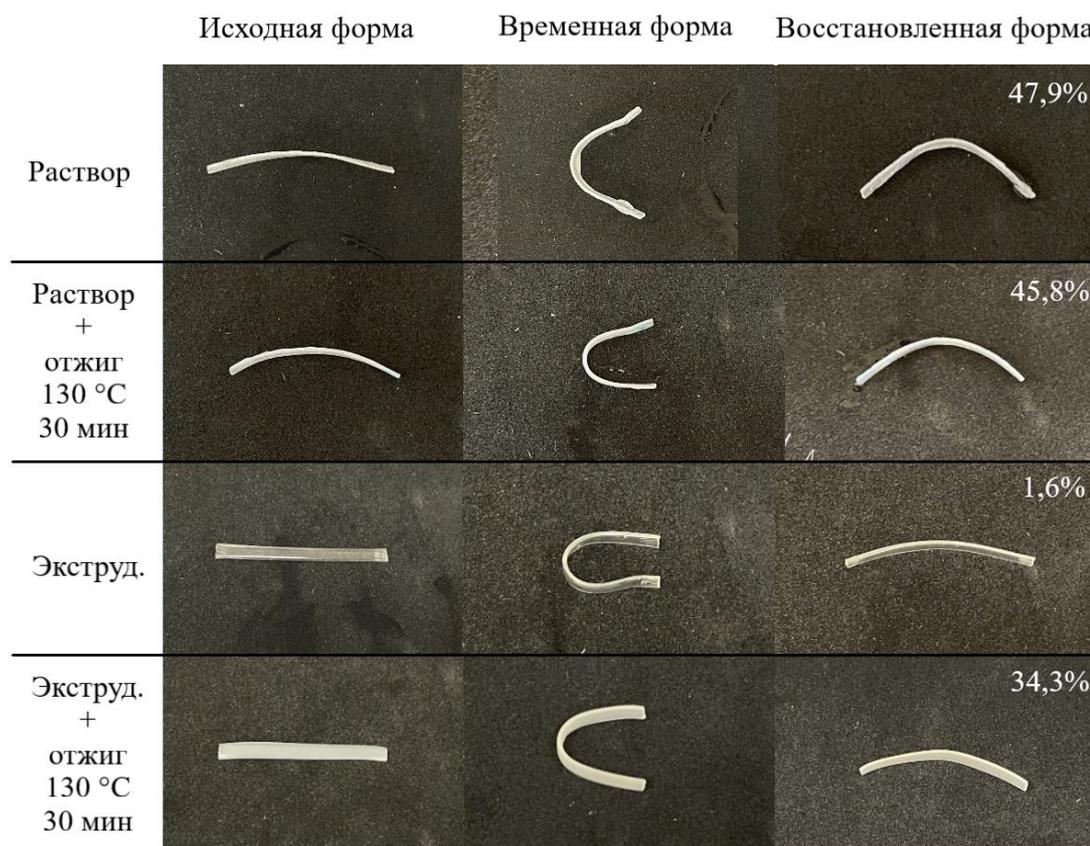


Рисунок 13 – Исследование ЭПФ ПЛА с помощью U-shape теста [49]

Аморфный образец был исследован методом динамического механического анализа. Для измерения деформации и реактивных напряжений, возникающих при активации эффекта памяти формы, необходимо придать образцам временную форму. Для этого образцы (пластинки 30,0 x 4,0 x 0,6 мм) были растянуты на 100 % при температуре выше

температуры стеклования. Для измерения реактивных напряжений образцы помещались в закрепленные захваты с датчиком. Далее образец нагревался до 70 °С со скоростью 2 °С/мин, при этом датчик фиксировал напряжения, возникающие в образце. Для определения деформации эксперимент проводился с таким же температурным режимом, но один из захватов не был закреплен. Пример кривой деформации и возвращающих напряжений при активации ЭПФ представлен на Рисунке 14 [49].

Исследование аморфного ПЛА методом ДМА показало, что кривая возвращающих напряжений сначала опускается в зону отрицательных напряжений, что может говорить о релаксации напряжений при небольших температурах и постепенном переходе полимера в вязкоупругое состояние. При температурах выше 50 °С кривая напряжений делает скачок до значений 1,2 МПа, что характеризует восстановление формы. При этом кривая деформации резко изменяет свои значения при 60 °С [49].

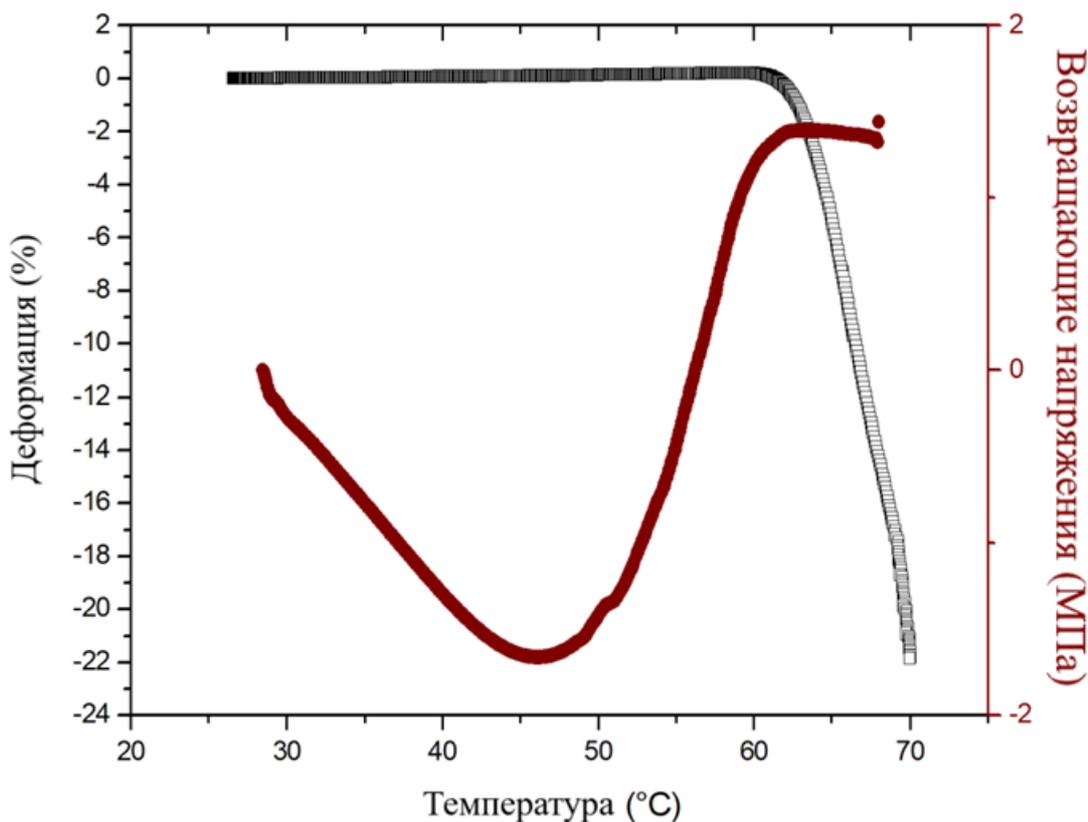


Рисунок 14 – Кривые деформации и возвращающих напряжений при активации ЭПФ для аморфного ПЛА [49]

Выявлено, что наиболее успешно эффект памяти формы реализуется в полимере с низким процентом кристаллической фазы. Оптимальным методом переработки ПЛА и формования каркасов является экструдирование без последующего отжига.

В серии исследований оценивалось возможная деградация ПЛА методом ИК-спектроскопии с помощью ИК-Фурье спектрометра Nicolet 380 (спектральный диапазон 4000-450 см^{-1} , разрешение 0,9 см^{-1} , точность по волновому числу 0,01 см^{-1}). Для проведения качественного анализа использовался метод нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Известно, что в высокоокисленных образцах увеличивается поглощение в диапазоне волновых чисел 1680-1800 см^{-1} , которое, характерно для химических связей карбонильных групп, таких как кетоны, сложные эфиры, альдегиды и кислоты.

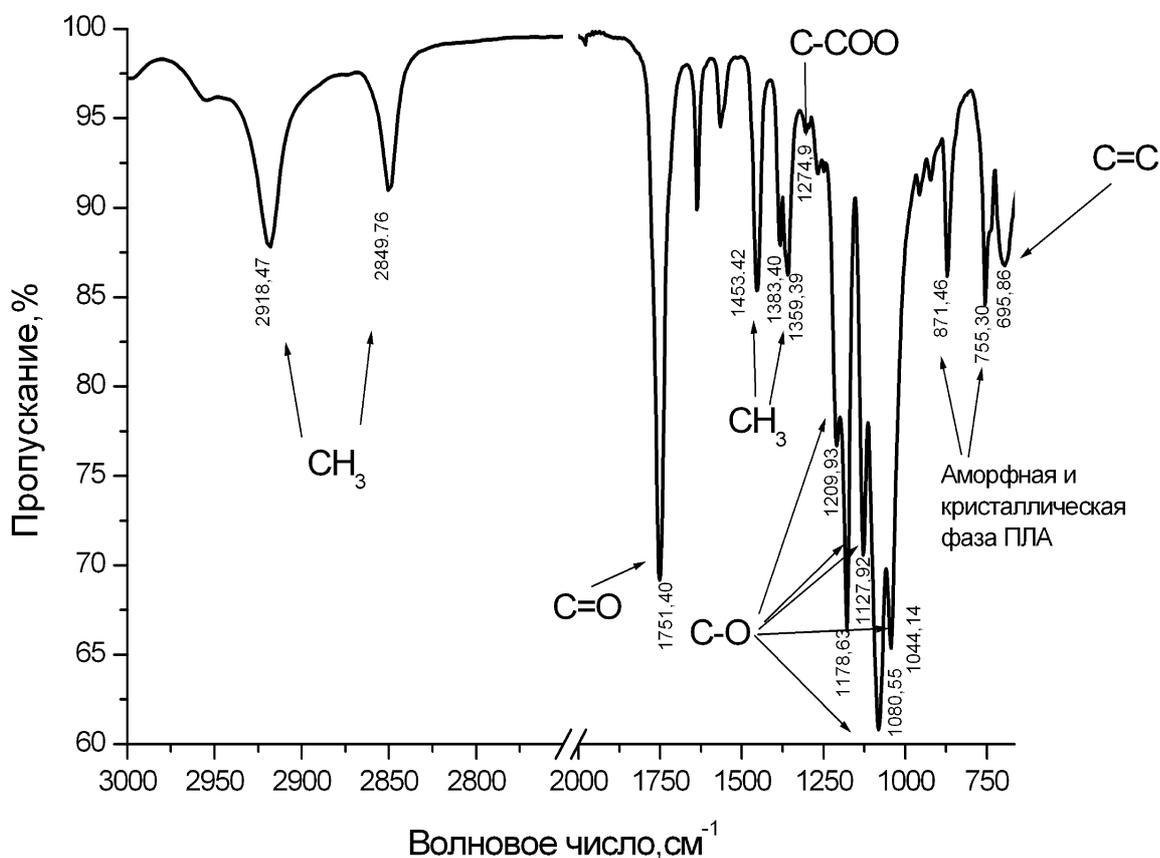


Рисунок 15 – Пример ИК-спектра ПЛА

На ИК-спектре Рисунка 15 видны линии, относящиеся к симметричным и асимметричным валентным колебаниям CH_3 в районе 2919 и 2850 см^{-1} , линия около 1750 см^{-1} , характерная для $\text{C}=\text{O}$, деформационные колебания CH_3 около 1450 и 1360 см^{-1} , симметричные и асимметричные колебания $\text{C}-\text{O}$ в диапазоне волновых чисел

1050-1210 см^{-1} , асимметричные колебания С-О-С около 1080 см^{-1} , что близко к результатам, полученным в [58-59]. Линии около 851 и 755 см^{-1} соответствуют аморфной и кристаллической фазе ПЛА [60]. Нагрев в ходе получения образцов не привел к термодеструкции материала экспериментальных образцов.

Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) были исследованы поверхности полукристаллического ($\chi > 40\%$) и аморфного ($\chi < 5\%$) образцов ПЛА (рисунок 16), которые демонстрируют значительные различия в морфологии поверхности. На поверхности кристаллического образца видны упорядоченные области и элементы надмолекулярной структуры – ламели, в то время как аморфный образец характеризуется равномерной поверхностью без структурных элементов. 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.

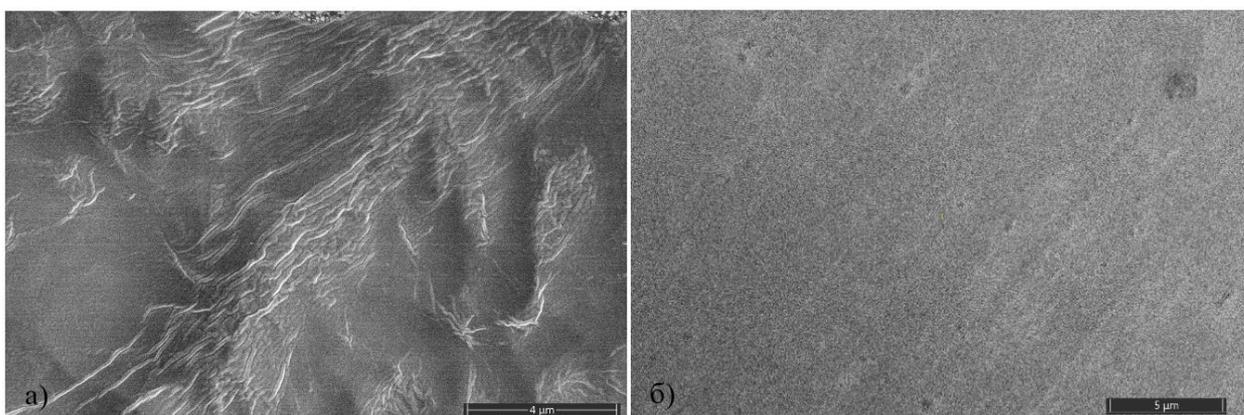


Рисунок 16 – Пример микрофотографий поверхности ПЛА образцов:
а) полукристаллического; б) аморфного [49]

Анализ термомеханического поведения полимерного материала с ЭПФ на примере ПЛА и композиционных материалов на его основе как полимера с ЭПФ T_g -типа был сосредоточен на нормальной рабочей температуре (около 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.

1.4 Анализ влияния введения дисперсного ГАП при механоактивационной обработке на микроструктуру композиционных материалов

Анализ наноразмерного гидроксиапатита (ГАП) в качестве биоактивного компонента материалов T_g - и T_m -типа и биомиметических каркасов на их основе проведен в ряде научных публикаций [41-42, 61-74] и отчетах о НИОКР [52, 75-76] автора. Наноразмерный ГАП представляет интерес в связи с составом и структурным сходством с природной костью, а также так как его свойства, такие как удельная поверхность и биоактивность, выше, чем у объемных материалов. Нанокompозитные системы с ГАП способны имитировать (но не повторять) природную морфологию костного апатита.

Важной задачей является обеспечение межфазного взаимодействия между матричным полимером (ПЛА или СВМПЭ) и биокерамическим наполнителем – ГАП. Модифицирование поверхности ГАП позволит увеличить прочность материала каркаса. Основным технологическим инструментом модифицирования поверхности в настоящей работе является механоактивация, методические приемы которой позволяют гомогенно вводить нанодисперсные неорганические частицы в полимеры и менять их физико-химические свойства. Факторы, оказывающие влияние на формирование поля напряжений и основные каналы, по которым происходит релаксация, инициируют процессы, которые обычно относят к механической активации. Использование метода механоактивации позволило не только эффективно смешивать полимер с наполнителем, но и бороться с агломерацией наночастиц в композиционных материалах. Введение ГАП производилось с применением активаторов планетарного типа.

ГАП обладает гидрофильной поверхностью по сравнению с матричным полимером, поэтому его добавление в ПЛА или СВМПЭ снижает гидрофобность полученного композиционного материала. Таким образом, изменяя степень наполнения композиционного материала, можно регулировать смачиваемость поверхности и получать различные степени гидрофильности.

1.4.1 Проведение структурных исследований наноразмерного гидроксиапатита

Проводилось исследование четырех видов порошков ГАП, использованных для создания костных имплантатов и имплантируемых конструкций с ЭПФ: ГАП 85-УД (производства НПО «Полистом») (далее – ГАП-1); ГАП 85-УД после механоактивационной обработки (далее – ГАП-2); наноразмерный ГАП (Sigma-Aldrich, Lot 72490) (далее – ГАП-3). Подробное описание приведено в отчетах о НИОКР [52].

С целью анализа возможных критичных условий, при которых может вестись обработка поверхности ГАП для увеличения адгезии к ПЛА или СВМПЭ за счет формирования шероховатой развитой поверхности, которая позволила бы более связываться с полимерной матрицей и не выкрашиваться в ходе эксплуатации в биомиметических каркасах и при активации циклов ЭПФ, была также проведена механоактивационная обработка ГАП, который состоит из частиц со средним размером менее 100 нм, согласно исследованиям СЭМ и ПЭМ.

Предварительная деформационная обработка ГАП-2 и выбранного в результате исследований СЭМ и ПЭМ типа ГАП велась в планетарной мельнице Fritsch Micro Mill Pulverisette 7 Premium (Fritsch GmbH, Германия), оборудованной барабанами емкостью 45 мл, в качестве мелющих тел использовали шары размером 10 мм. Заполнение барабанов мелющими телами составляло 45 об. %. Барабан-контейнер в виде цилиндра, заполненный обрабатываемым материалом и шарами, устанавливается вертикально. Двигатель приводит в движение водило, и закрепленные на нем обоймы увлекают в круговое движение барабаны, вокруг центра водила, а также вокруг своей оси. Скорость вращения водила составляла 700 об/мин. Перед запуском планетарной мельницы барабаны уравнивались с точностью ± 1 г. Режим обработки заключался в механоактивации в течение 4 минут и остановке для интенсивного воздушного охлаждения в течение 1 минуты. Общее время деформационной обработки составило 60 минут.

Исследование структуры ГАП методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), определение размера и формы частиц проводилось с помощью сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV (Япония) с ускоряющим напряжением 20 кВ. Все исследуемые порошки наносились на токопроводящий углеродный скотч для стекания заряда с керамических частиц.

На Рисунке 17 представлено сравнение микрофотографий ГАП-1 и ГАП-3 при одном увеличении ($\times 30000$). Анализ микрофотографий показывает, что частицы порошка ГАП-1 имеют средний размер около 500 нм (рисунок 17а), в то время как частицы порошка ГАП-3 сильно агломерированы (рисунок 17б). Однако видно, что индивидуальные частицы в агломератах имеют размер менее 100 нм. Форма частиц как в случае ГАП-1, так и в случае ГАП-3 неравноосная.

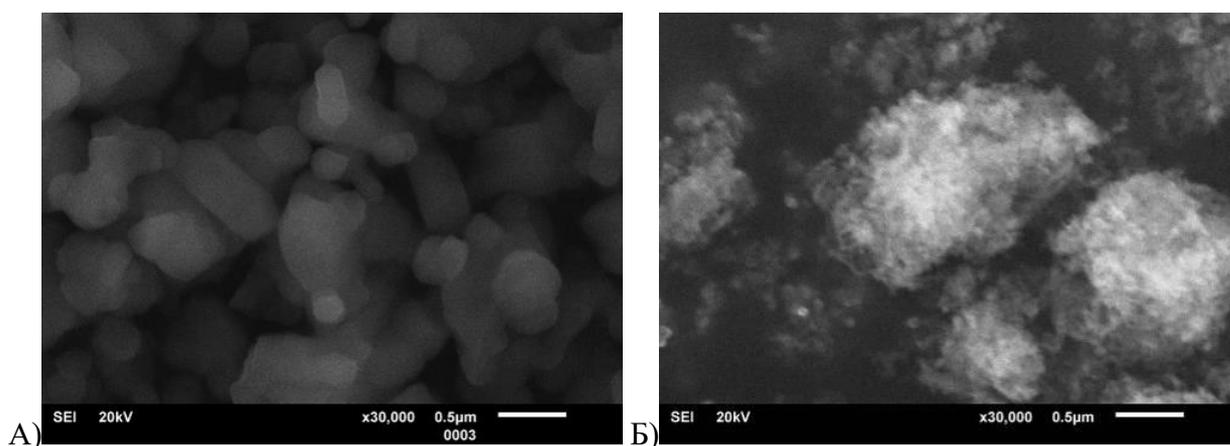


Рисунок 17 – Микрофотографии ГАП-1 (А) и ГАП-3 (Б) [52]

Подробный структурный анализ порошка ГАП-3, который имеет размер менее 100 нм по результатам исследований, проводился методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Исследования проводились с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM 1400 (разрешение по точкам 3.8 Å и по линиям 2 Å, максимальное ускоряющее напряжение 120 кВ и прямое увеличение до $\times 1,2$ млн.).

Типичная электронограмма ГАП-3 приведена на Рисунке 18а. Частицы ГАП-3 представляют собой поликристаллические наночастицы гидроксиапатита $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, это подтверждается результатами рентгенофазового анализа. Кристаллическая решетка частиц ГАП-3 гексагональная примитивная $\text{hP}46/3$ имеет пространственную группу $\text{P}6_3/\text{m}$ с параметрами решетки $a=9.432 \text{ \AA}$ и $c=6.881 \text{ \AA}$.

По электронограмме пробы ГАП-3 был определен набор (d_{hkl}) : (201), (102), (211), (212), (401), (320), (502), (601), (205), (324), (612), (621) и (703). На Рисунке 16б проведено сопоставление плоскостей решетки. Показано, что наночастицы представлены кристаллической фазой гидроксиапатита.

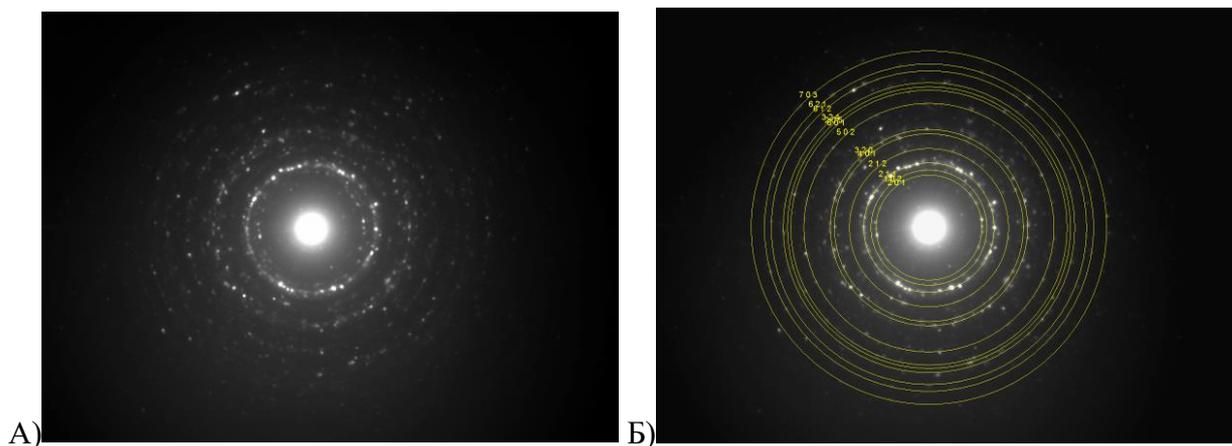


Рисунок 18 – Электронограмма наночастиц ГАП-3 исходная (А) и с проведенным сопоставлением плоскостей решетки (Б) [52]

На микрофотографии Рисунка 19 представлено изображение частиц пробы ГАП-3, снятое в светлом поле. Как видно из рисунка, частицы имеют вытянутую неравноосную форму. Средняя длина, определенная по ПЭМ, составляет 90 нм, а средний диаметр – 20 нм. Таким образом, результаты ПЭМ дополнительно подтверждают, что размеры частиц ГАП-3 менее 100 нм.

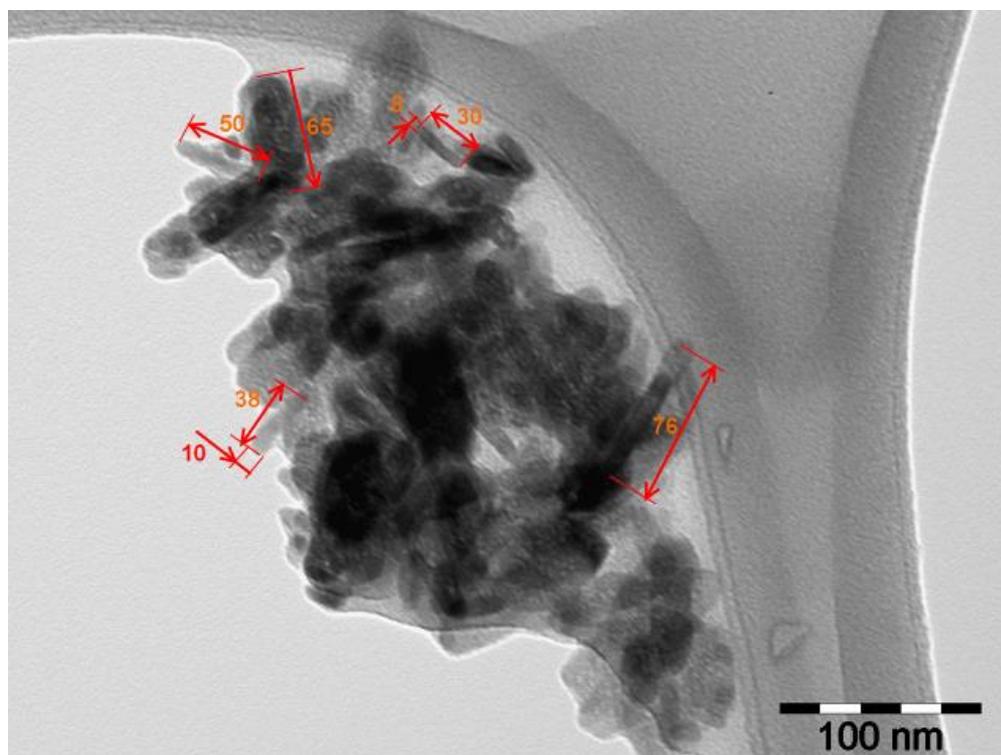


Рисунок 19 – Микрофотографии наночастиц пробы ГАП-3 в светлом поле. Указаны примеры размеров частиц (длина и диаметр) [52]

Наночастицы имеют пористую структуру, что видно из микрофотографии Рисунка 20. Размер пор менее 5 нм. То есть представленные поры относятся к типу микро- и мезопор согласно классификации, рекомендованной Международным союзом по чистой и прикладной химии (IUPAC): диаметр микропор менее 2 нм, а диаметр мезопор лежит в интервале 2–50 нм. В отчетах о НИОКР [52] приведена информация о повышенной удельной поверхности наночастиц по результатам исследования по методу Брюнера – Эммета - Теллера (БЭТ) при низкотемпературной адсорбции азота. Для проведения исследований удельной поверхности наночастиц ГАП использовался анализатор удельной поверхности и размера пор NOVA 1200e. Среднее значение удельной поверхности составило 61,2 м²/г. Такое значение говорит о развитой поверхности наночастиц и является подтверждением их малого размера. Средний диаметр наночастиц по результатам БЭТ наночастиц БЭТ составил 31 нм.

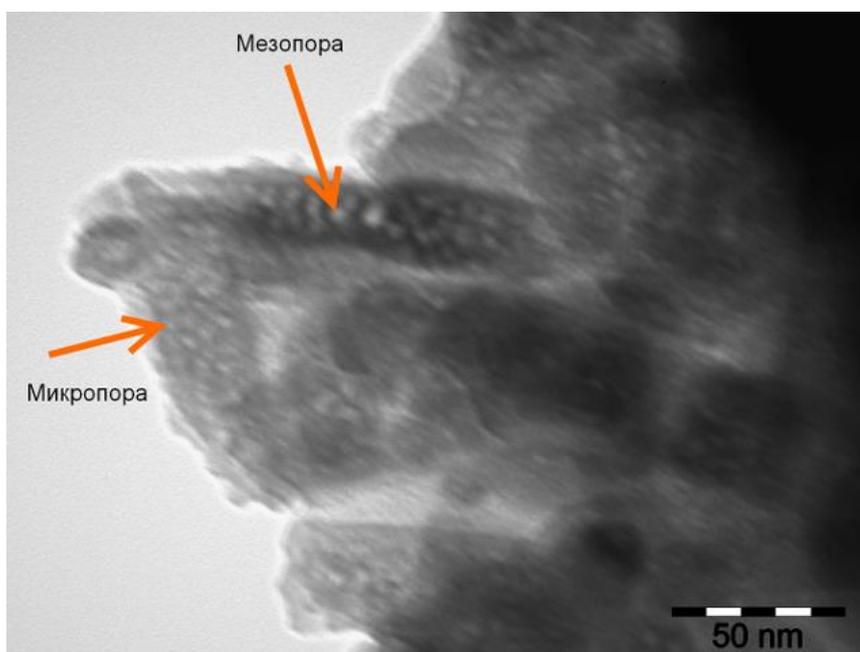


Рисунок 20 – Микрофотография наночастиц ГАП-3, демонстрирующая пористую структуру наночастиц. Пример микропоры и мезопоры указан стрелкой [52]

На микрофотографии рисунка 21 представлено светлопольное и темнопольное изображение частиц ГАП-3.

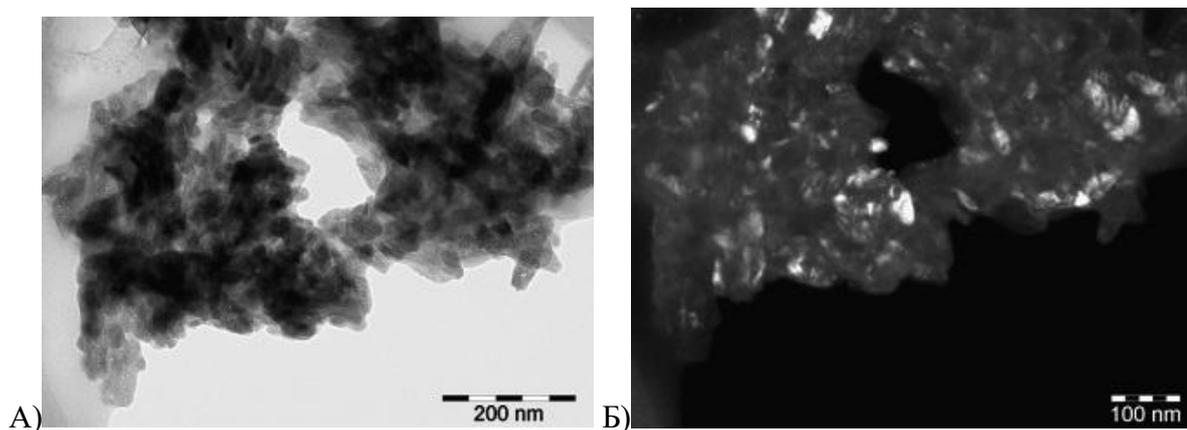


Рисунок 21 – Микрофотографии наночастиц ГАП-3 в светлом поле (А) и темном поле (Б) [52]

Рентгеноструктурный анализ проводился для наночастиц ГАП с наименьшим размер частиц (ГАП-3). Для рентгеноструктурного анализа ГАП до и после деформационного воздействия использовали многофункциональный рентгеновский дифрактометр Rigaku Ultima IV (CoK α -излучение, длина волны 1,5178 Å, графитовый монохроматор, 10-130 градусов, с шагом 0,05 градуса и экспозицией от 1 до 5 сек).

Был проведен качественный и количественный анализ ГАП. Согласно результатам рентгеноструктурных исследований, как исходный, так и механообработанный порошок ГАП, то есть подвергнутый деформационной обработке, имеет 100 % фазы гексагонального гидроксиапатита Ca₅(PO₄)₃(OH) (пространственная группа P63/m). На Рисунке 22 представлены примеры рентгеновских дифрактограмм ГАП до и после деформационного воздействия. Средний размер кристаллитов в случае исходного ГАП равен 39 нм, а в случае порошка после деформационной обработки равен 15 нм, что является следствием ударно-сдвиговых нагрузок в ходе механообработки. Об этом говорит также увеличение деформации кристаллитов, что подробнее описано в отчетах о НИОКР [52]. Таким образом, деформационная обработка не приводит к внесению примесей, а лишь ведет к измельчению кристаллитов в 2,5 раза.

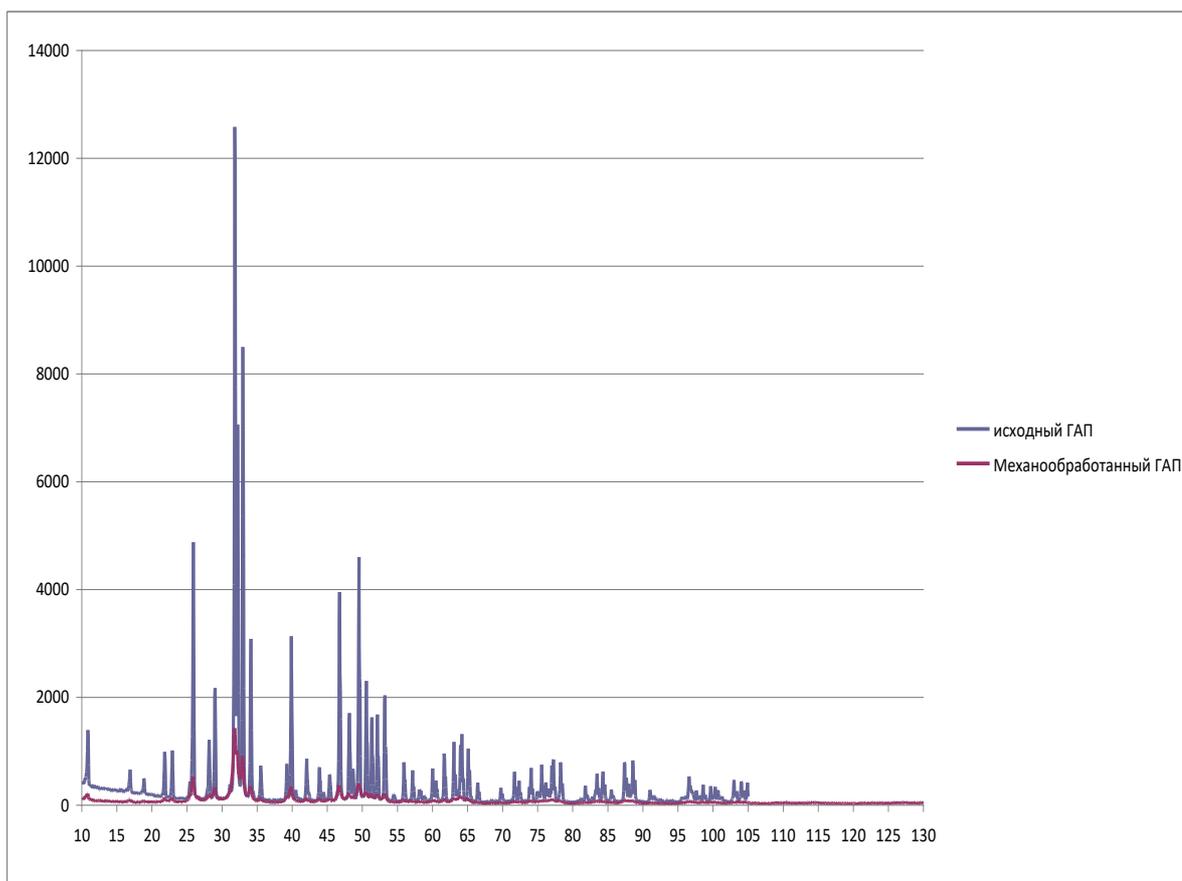


Рисунок 22 – Пример рентгеновской дифрактограммы ГАП до и после деформационного воздействия (механоактивации) [52]

Отсутствие значимого изменения химических связей после механоактивации ГАП было подтверждено и методом ИК-спектроскопии с помощью ИК-Фурье спектрометра Nicolet 380 (спектральный диапазон $4000\text{--}450\text{ см}^{-1}$, разрешение $0,9\text{ см}^{-1}$, точность по волновому числу $0,01\text{ см}^{-1}$). На ИК-спектре наночастиц ГАП присутствуют линии, соответствующие ГАП [77-80]. Наблюдаются основные колебания группы PO_4^{3-} , которые соответствуют линиям 1094 см^{-1} , 1031 см^{-1} , 961 см^{-1} и отвечают симметричным, асимметричным и валентным колебаниям Р-О [81]. Линия 3570 см^{-1} характеризует растягивающие и изгибающие деформационные колебания гидроксильной группы в кристаллической структуре ГАП.

1.4.2 Анализ микроструктуры композиционных материалов на основе ПЛА

Разработана методика введения наночастиц ГАП в ПЛА и СВМПЭ путем механоактивационной обработки в шаровой планетарной мельнице, что отражено в Отчетах о НИОКР [52, 76, 82]. Метод механоактивационной обработки состоит в

высокоэнергетическом деформационном воздействии на материал в форме гранул/порошка, которое приводит к чередованию процессов разрушения отдельных гранул и смешения, на фоне изменения их структуры и свойств. Общий принцип работы механоактиватора планетарного типа, используемого в данной работе, представлен на Рисунке 23.

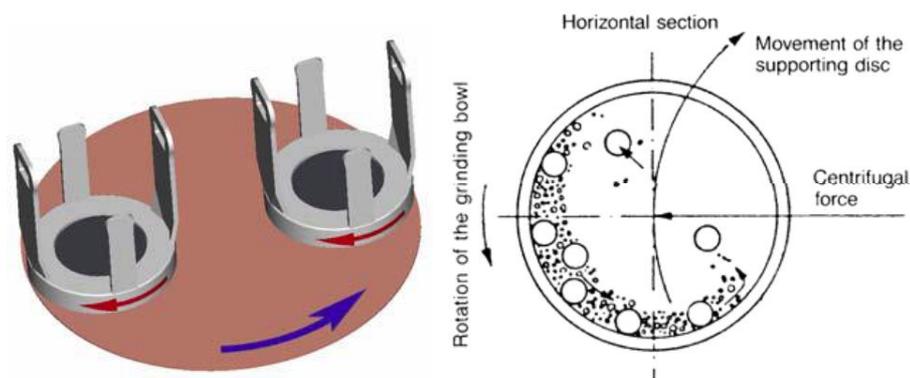


Рисунок 23 – Принцип работы планетарного механоактиватора

Характер воздействия на вещество при его обработке в механоактивационных аппаратах можно описывать двумя параметрами – энергонапряженностью и температурой [83]. Температуры, измеряемые в процессе механической обработки можно разделить на локальные и фоновые (общие) [84]. Общая температура механической обработки представляет собой среднюю температуру барабана, мелющих тел и обрабатываемого материала. Существенно отличающиеся от общей температуры, локальные импульсы температур возникают в месте контакта мелющих тел между собой и стенками барабана и имеют малую продолжительность (время соударения порядка 10^{-3} с). Основными источниками общей и локальной температуры являются кинетическая энергия мелющих тел и возможные экзотермические реакции в процессе обработки. При этом общая температура обработки не является постоянной и возрастает в процессе механической обработки. Температура механоактивационной обработки оказывает значительное влияние на конечные продукты обработки. Так, высокая температура может привести к термодеструкции ПЛА и СВМПЭ.

Прямое экспериментальное определение температуры и объема высокотемпературной зоны крайне затруднительно, поэтому для их оценки используют различные теоретические модели или оценивают структурные превращения в обрабатываемом материале [85-87]. Так, в работе [88] температура, достигаемая при обработке, определялась исходя из температур фазовых превращений, наблюдаемых в

результате механоактивации, а в работе [89] был реализован калориметрический способ определения общей температуры механолегирования, заключающийся в измерении температур входящей и выходящей охлаждающей жидкости (воды), омывающей реакторы планетарного механоактиватора. Существенным минусом данного метода является небольшая разница в температуре охлаждающей жидкости до и после механоактиватора (до десятых градуса), что значительно затрудняет точное определение теплосодержания реактора, а, соответственно, и расчет теплосодержания шаров. В случае же планетарного механоактиватора Fritsch Pulverisette 5, который имеет не водное, а воздушное охлаждения, указанный выше метод оценки температур не является подходящим.

Один из наиболее распространенных методов состоит в измерении температуры внешней поверхности барабана с помощью термопары или беспроводного датчика. Основным недостатком данного метода состоит в том, что температура внешней стенки барабана существенно отличается от температуры мелющих тел и обрабатываемого материала. Современные мельницы имеют довольно высокую интенсивность, подводимая мощность достигает 1 Вт на 1 см³ объема барабана и более. Если поток тепла из барабана приводит к существенным градиентам температуры в компактной металлической стенке барабана, разница температур между стенкой и мелющими телами, которые лишь периодически имеют контакты со стенкой, а также между стенкой и обрабатываемым ГАП и ПЛА или СВМПЭ существенно больше.

В работе [90] было показано, что температура пустых и заполненных мелющими телами контейнеров механоактиватора SPEX 8000 составляет, соответственно, 40 и 50 °С. Таким образом, вычисление температуры механической обработки по температуре внешней стенки барабана является сложной расчетной задачей, при этом точность расчетов может снижаться в связи с термическим воздействием на барабан конструкции механоактиватора. Тем не менее, контроль температуры внутри механореактора (барабана) можно вести с помощью радиодатчиков, как было показано ранее в работах [91-93]. Внешний вид радиодатчика с вместе с тестовым барабаном продемонстрирован на Рисунке 24а.

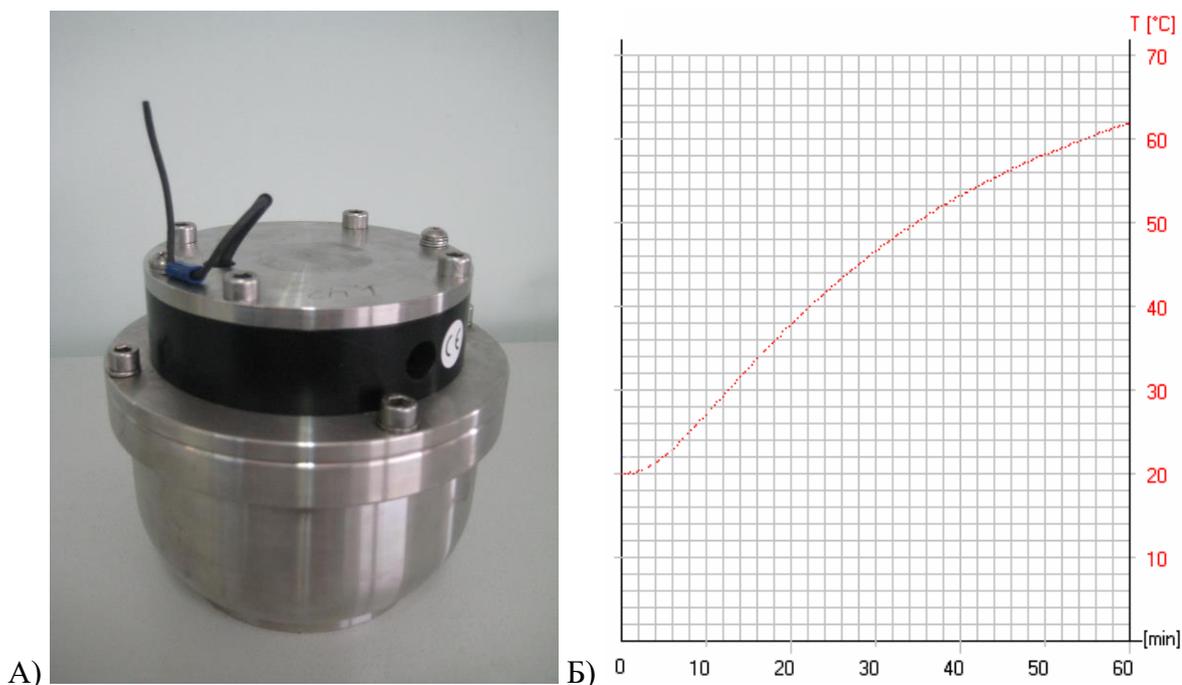


Рисунок 24 – Внешний вид радиодатчика с барабаном (А) и изменение температуры внутри барабана в ходе механоактивационной обработки со временем (Б)

Согласно полученным результатам, температура внутри барабана в ходе механоактивационной обработки в течение 1 часа не превышает 70 °С. Изменение температуры внутри барабана в ходе механоактивационной обработки со временем продемонстрировано на Рисунке 23б. Наблюдается равномерное увеличение температуры от комнатной до 62 °С после 1 часа механоактивационной обработки. Рост температуры связан со слабым теплоотводом.

В связи с этим, можно сделать вывод, что на протяжении всего времени обработки ПЛА не должен претерпевать фазовых превращений. Однако, данный метод регистрации температуры не учитывает локальный разогрев в ходе соударения шаров. Следовательно, в ходе механообработки возможен переход части материала в высокоэластичное состояние из-за нагрева выше температуры стеклования. Из-за этого не наблюдается существенного изменения размера частиц ПЛА.

Анализ микроструктуры проводился методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) при ускоряющем напряжении 5-20 кВ. Для стекания заряда с непроводящих образцов поверхность образцов покрывалась слоем платины (10-20 нм) на установке магнетронного напыления.

В ходе механоактивационной обработки наблюдалось вбивание наночастиц ГАП в поверхность ПЛА, как это видно на Рисунке 25. Подробное исследование с помощью СЭМ представлено в Отчете о НИОКР [52].

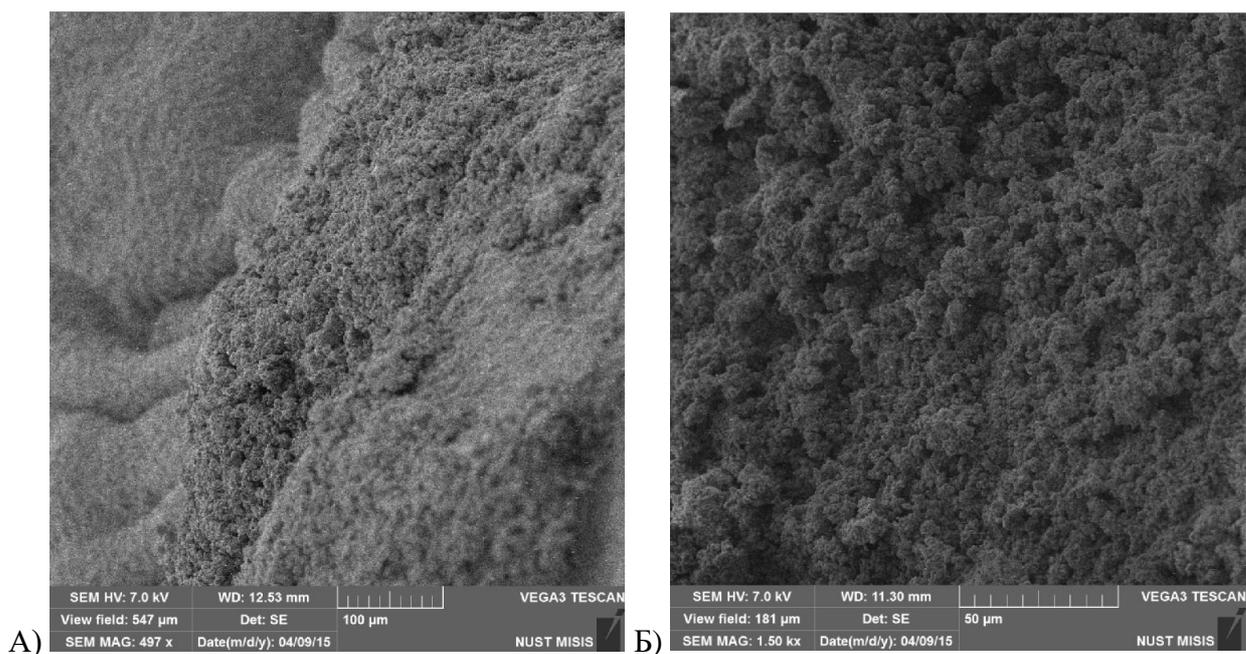


Рисунок 25 – Пример микрофотографий поверхности частиц ПЛА после механоактивационной обработки с 15 % масс. ГАП: при увеличении $\times 500$ (А) и $\times 1\ 500$ (Б) [52]

Заметны частично ориентированные области материала после механоактивационной обработки (Рисунок 26), что может быть связано с воздействием ударно-сдвиговых нагрузок.

Наблюдалось равномерное распределение наночастиц ГАП по поверхности ПЛА после 1 часа механообработки, однако некоторое количество агрегатов также образовывалось (Рисунок 27), что может быть связано с высоким содержанием ГАП в обрабатываемой смеси: от 5 до 30 % масс.

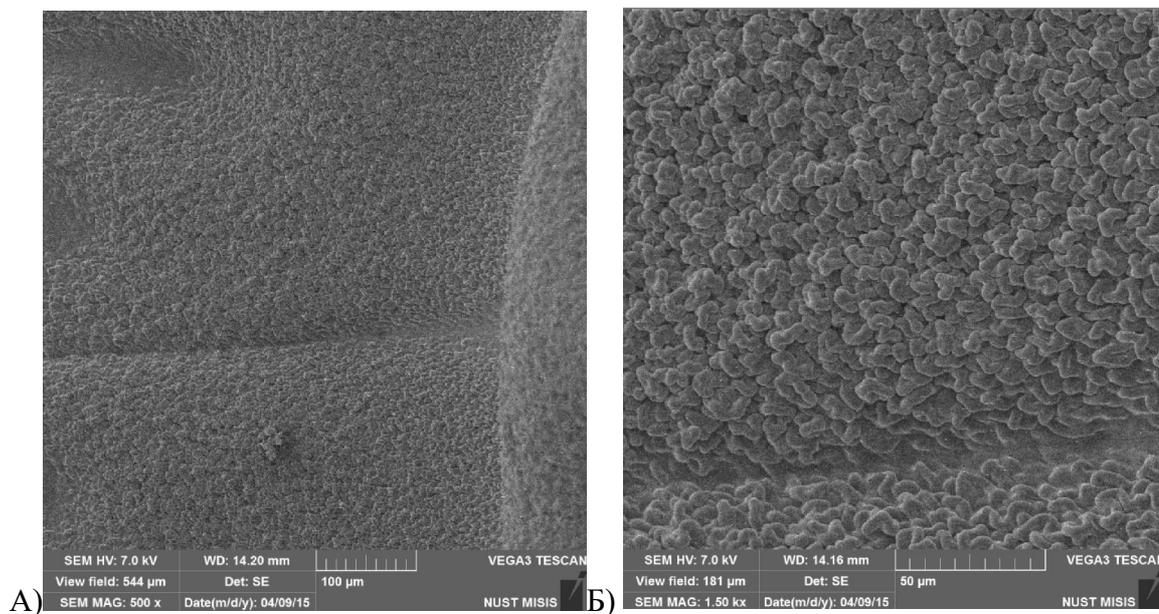


Рисунок 26 – Пример микрофотографий ориентированных областей на поверхности частиц ПЛА после механоактивационной обработки с 15 % масс. ГАП: при увеличении $\times 500$ (А) и $\times 1\ 500$ (Б) [52]

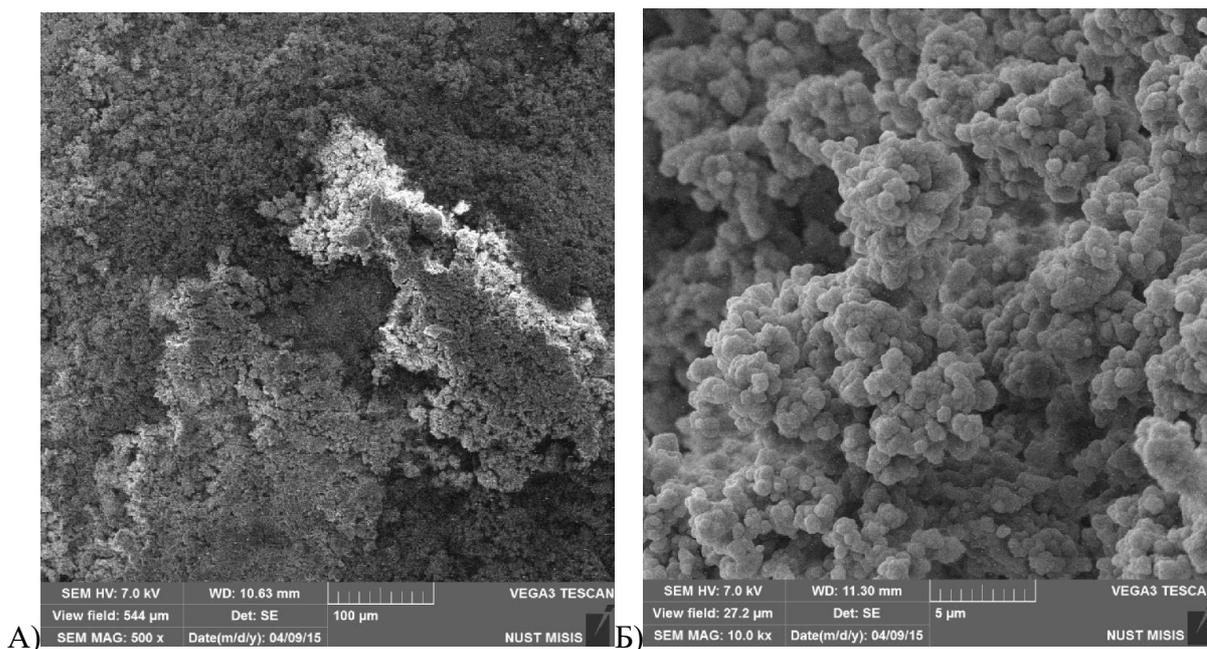


Рисунок 27 – Пример микрофотографий поверхности ПЛА с агрегатами частиц ГАП при увеличении $\times 500$ (А) и $\times 10\ 000$ (Б) [52]

При больших увеличениях видны особенности микроструктуры ПЛА/ГАП смесей (Рисунок 28). Наблюдаются структуры полимера размером до 10 мкм.

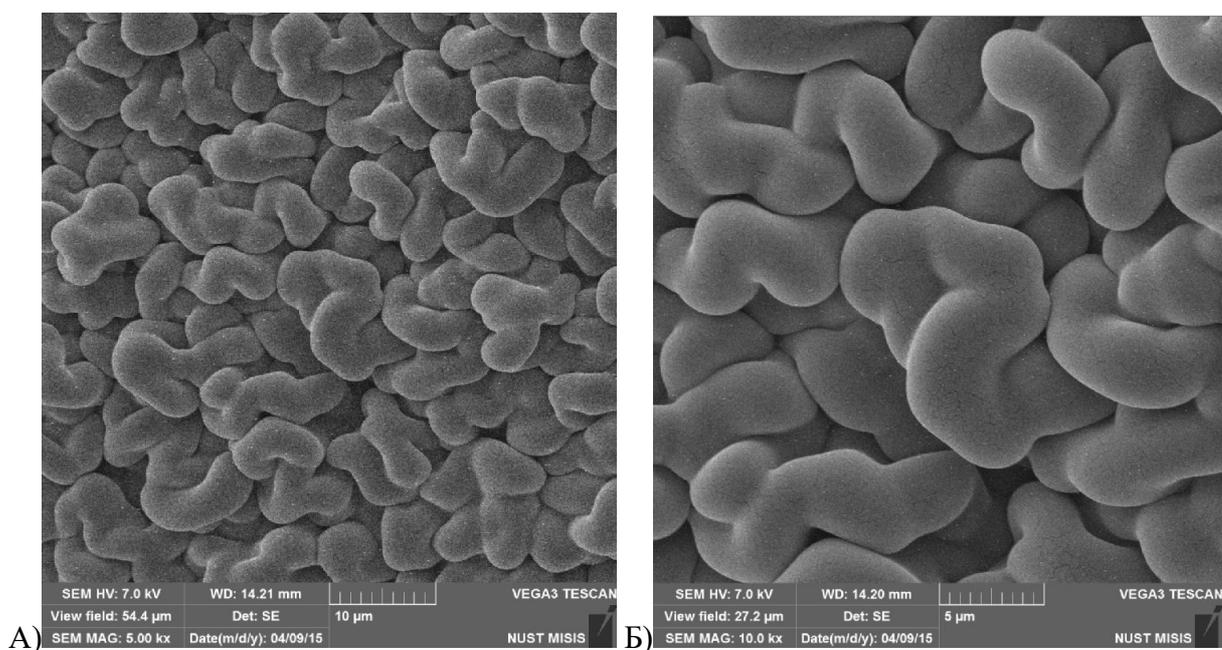


Рисунок 28 – Пример микрофотографий ПЛА после механоактивационной обработки с 15 % масс. ГАП: при увеличении $\times 5\,000$ (А) и $\times 10\,000$ (Б) [52]

С целью определения основных теплофизических характеристик материала матрицы – полилактида, были проведены исследования методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Измерения теплофизических характеристик проводились согласно методикам ASTM D 3417-83, D 3418-82 на приборе NETSCH DSC 204 F1 в алюминиевых тиглях в токе инертного газа – аргона. Масса навески 15-40 мг. Температурный режим: нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 220 °С в течение 5 минут, охлаждение до 35 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 35 °С в течение 5 минут, затем снова нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин.

На Рисунке 29 представлены кривые ДСК, характеризующие 1-ый нагрев, охлаждение и 2-й нагрев.

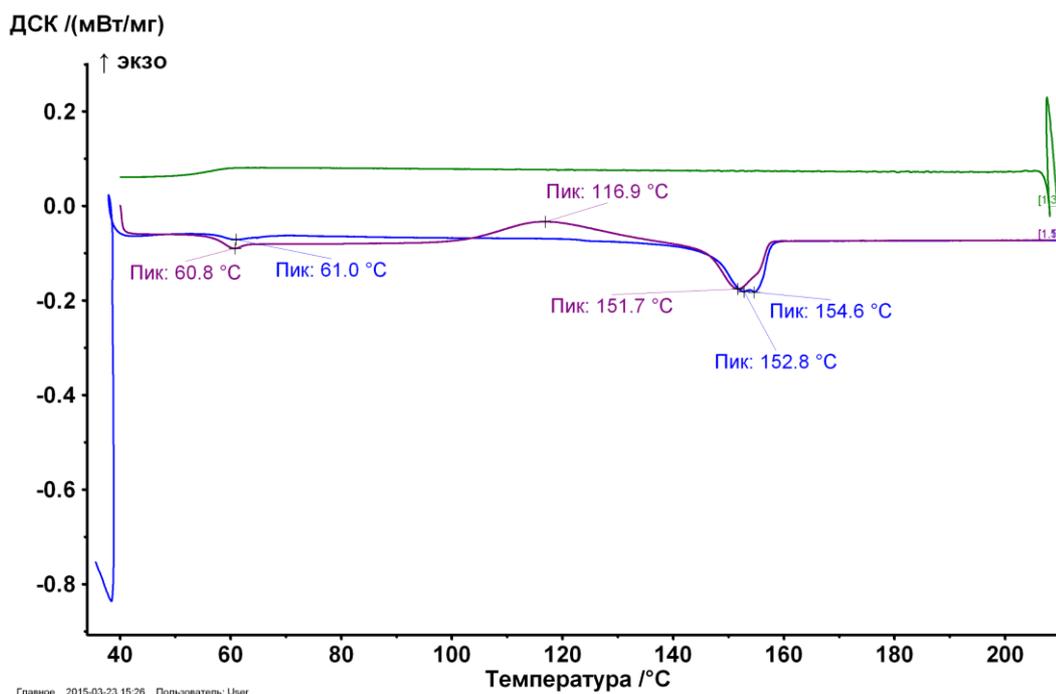


Рисунок 29 – Пример ДСК кривых исходного ПЛА (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) [52]

В ходе 1-го нагрева фазовый переход при 61,0 °С соответствует процессу стеклования, когда полимер переходит при нагреве из стеклообразного в высокоэластичное состояние [94]. Далее при нагреве наблюдаются два эндотермических пика – 152,8 и 154,6 °С, соответствующие плавлению. Двойной пик обусловлен поэтапным плавлением ламелей разной толщины, как показано в отчете о НИОКР [52]. Также это явление может быть связано с другими причинами [95]: (а) образование неупорядоченной α -фазы ПЛА, (б) наличие более чем одной кристаллической структуры и (в) наличие различных морфологий ламелей, сформированных до нагрева в ходе сканирования. То же наблюдалось в [96]. Можно сделать вывод, что в исходном состоянии ПЛА представляет собой аморфно-кристаллический полимер.

В ходе охлаждения фазовых переходов не обнаружено. Следовательно, при охлаждении после плавления полимер находится в аморфном состоянии. Таким образом, можно сделать вывод, что после процесса экструдирования материал будет также находиться в аморфном состоянии. Причем, наблюдаемая аморфизация не связана со скоростью охлаждения, так как скорость охлаждения в ходе ДСК исследований была низкой – 2 К/мин.

В ходе 2-го нагрева температура стеклования $T_g = 60,8$ °С. Эндотермический пик после стеклования может быть связан с физическим старением ПЛА [97] в ходе нагрева до 220 °С. Физическое старение зависит не только от времени старения, но также и от других

параметров, таких как температура, начальная степень кристалличности, термической истории, молекулярной массы, состава [98-100]. При дальнейшем нагреве наблюдается эндотермический переход с пиком $T = 116,9\text{ }^{\circ}\text{C}$, который связан с прохождением холодной кристаллизация. Холодная кристаллизация обусловлена упорядочением молекулярных цепей ПЛА в кристаллические ламели из-за увеличения подвижности при нагреве. Данный фазовый переход присутствует при втором нагреве, так как полимер после 1-ого нагрева находится в аморфном состоянии. Далее при нагреве наблюдаются два эндотермических пика $151,7$ и $155,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, соответствующие плавлению образовавшейся кристаллической фазы. Двойной пик менее выражен, чем в случае первого нагрева, что было продемонстрировано и описано в отчете о НИОКР [52].

Подготовка материалов для исследования параметров ЭПФ проводилась, как указывалось выше, путем экструдирования, литья и термопрессования. Однако для осуществления 3Д-печати методом FDM необходимо получить нить (филамент) диаметром $1,7-1,75$ мм. Для этого было проведено экструдирование нити на основе ПЛА. Как видно из Рисунка 30а, экструдирование ПЛА приводит к получению равномерной внутренней структуры без видимых дефектов. Диаметр нити равномерный по ее длине и составляет $1,7 \pm 0,2$ мм. Структура нити является однородной, что доказывает изучение скола, сделанного при выдержке материала в жидком азоте ($T=77\text{ K}$). На микрофотографиях Рисунка 30б представлено изображение поверхности скола нити ПЛА.

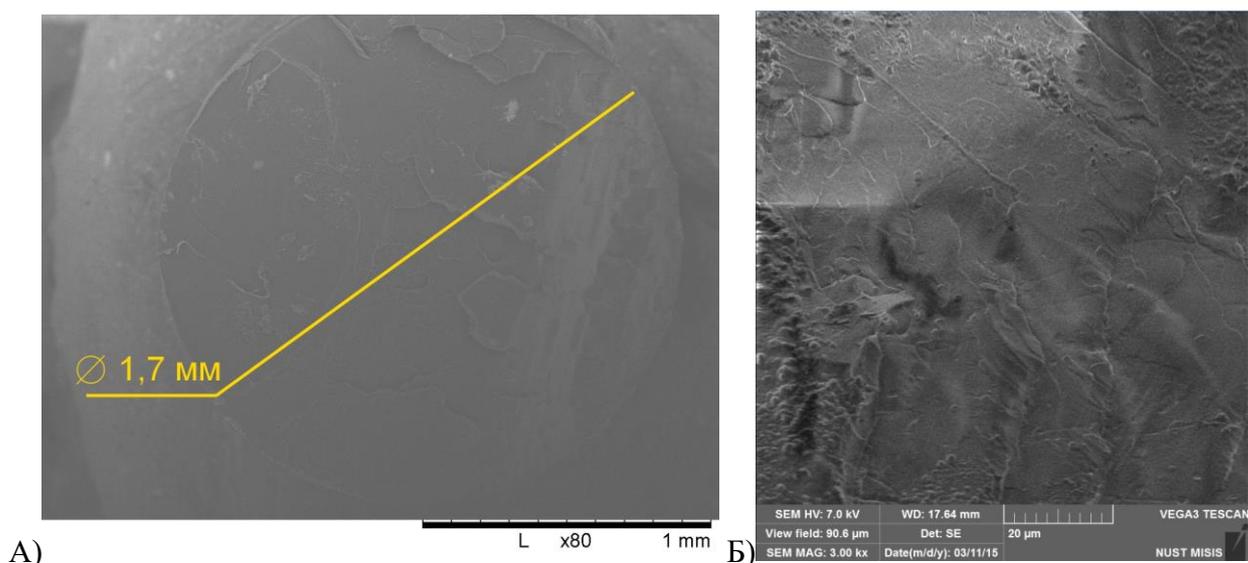


Рисунок 30 – Микрофотография поверхности скола ПЛА (А) и при увеличении $\times 3000$ (Б)

[52]

Исследования экструдированных материалов на основе ПЛА проводили методом РФА с помощью многофункционального рентгеновского дифрактометра Rigaku Ultima IV (CoK α -излучение, длина волны 1,5178 Å, графитовый монохроматор, 10-130 градусов, с шагом 0,05 градуса и экспозицией от 1 до 5 сек). Показано, что ПЛА представлен преимущественно аморфной фазой. Пик около 19.5°, вероятно, относится к кристаллической фазе ПЛА [101]. Но при этом, аморфное гало значительно более ярко выражено. На дифрактограмме ПЛА/ГАП обнаруживаются пики кристаллического ГАП, который имеет 100 % фазы гексагонального гидроксиапатита Ca₅(PO₄)₃(OH) (пространственная группа R63/m).

1.4.3 Анализ микроструктуры композиционных материалов на основе СВМПЭ

Подробный всесторонний анализ системы СВМПЭ/ГАП приведен в статье [70].

Показано, что введение ГАП в СВМПЭ приводит к улучшению механических свойств, приводит к изменению микротвердости и шероховатости поверхности и улучшает адгезию клеток [70, 102]. Наиболее распространенным методом введения ГАП в матрицу СВМПЭ является добавление растворителя для повышения равномерности распределения наполнителя и уменьшения количества дефектов сплавления. Так, в [103-105] парафиновое масло использовалось для преодоления высокой вязкости расплавленного СВМПЭ перед окончательным горячим прессованием. Использование парафина привело к более однородному распределению ГАП и повышению механических свойств композитов СВМПЭ/ГАП. Однако основным ограничивающим фактором такой технологии является использование токсичного ацетона или декалина для удаления парафинового масла. Технологические приемы введения наполнителя в СВМПЭ с помощью планетарных мельниц были также существенно развиты коллективом под руководством проф.С.В.Панина (ИФПМ СО РАН) [276-277].

Ранее научным коллективом ЦКМ МИСИС предложено твердофазное смешение при механоактивации СВМПЭ и ГАП [62].

Наноразмерный ГАП, описанный выше, вводился в СВМПЭ методом механоактивационной обработки в шаровой планетарной мельнице Fritsch Pulverisette 5. Содержание ГАП варьировалось от 5 до 40 % масс. Комплекс исследований проводился аналогично ранее описанным исследованиям для ПЛА.

На Рисунке 31 показан пример микрофотографии распределения ГАП в матрице СВМПЭ.

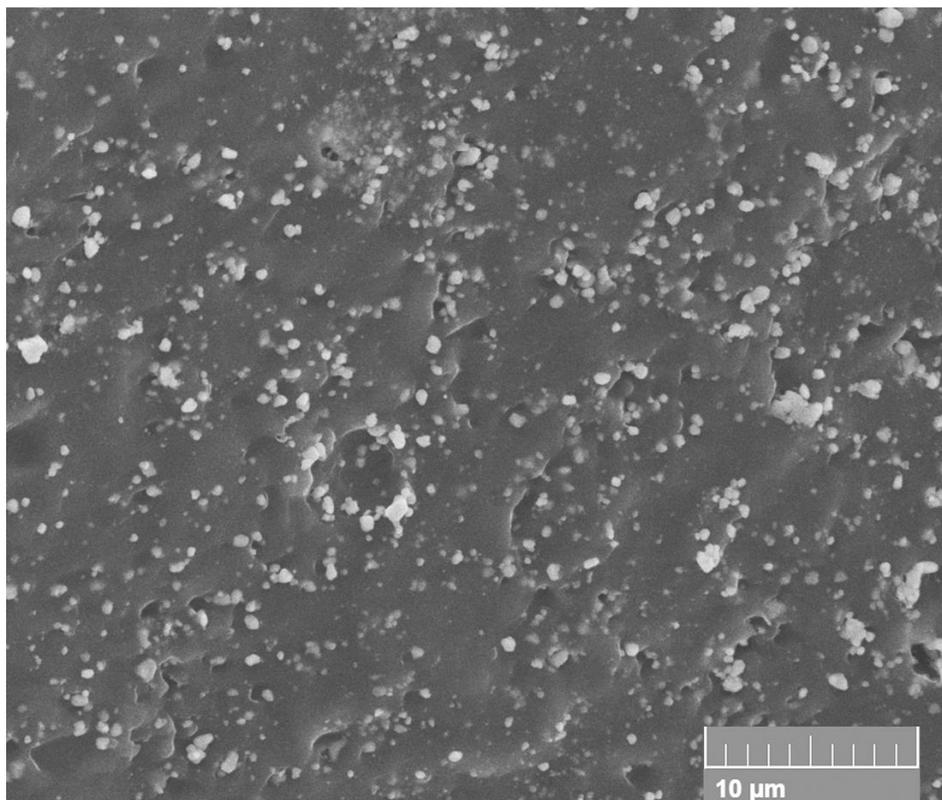


Рисунок 31 – Пример микрофотографии поверхности скола композиционного материала СВМПЭ / 40% ГАП

Анализ высокопористых структур на основе описанного композиционного материала Т_м-типа (СВМПЭ/ГАП) представлен в Главе 4. Наличие ГАП и его равномерное распределение по поверхности СВМПЭ при должной адгезии к полимерной матрице привели к повышению биоактивности и структурной стабильности без заметного выхода наночастиц при пробоподготовке и установке в краниальные дефекты в ходе экспериментов *in vivo*, как показано в Главе 5. Повышенная биоактивность обеспечивается повышенной гидрофильностью материала, а также возможностью адсорбции белков за счет их связывания с ГАП, введенным в СВМПЭ.

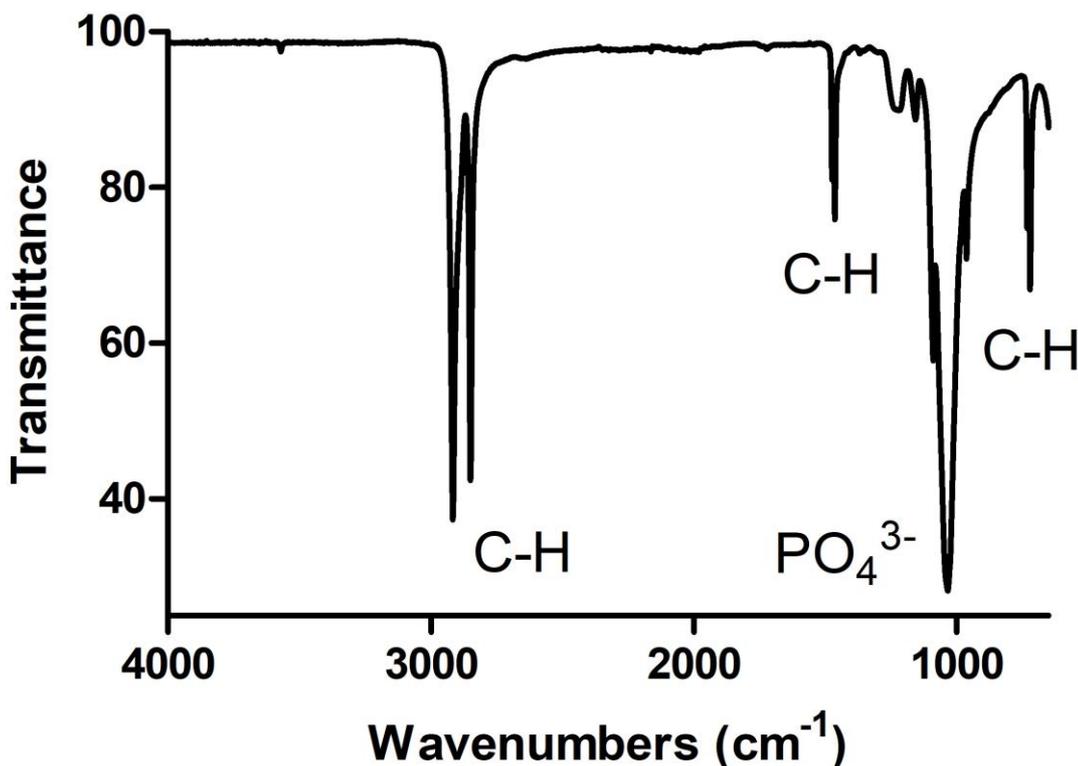


Рисунок 32 – Пример ИК-спектра композиционного материала СВМПЭ / 40% ГАП

Было проведено исследование, подробно представленное в Отчете о НИОКР [82], влияния механоактивационной обработки на химические связи в СВМПЭ композиционных материалах. Как ранее было показано автором, механоактивационная обработка может приводить к разрыву связей и окислительной деградации СВМПЭ, но и также к улучшению параметров самодиффузии макромолекул СВМПЭ при термопрессовании [106]. Исследование полученных материалов производилось с использованием ИК-Фурье-спектроскопии на ИК-спектрометре Thermo Scientific Nicolet 380 методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Было показано, что в результате высокоэнергетической механоактивационной обработки, термопрессования и стерилизации не происходит изменения в связях обрабатываемых материалов (Рисунок 32).

В частности, ИК-Фурье-анализ показал основные дублеты, соответствующие связи СН в СВМПЭ, в области 2850-2900 см⁻¹, 1470-1480 см⁻¹, 719-730 см⁻¹. Появление пиков около 1050 см⁻¹ связано с асимметричными колебаниями PO₄³⁻ в ГАП.

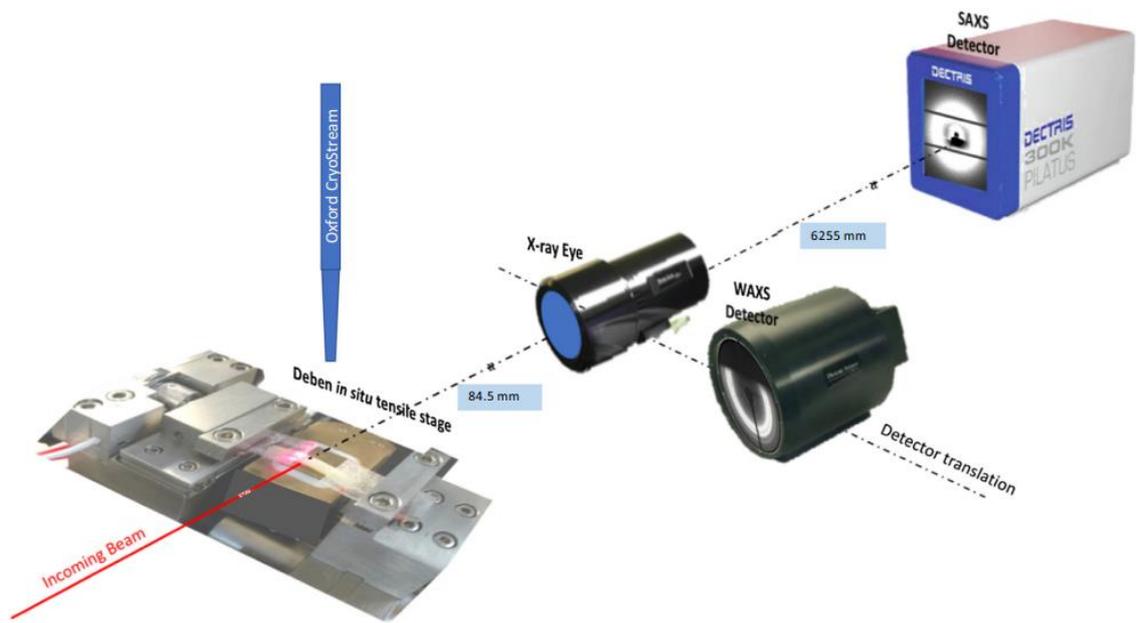
1.5 Термомеханическое поведение композиционных материалов с ЭПФ T_g -типа

Среди различных экспериментальных методов исследования термомеханических свойств полимерных материалов на макроскопическом уровне в настоящее время хорошо зарекомендовали себя методы синхротронного рентгеновского излучения для оценки *in situ* изменения структуры полимерных материалов, включая ПЛА [107-110].

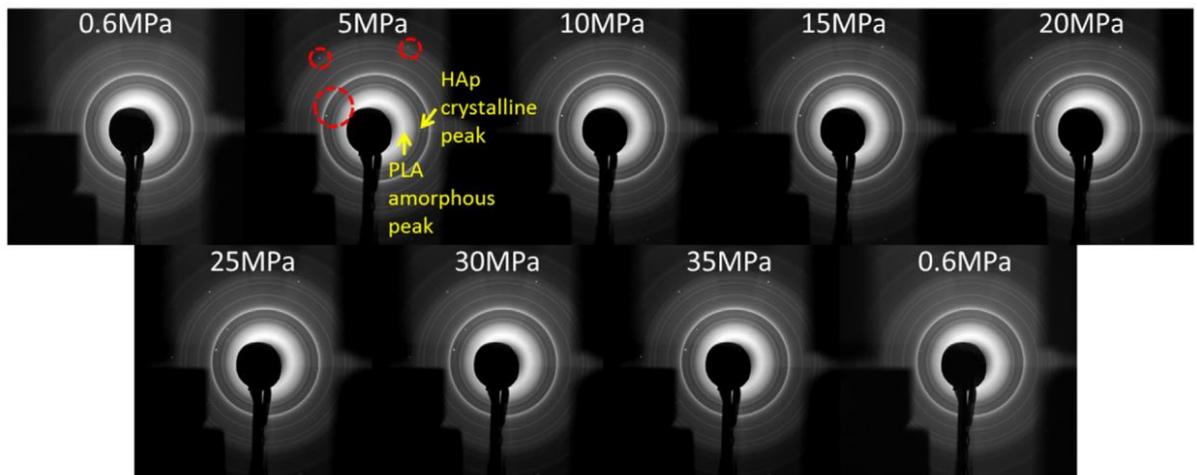
Однако большая часть опубликованных работ направлена на характеристику материалов из чистого ПЛА с использованием методов синхротронного рентгеновского излучения [107,108] и не затрагивает исследование термомеханического поведения композиционных материалов на основе ПЛА для описания взаимодействия между полимерной матрицей и биоактивными наполнителями, а также влияния на эффект памяти формы.

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), и подробно описан в статье [69].

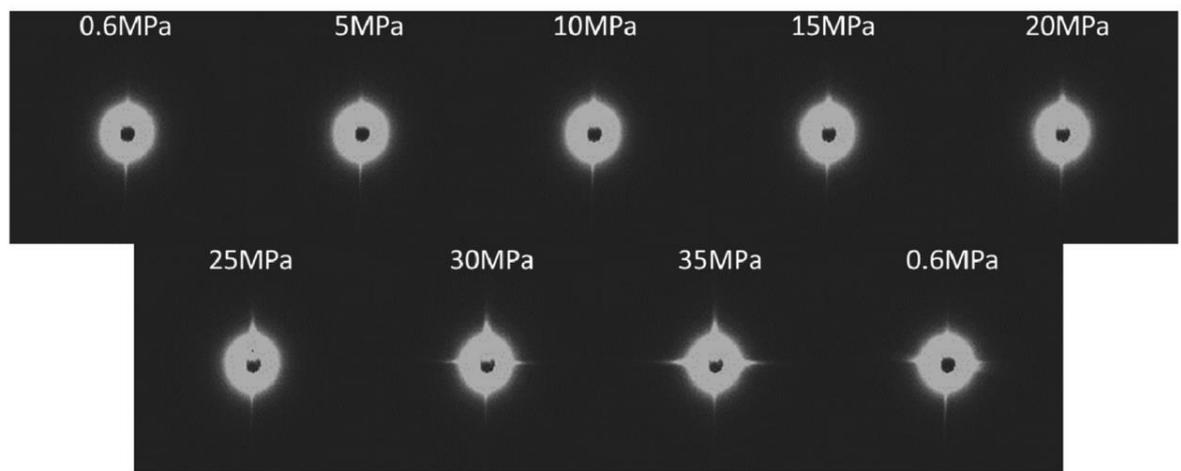
Эксперимент по синхротронному рентгеновскому рассеянию *in situ* проводился Тан Суи и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского (Университет Оксфорда) на B16 Diamond Light Source (DLS, Великобритания). Использовался монохроматический пучок с энергией 18 кэВ и размером пятна 150×150 мкм. Для механических испытаний образцов использовалась установка для растяжения Deben (Microtest, Deben Ltd, Стаффолк, Великобритания) с калиброванным датчиком нагрузки на 200 Н. Cryostream Plus (OxfordCryosystems, Великобритания) применялся для достижения необходимой температуры среды для каждого образца. Комбинация Deben и Cryostream Plus позволяет анализировать термомеханические характеристики и эффект памяти формы. Детектор «X-ray Eye» (sCMOS-камера, Photonic Science Ltd. UK) первоначально использовался для определения области для анализа в каждом образце. Детектор ШУРР (Image Star 9000, Photonic Science Ltd., Великобритания) был расположен на расстоянии 84,5 мм от образца. Детектор МУРР (Pilatus 300K, Dectris, Баден, Швейцария) был расположен на расстоянии 6255 мм от образца [111], как показано на Рисунке 33а.



A)

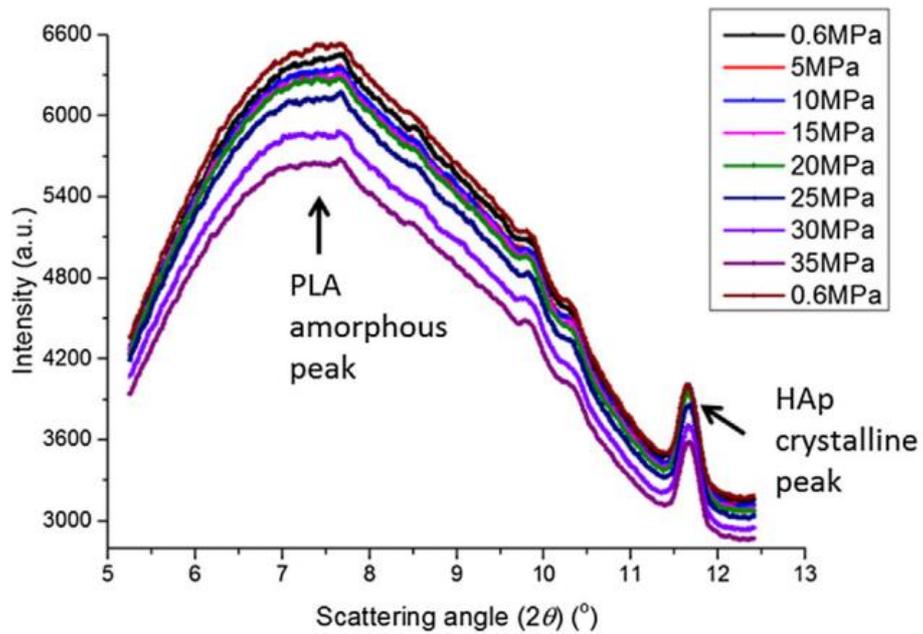


B)



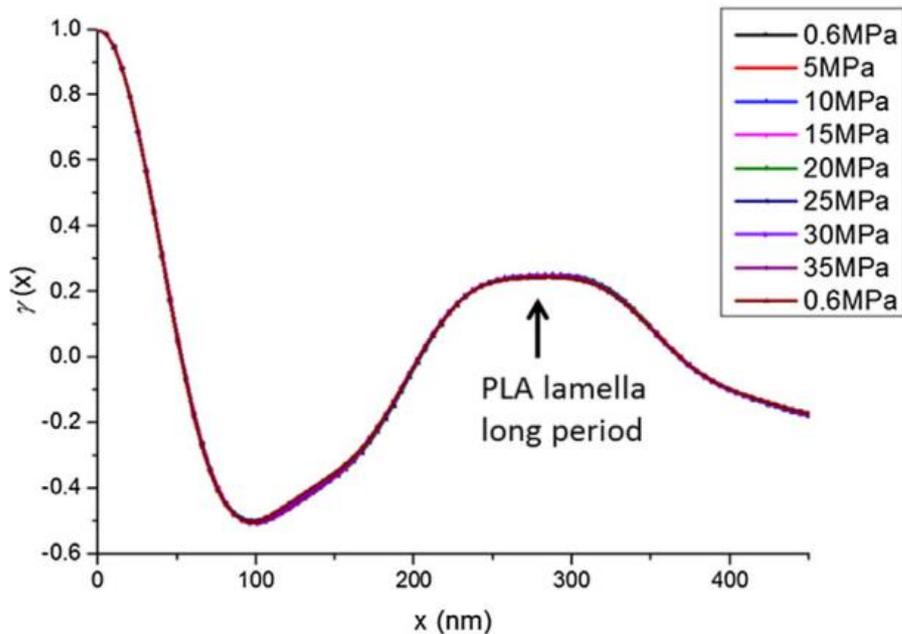
B)

1D line profiles of WAXS patterns



Г)

1D line profiles of electron correlation function



Д)

Рисунок 33 – Экспериментальная установка, 2D ШУРР/МУРР и 1D-профили для интерпретации данных. (А) Экспериментальная установка, включающая термомеханическую нагрузочную установку, детекторы ШУРР и МУРР. (Б) 2D ШУРР в начальном состоянии, максимальная нагрузка в каждом цикле и конечном состоянии; (В) 2D МУРР в начальном состоянии, максимальная нагрузка в каждом цикле и конечном состоянии; (Г) 1D профили ШУРР на соответствующие состояния в (А); и (Д) 1D корреляционные функции электронной плотности из картин МУРР для анализа структуры ламелей, полученные совместно с Тан Суи, PhD, к.ф.-м.н. А.И. Салимоном, К.В. Няза и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского [69]

На основе описанной выше установки были проведены следующие эксперименты, подробно описанные в статье [69]:

- 1) исследование эффекта Маллинса: образец зажимался и деформировался установкой Deben. Семь циклов нагрузки-разгрузки при одноосном растяжении были проведены при комнатной температуре, при этом максимальная нагрузка, достигнутая в каждом цикле, составляла 5 МПа, 10 МПа, 15 МПа, 20 МПа, 25 МПа, 30 МПа и 35 МПа. Для каждого цикла были определены девять шагов нагрузки и разгрузки, и для каждого шага были получены данные ШУРР;
- 2) исследование термических свойств: образец помещался под насадку Cryostream Plus и нагревался от комнатной температуры (22°C) до 110°C, после чего снова следовал процесс охлаждения до комнатной температуры с постоянной скоростью 2°C/мин.
- 3) исследование термомеханических характеристик: Cryostream Plus был настроен на следующие температуры: 22°C, 50°C, 52°C, 54°C и 56°C. При каждой температуре образец подвергался нагрузке 20 МПа с девятью шагами нагружения и разгрузки с последующим нагревом до следующей температуры. Образец окончательно разрушился при температуре 56°C при нагрузке до 20 МПа. Картины ШУРР были получены при каждом шаге нагрузки/разгрузки;
- 4) исследование эффекта памяти формы: начальный этап и четыре дополнительных этапа создают общую характеристику цикла памяти формы. На начальном этапе образец нагревался от 22°C до 70°C под давлением 0,25 МПа. Далее на I этапе температуру поддерживали на уровне 70°C и прикладывали нагрузку от 0,25 МПа до 3,75 МПа с 5 шагами. На этапе II нагрузка поддерживалась на уровне 3,75 МПа, а температура снижалась от 70°C до комнатной с шагом -10°C. На III этапе образец разгружался от 3,75 МПа до 0,25 МПа с 4 шагами. На заключительном этапе IV выдерживали нагрузку 0,25 МПа и нагревали образец до 70°C с шагом 10°C. При каждом изменении температуры/нагрузки фиксировалась картина ШУРР.

2D-картины ШУРР (пример на Рисунке 33б) были преобразованы в 1D-профили как функции от угла рассеяния 2θ путем интегрирования по диапазону углов ($\pm 20^\circ$) для количественного анализа. Пики, соответствующие аморфному ПЛА и кристаллическому ГАП, показаны на Рисунке 33г. Пики были аппроксимированы по Гауссу, чтобы определить их положение. Деформации ПЛА и ГАП рассчитывали по сдвигу положений центров пиков

относительно исходных при отсутствии напряжений. Двумерные картины МУРР (пример на Рисунке 33б) были преобразованы в одномерные профили интенсивности $I(q)$ в зависимости от вектора рассеяния q . Затем 1D корреляционная функция электронной плотности рассчитывалась по следующей функции [112]:

$$\gamma(x) = \int_0^{\infty} I(q)q^2 \cos(qx) dq / \int_0^{\infty} I(q)q^2 dq \quad (3)$$

Пример пика, соответствующего «длиннопериодной» ламели ПЛА, показан на Рисунке 33д. Положение центра каждого пика определялось аппроксимирующей функцией Гаусса. Затем было определено изменение деформации ламели ПЛА для каждого пика по сдвигу положения центра пика.

Эволюция макроскопической деформации композита ПЛА/ГАП представлена на Рисунке 34, на котором показаны типичные нелинейные кривые растяжения-деформации на макроскопическом уровне. Явление размягчения видно на Рисунке 34а, поскольку наклон кривой разгрузки уменьшается за семь циклов. Эволюция деформации ПЛА, полученная путем интерпретации аморфного пика картин ШУРР, показана на Рисунке 34б. Деформация оказывается достаточно линейной в каждом цикле без какого-либо явного изменения, поскольку путь нагружения-разгрузки остается практически одинаковым на протяжении всех циклов. Напротив, наполнители ГАП демонстрируют весьма нелинейное деформационное поведение, как показано на Рисунке 34в, с изменяющимся наклоном, в соответствии с аналогичным поведением на макроскопическом уровне (Рисунок 34а). Следует отметить, что наполнители ГАП во всех циклах испытывают сжимающие нагрузки, а величина деформации составляет примерно одну десятую от деформации аморфной матрицы ПЛА (Рисунок 34б) и одну сотую от макроскопической деформации (Рисунок 34а). Тенденция деформации структуры ламелей ПЛА аналогична тенденции деформации наполнителей ГАП, как показано на Рисунке 34г, где также наблюдаются деформации сжатия со значительным нелинейным поведением деформации.

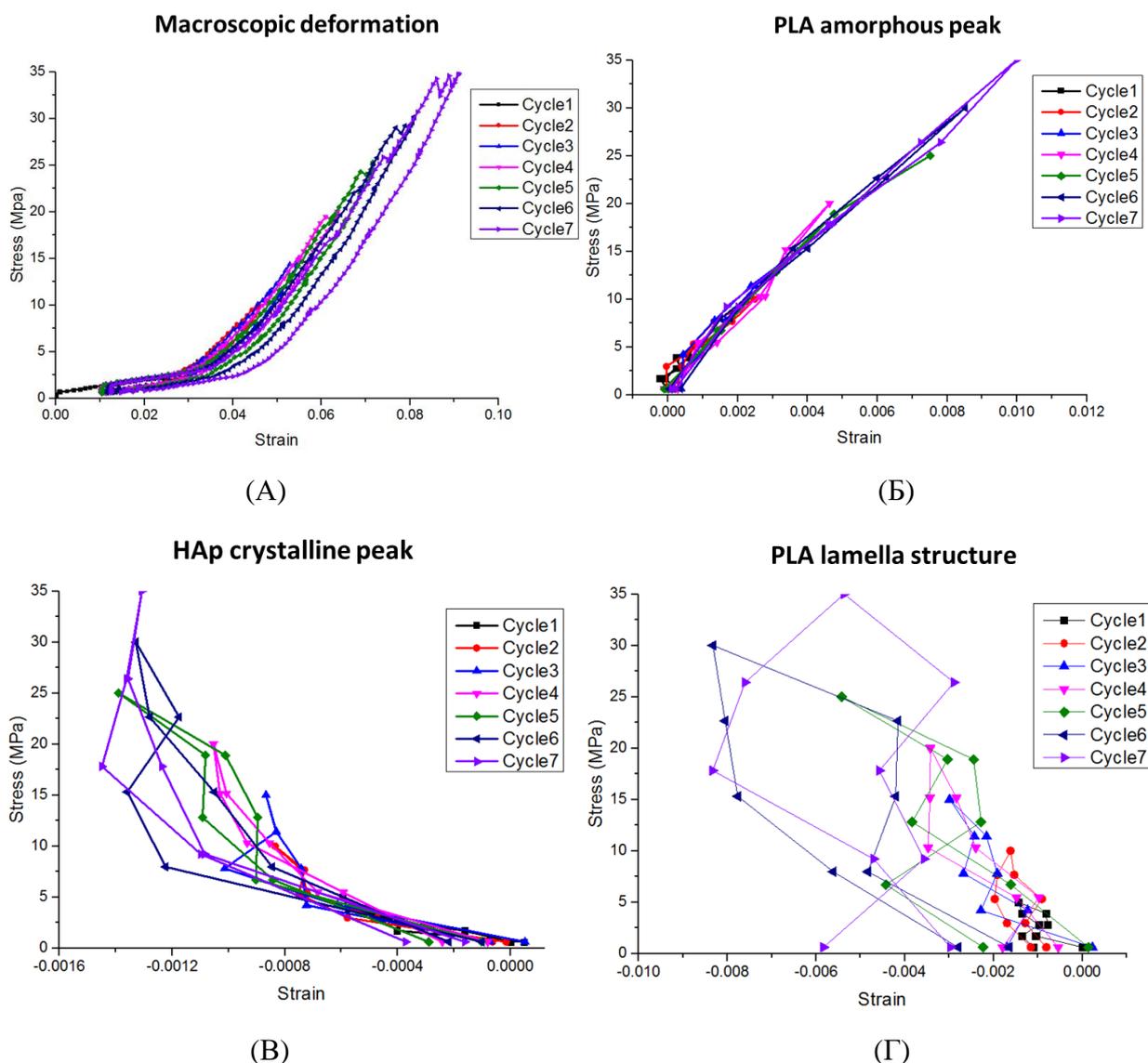


Рисунок 34– Эффект Маллинса при нагружении композита ПЛА/ГАП: (А) эволюция макроскопической деформации при различных циклах нагружения; (Б) Эволюция деформации, интерпретированная на основе ШУРР-изображений аморфных пиков ПЛА при различных циклах нагрузки; (В) Эволюция деформации, интерпретированная на основе ШУРР-изображений пиков кристаллитов ГАП при различных циклах нагрузки; (Г) Эволюция деформации, интерпретированная по картинам МУРР-изображениям ламелей ПЛА при различных циклах нагрузки, полученная совместно с Тан Суи, PhD, к.ф.-м.н. А.И. Салимоном, К.В. Няза и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского [69]

Аморфные фаза ПЛА выбрана для визуализации термических свойств (Рисунок 35). Наблюдается уменьшение углов рассеяния, начиная с комнатной температуры и до примерно 92 °С в две линейные стадии (отмечены красным на Рисунке 35) с двумя разными углами наклона (более резкие на второй стадии), при этом переход происходит при температуре около 60°С, 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 температуре 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. На Рисунке 35 показаны несколько выбранных паттернов 2D ШУРР вокруг температур стеклования и холодной кристаллизации. Сравнивая картины при 60°C и 92°C, нельзя увидеть очевидных изменений для первого стеклования при 60°C. Однако 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.

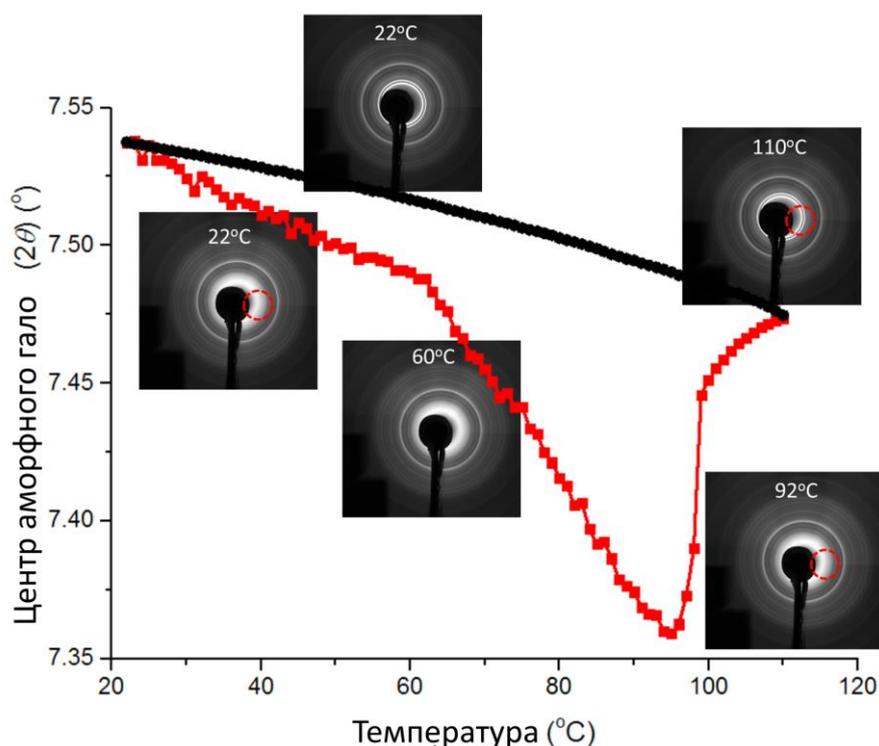


Рисунок 35 – Изменение структуры ПЛА/ГАП при нагреве. Нагрев 2°C/мин ПЛА/ГАП от 22°C до 110°C (красный) и охлаждение до 22°C (черный). Первый диапазон фазового перехода - около 60°C, а холодная кристаллизация - при 90°C-100°C. Подтверждается вставками 2D WAXS при выбранных температурах. Получено совместно с Тан Суи, PhD, к.ф.-м.н. А.И. Салимоном, К.В. Няза и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского [69]

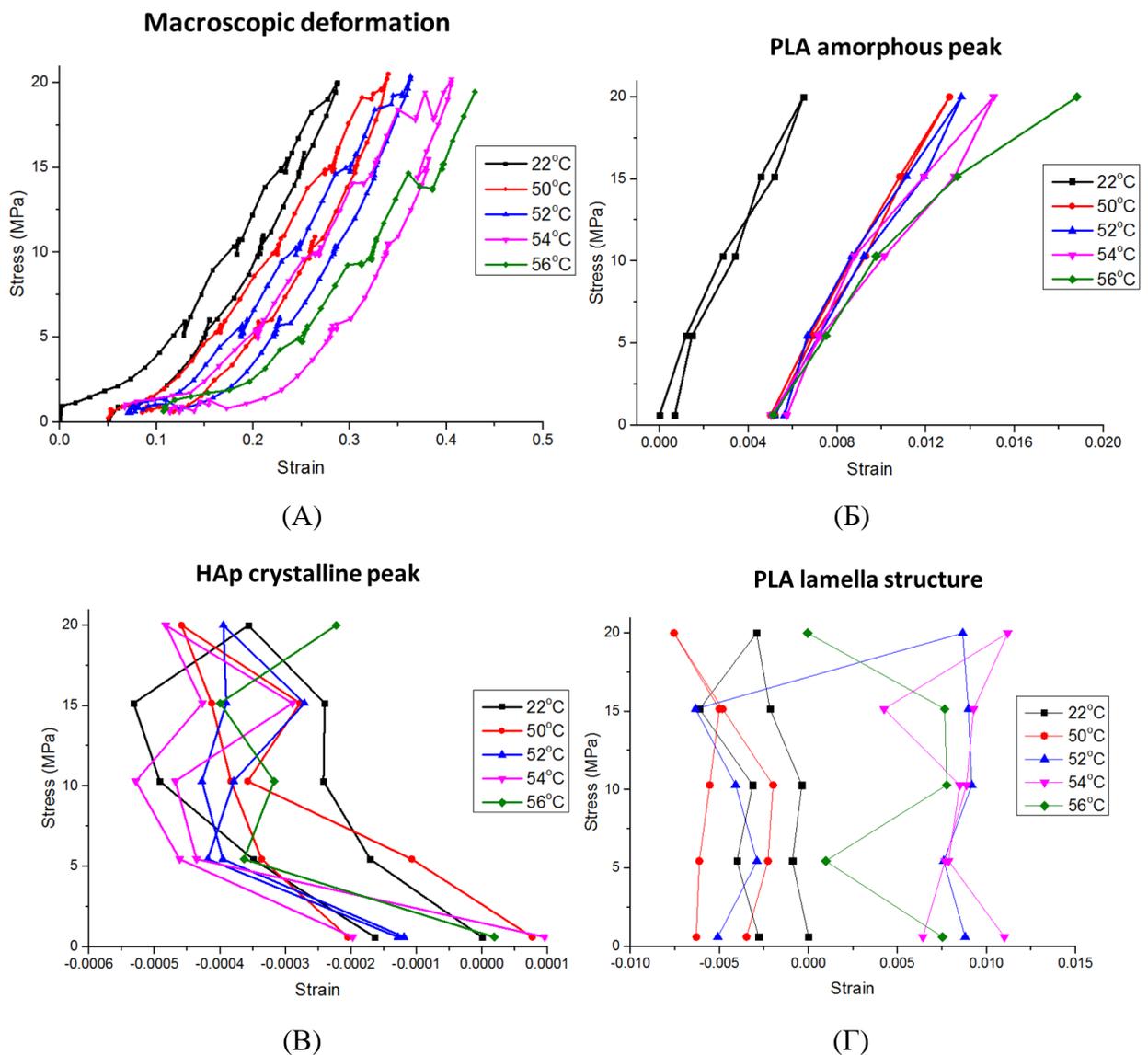


Рисунок 36 – Термомеханическое поведение ПЛА/ГАП. (А) Изменение макроскопической деформации при разной температуре; (Б) Оценка деформации аморфного ПЛА методом ШУРР; (В) Оценка деформации кристаллитов ГАП методом ШУРР; (Г) оценка деформации ламеллярной структуры ПЛА по данным МУРР, полученная совместно с Тан Суи, PhD, к.ф-м.н. А.И. Салимоном, К.В. Няза и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского [69]

Эволюция макроскопической деформации при выбранных температурах представлена на Рисунке 36а. Кривые нагружения-разгрузки показывают такое же нелинейное поведение деформации, как показано на Рисунке 36б. Сдвиг кривых с температурой можно объяснить остаточной деформацией после каждой разгрузки, а размягчение наблюдается при сравнении наклонов кривых разгрузки при повышении температуры. На Рисунке 36б показана эволюция кривых зависимости напряжения от

деформации для аморфной фазы ПЛА. Установлено, что деформации при повышенных температурах значительно больше, чем при комнатной температуре. В отличие от циклической деформации при комнатной температуре, деформационное разупрочнение становится значительным при повышении температуры выше 50°C. На Рисунке 36в показано изменение кривых деформации и напряжения для ГАП. Как и на Рисунке 34в, при комнатной температуре наполнители ГАП испытывают нелинейное сжатие даже при повышенных температурах, но величина максимальной деформации становится намного меньше, чем при комнатной температуре, хотя деформация аморфной матрицы ПЛА и композита в целом (макроскопически) остаются на том же порядке величины. Ламелярная структура ПЛА по-прежнему демонстрирует нелинейное механическое поведение при деформации, как показано на Рисунке 36г.

На Рисунке 37 показан полный цикл ЭПФ, оцененный 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.

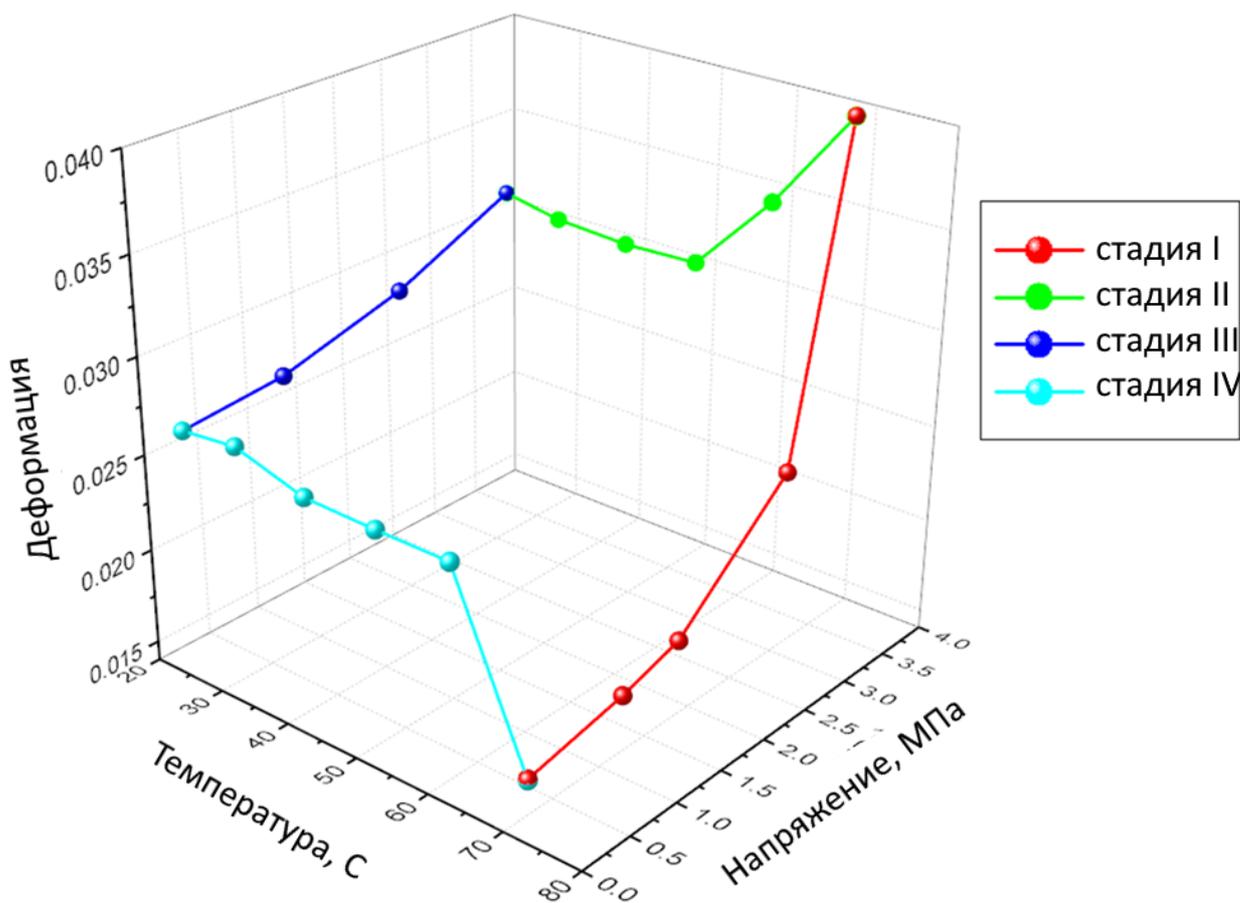


Рисунок 37 – Цикл ЭПФ содержит четыре стадии (I, II, III и IV), представляющие собой нагрузку, охлаждение, разгрузку и нагрев. Получено совместно с Тан Суи, PhD, к.ф.м.н. А.И. Салимоном, К.В. Няза и коллегами под руководством проф.А.М.Корсунского [69]

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 находятся плохо деформируются при растяжении. Следовательно, сопротивление растяжению высокое, что приводит к существенному наклону кривых напряжения-деформации. 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 (Рисунок 34), т. е. $\epsilon(\text{ГАП}) \ll \epsilon(\text{кристаллической фазы ПЛА}) < \epsilon(\text{аморфной фазы ПЛА})$. Таким образом, наполнители ГАП служат сильными физическими препятствиями, окруженными мягкой аморфной матрицей ПЛА, ограничивая непрерывное формирование и складывание ламельной 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 (Рисунок 36в), что указывает на сильную термическую стабильность ГАП наполнителей из-за их высокой температуры плавления. Постепенно накапливающаяся остаточная деформация ГАП (Рисунок 36в) и ламельной структуры ПЛА (Рисунок 36г) после разгрузки при каждой повышенной температуре отчетливо проявляет вязкопластическую деформацию материала. Иллюстрация взаимодействия между ГАП, ламеллярной структурой ПЛА и аморфной фазой ПЛА под нагрузкой показана на Рисунке 38. Кроме того, показано на примере ГАП, что добавление биоактивных дисперсных наполнителей в ПЛА также улучшает параметры памяти формы и мало влияет на температуру восстановления.



Рисунок 38 – Иллюстрация механизма деформации композита ПЛА/ГАП. Система состоит из наполнителя ГАП, ламеллярной структуры ПЛА и аморфной матрицы ПЛА

1.6 Эффект памяти формы в биомиметических каркасах

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 (Рисунок 39), что было впервые опубликовано в статье автора [42].



Рисунок 39 – Пример демонстрации цикла ЭПФ: программирование временной формы путем сжатия и активация ЭПФ [42]

Важной особенностью исследования ЭПФ является развитая коллективом на базе ЦКМ и БиоИнж МИСИС методика количественного анализа возвращающихся напряжений и деформации полимеров с ЭПФ T_m - и T_g -типа с помощью установки ДМА [41,42,44,48,49].

Образцы на основе ПЛА $7 \times 10 \times 1$ мм³ были растянуты ($\lambda=2$) при 80 °С, охлаждены ниже T_g и затем испытаны. Проведены серии испытаний для определения основных характеристик памяти формы совместно с к.т.н. Задорожным М.Ю.:

- Восстанавливаемая деформация:

Образцы нагревали со скоростью 2 °С/мин от комнатной температуры до 65, 80 и 105 °С с выдержкой при этих температурах 20, 10 и 10 мин соответственно. Один конец образца фиксировался в неподвижном зажиме, а другой конец зажимался в свободно перемещающемся зажиме. Восстанавливаемую деформацию измеряли по относительному смещению свободного конца образца.

- Возвращающие напряжения:

Образцы нагревали от комнатной температуры до 70 °С со скоростью 2 °С/мин. Оба конца образца фиксировались в стационарных зажимах так, чтобы расстояние между зажимами не менялось в ходе эксперимента. Нагревание образцов вызывало возвращение образца в его первоначальную форму. Соответствующее возвращающее напряжение, регистрировалось в ходе эксперимента.

Для композиционных материалов на основе ПЛА характерно возвращающее напряжение 1–10 МПа. В различных работах [113-114] более высокие свойства памяти формы достигались не только за счет наполнения 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, которая может выступать в качестве фиксированной 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 начала роста возвращающего напряжения с 53 до 57 °С (Рисунок 40). 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 °С и было выше, чем для ПЛА в 1,7 раза. Наибольшие значения возвращающих напряжений для ПЛА достигались при 65 °С и далее не менялись при дальнейшем нагреве, как показано автором в [42].

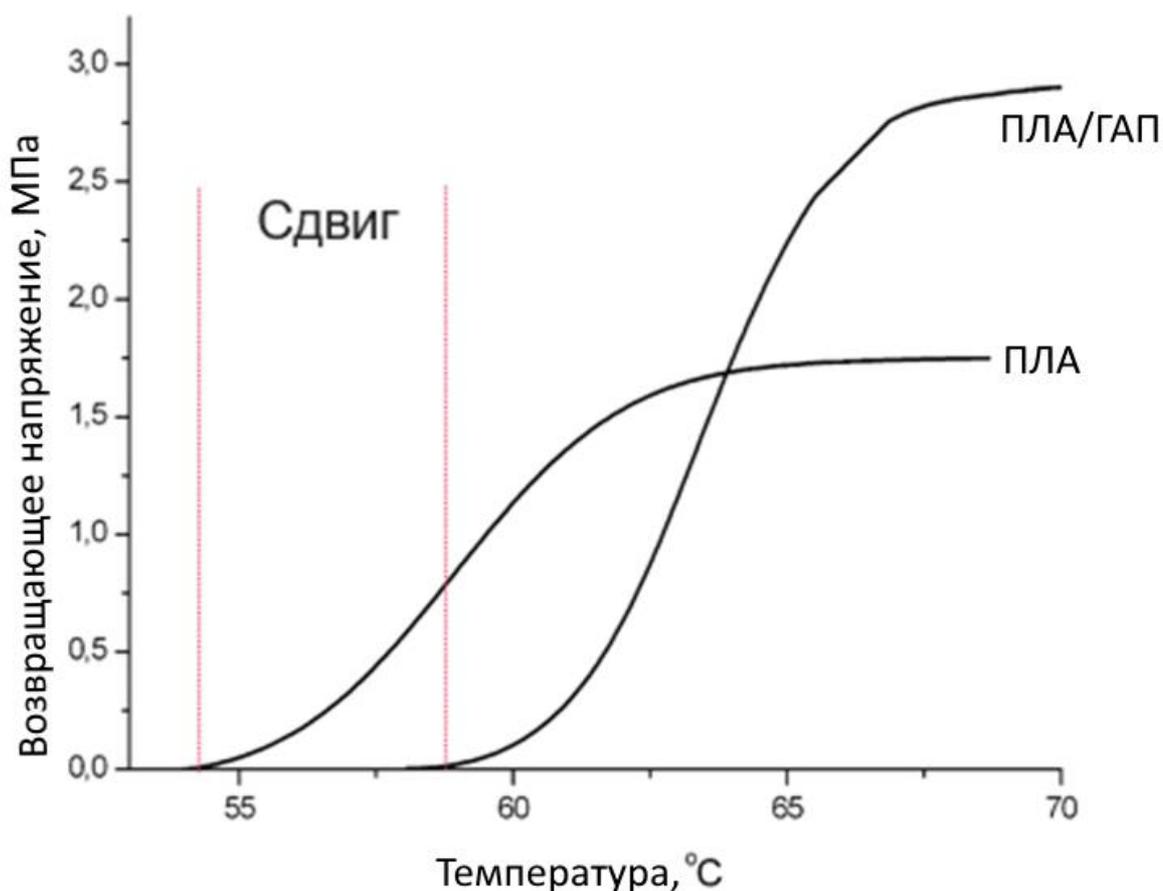


Рисунок 40 – Анализ параметров ЭПФ: зависимость возвращающихся напряжений от температуры выше T_g для ПЛА и ПЛА/ГАП [42]

Как автором описано в [42], при проведении цикла ЭПФ первая температура выдержки выбиралась в соответствии с ДСК и экспериментами в неизотермических условиях: возвращающееся напряжение было максимальным при 65 °C (Рисунок 39), где наблюдался конец интервала T_g . Как видно на изотермической части Рисунка 40 при 65 °C, скорость изменения длины выше для композитов ПЛА/ГАП, что способствует дополнительному образованию фиксированной фазы [42]. Во всех случаях скорость восстановления при изучаемой скорости нагрева 2 °C/мин была низкой. Медленный отклик при термоиндуцированной активации ЭПФ характерен для ЭПФ T_g -типа из-за их широкого интервала стеклования [115].

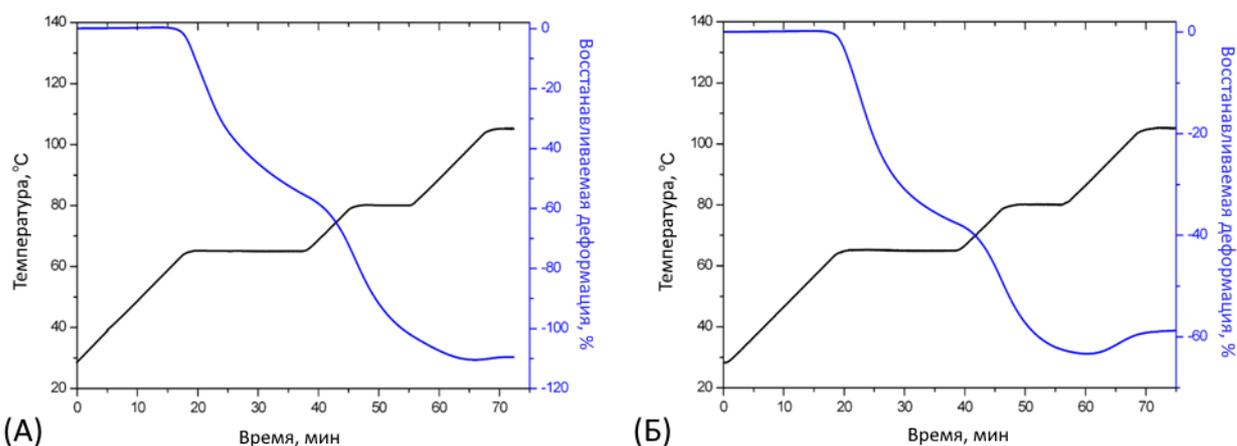


Рисунок 41 – Зависимость восстанавливаемой деформации от температуры для ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) [42]

Температура изотермической выдержки слабо влияла на скорость восстановления деформации, как показано для 65 и 80 °С. Изменение поведения кривой наблюдалось только выше 90 °С в случае композита ПЛА/ГАП, что связано с началом процесса холодной кристаллизации. Это подтверждается изменением внутреннего трения ($\tan \delta$) (Рисунок 42). Для чистого ПЛА это наблюдается только при температуре выше 100 °С.

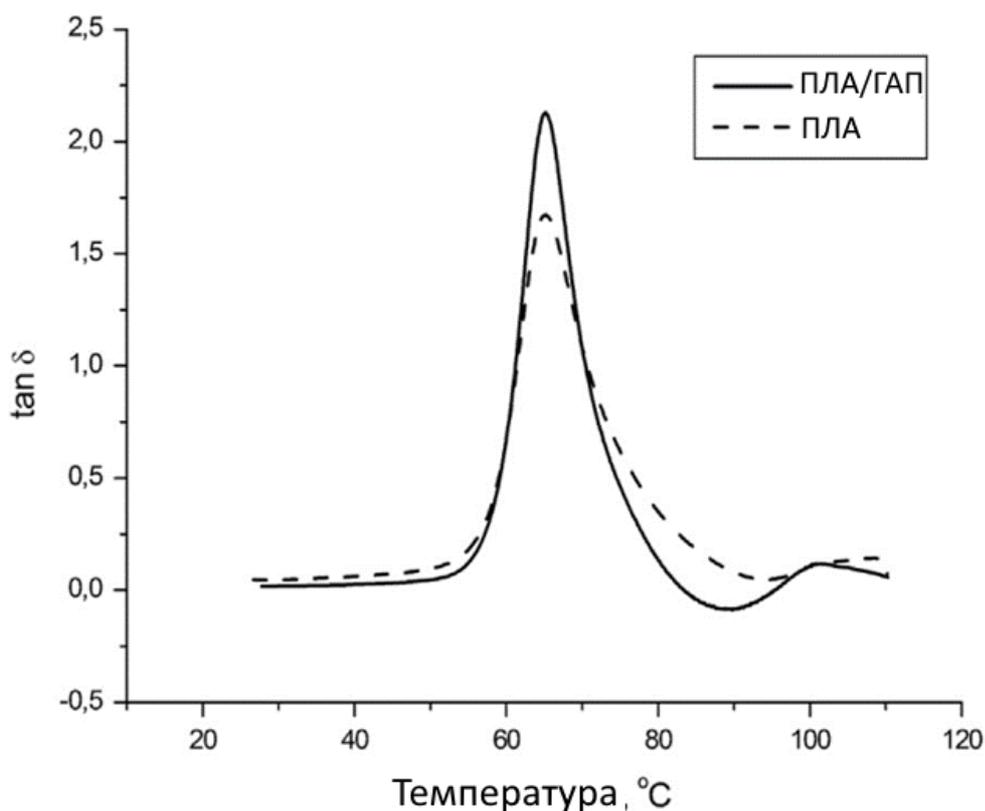


Рисунок 42 – Зависимость внутреннего трения ($\tan \delta$) от температуры для ПЛА и ПЛА/ГАП [42]

Таким образом, можно сделать вывод, что образование дополнительной фиксированной 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.

В случае цикла ЭПФ для биомиметических каркасов равномерная деформация наблюдалась при первом сжатии («0-й цикл» в таблице 3) в случае пористых 3Д-каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП. Первый этап сжатия сопровождался схлопыванием пор. Введение ГАП в матрицу ПЛА привело к значительному увеличению предела текучести, прочности при деформации 15 % и модуля Юнга (Таблица 3). Наиболее равномерное сжатие произошло в случае образцов ПЛА/ГАП: существенного растрескивания и отделения крупных частиц не наблюдалось. Керамические частицы тормозят рост трещин в полимерных материалах, что является традиционным поведением механических свойств полимерных композитов, как было показано в ряде работ автора [39, 116].

Первый цикл активации ЭПФ с нагревом и последующим сжатием привел к существенному ухудшению механических свойств, как показано автором в [42]. Все исследованные параметры были снижены в 1,2–1,3 раза как для образцов ПЛА, так и для ПЛА/ГАП. Однако восстановление формы в обоих случаях было близко к 100%. Такое поведение, несомненно, имеет значение для самовосстанавливающихся каркасов для тканевой инженерии. Второй цикл сжатие-нагрев-сжатие привел к разрушению ПЛА. Наблюдалось полное разрушение материала с расслоением в направлении приложения нагрузки. Поведение образцов ПЛА/ГАП было аналогично таковому в первом цикле: все исследуемые параметры снизились примерно в 1,2 раза, но разрушения не наблюдалось (Рисунок 43). Восстановление формы составило около 96 %. Лишь третий цикл привел к незначительному расслоению некоторых частей образцов биомиметических каркасов ПЛА/ГАП из-за накопления дефектов в предыдущих циклах [42].

Таблица 3 – Механические свойства при сжатии пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3D-печати [42]

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

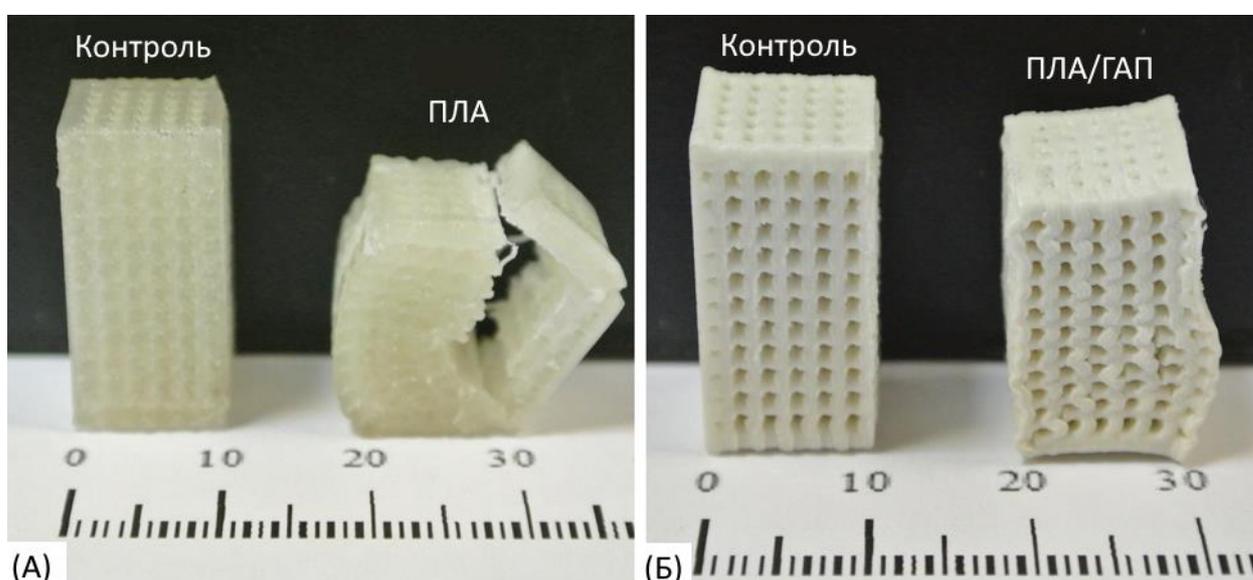


Рисунок 43 – Пористые каркасы ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) после 2-го и 3-го циклов нагрева-сжатия [42]

Впервые показано, что ЭПФ во время нагрева биомиметических каркасов приводит к «самовосстановлению» каркаса за счет частичного закрытия трещин (Рисунок 44). Таким образом, такой напечатанный на 3D-принтере каркас можно деформировать на 15 % до временной формы без потери механических свойств, установить в костный дефект с последующим нагревом и восстановить постоянную форму для плотной установки в костный дефект [42]. Чрезвычайно важна надежная фиксация каркаса в месте имплантации без дополнительных связующих, чего можно добиться таким предложенным способом.

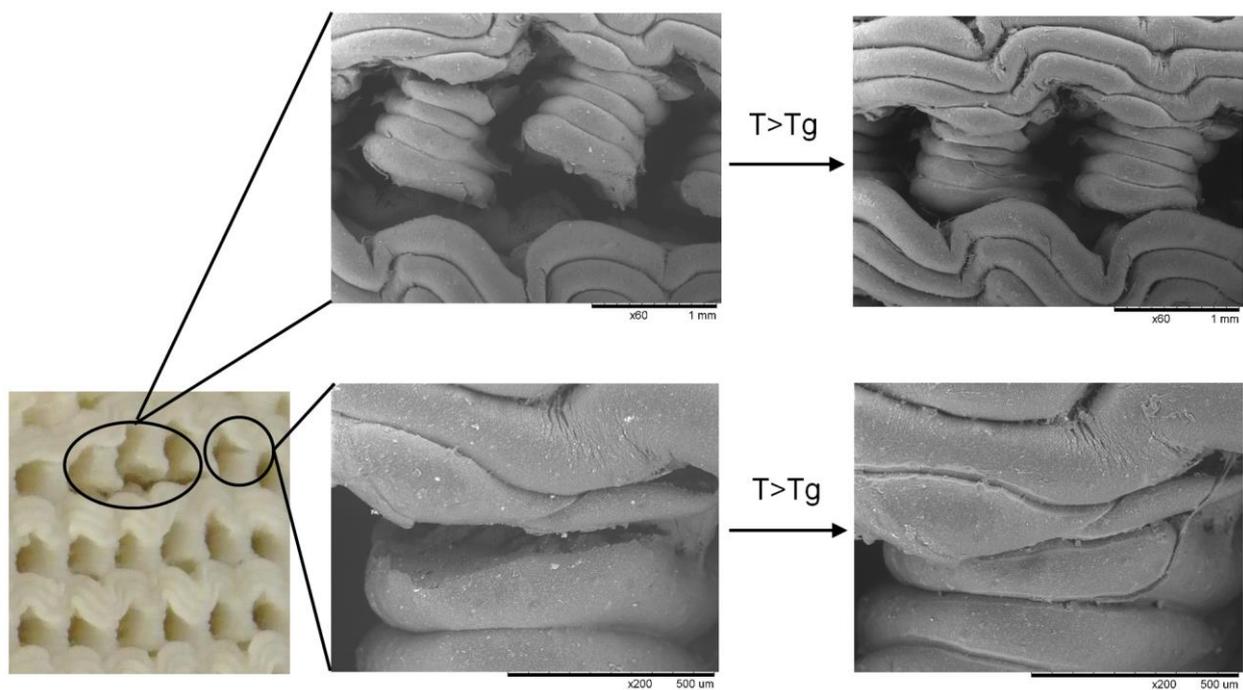


Рисунок 44 – Эффект «самовосстановление» пористого каркаса ПЛА/ГАП за счет сужения трещин после нагрева свыше T_g [42]

ГЛАВА 2. «Программирование» параметров ЭПФ полимера T_g - и T_m -типа

2.1 Структурные и теплофизические особенности композиционных материалов ПЛА/ГАП

Фазовые переходы определяют ЭПФ в полимерах. В случае ПЛА температура стеклования T_g действует как температурный триггер ЭПФ, когда подвижность сегментов 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 пиков.

Температурные интервалы для «программирования» ЭПФ исследовались методом ДСК. Исследования материала на основе ПЛА - полимера T_g -типа - проводили в алюминиевых тиглях в токе инертного газа – аргона. Масса навески 15 мг. Температурный режим: нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 220 °С в течение 5 минут, охлаждение до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 35 °С в течение 5 минут, затем снова нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 10 °С/ мин. Примеры кривых ДСК для композиционных материалов с содержанием ГАП 10, 15 и 25 % мас. Представлены на Рисунках 45-47.

Пример кривых ДСК для экспериментального образца ПЛА/10%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) представлены на Рисунке 45. В ходе 1-го нагрева выявлены следующие фазовые превращения:

- 61.5 °С – стеклование;
- 96.9 °С (эндо) – холодная кристаллизация;
- 146.2 и 155.8 °С – плавление. Двойной пик обусловлен поэтапным плавлением ламелей разной толщины, так же как и в случае исходного ПЛА. Второй пик характеризует более совершенные кристаллиты.

В ходе охлаждения фазовых переходов не обнаружено. Следовательно, при охлаждении после плавления полимер находится в аморфном состоянии.

В ходе 2-го нагрева выявлены следующие фазовые превращения:

- 60.2 °С – стеклование;
- 97.7 °С (эндо) – холодная кристаллизация. Пик сдвигается в область высоких температур по сравнению с первым нагревом.

- 146.0 и 155.0 °С – плавление. Первый пик более выражен, чем в случае первого нагрева, что может быть связано с формированием большего числа небольших или несовершенных кристаллитов.

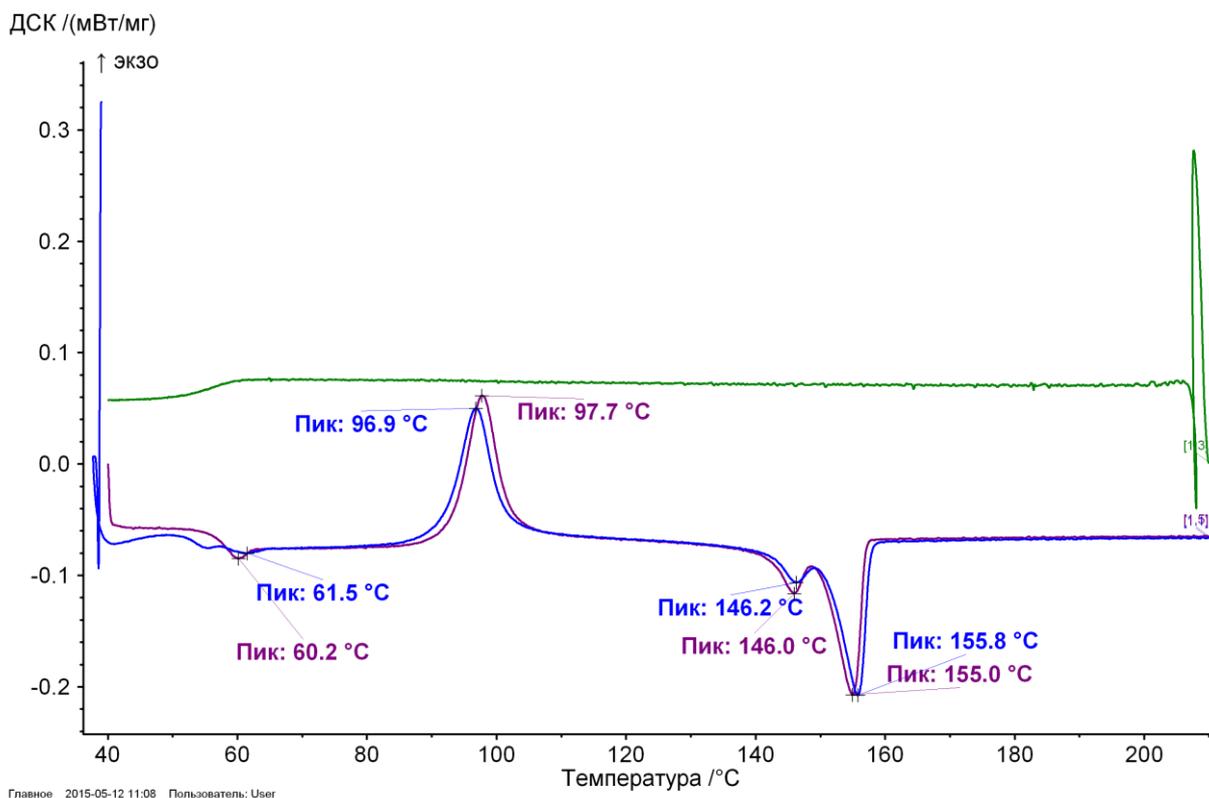


Рисунок 45 – Пример кривых ДСК для композиционного материала ПЛА/10%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев)

Пример кривых ДСК для композиционного материала ПЛА/15%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) представлены на Рисунке 46. В ходе 1-го нагрева выявлены следующие фазовые превращения:

- 62.4 °С – стеклование. Температура стеклования увеличивается. Известно, что на T_g влияют межмолекулярные взаимодействия, стерические эффекты, гибкость цепи, молекулярная масса, ветвление и плотность сшивки [117]. При большой массовой доле наполнителя увеличивается количество аморфного ПЛА, контактирующего с ГАП. Это взаимодействие может вносить изменение в T_g .

- 97 °С (эндо) – холодная кристаллизация. Снижение пика холодной кристаллизации на 20 °С обусловлено тем, что дисперсные частицы ГАП играют роль центров кристаллизации при упорядочении молекулярных цепей ПЛА в ходе нагрева. То же наблюдалось в [118-121].

- 146.8 и 154.9 °С – плавление. Температура плавления зависит от размера и совершенства кристаллических ламелей [122]. Двойной пик обусловлен поэтапным плавлением ламелей разной толщины. То же наблюдалось в [123-125]. Второй пик характеризует более совершенные кристаллиты.

В ходе охлаждения фазовых переходов не обнаружено. Следовательно, при охлаждении после плавления полимер находится в аморфном состоянии.

В ходе 2-го нагрева выявлены следующие превращения:

- 60.6 °С – стеклование;
- 99.3 °С (эндо) – холодная кристаллизация. Пик сдвигается в область высоких температур по сравнению с первым нагревом. Возможно, это связано с уменьшением подвижности цепей ПЛА, что может препятствовать процессу кристаллизации и привести к более высоким значениям T_c .

- 146.6 и 155.2 °С – плавление. Первый пик более выражен, чем в случае первого нагрева, что может быть связано с формированием большего числа небольших или несовершенных кристаллитов.

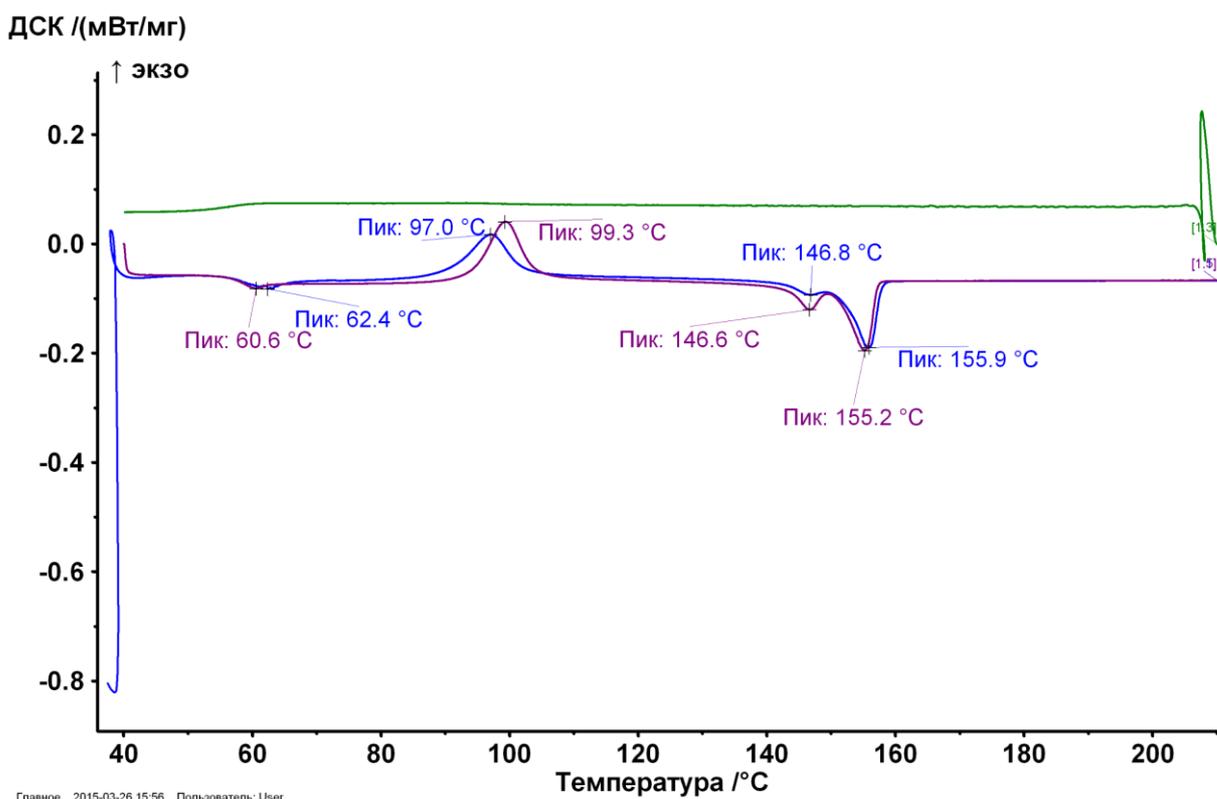


Рисунок 46 – Пример кривых ДСК для композиционного материала ПЛА/15%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) [52]

Пример кривых ДСК для композиционного материала ПЛА/25%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) представлены на Рисунке 47. В ходе 1-го нагрева выявлены следующие фазовые превращения:

- 62.8 °С – стеклование;
- 96.5 °С (эндо) – холодная кристаллизация;
- 146.5 и 155.7 °С – плавление. Двойной пик обусловлен поэтапным плавлением ламелей разной толщины. Второй пик характеризует более совершенные кристаллиты.

В ходе охлаждения фазовых переходов не обнаружено. Следовательно, при охлаждении после плавления полимер находится в аморфном состоянии.

В ходе 2-го нагрева выявлены следующие фазовые превращения:

- 60.4 °С – стеклование;
- 98.0 °С (эндо) – холодная кристаллизация. Пик сдвигается в область высоких температур по сравнению с первым нагревом. Возможно, это связано с уменьшением подвижности цепей ПЛА, что может препятствовать процессу кристаллизации и привести к более высоким значениям T_c .

- 146.4 и 155.2 °С – плавление. Первый пик более выражен, чем в случае первого нагрева, как и в случае других составов экспериментального образца, что может быть связано с формированием большего числа небольших или несовершенных кристаллитов.

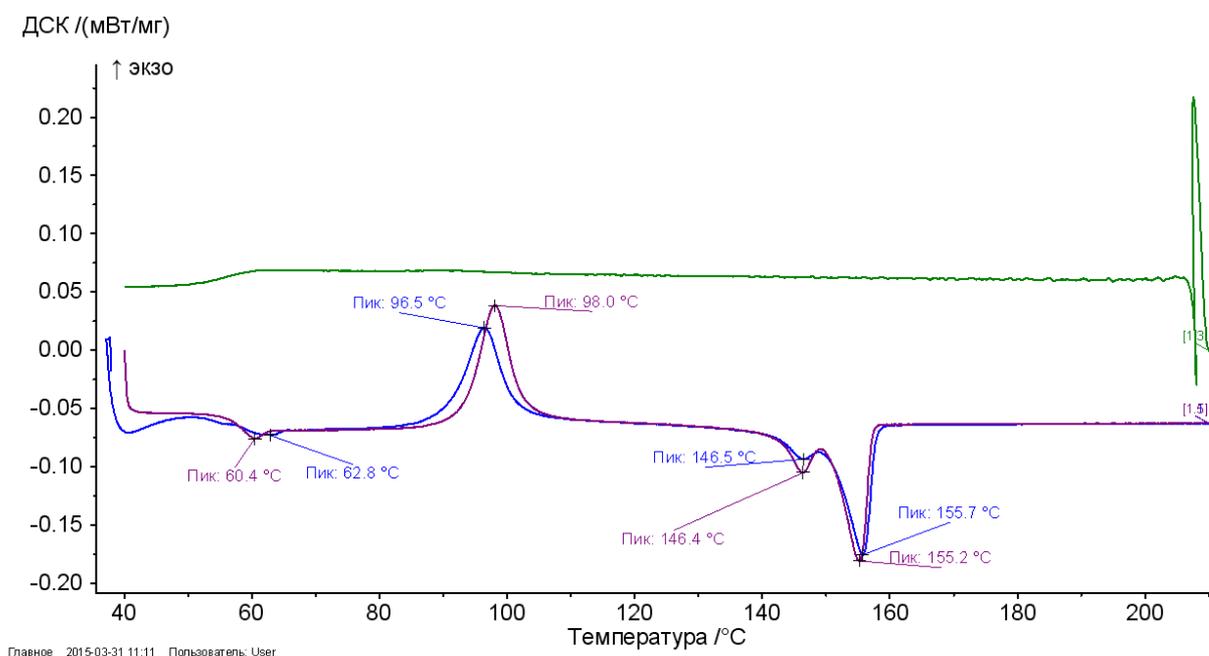


Рисунок 47 – Пример кривых ДСК для композиционного материала ПЛА/25%ГАП (1 нагрев, охлаждение, 2 нагрев) [52]

В целом, для всех составов первое превращение в ходе нагрева наблюдалось около 60 °С, что соответствовало стеклованию, которое в случае полимера с ЭПФ T_g -типа может служить температурным триггером для активации ЭПФ.

Определения структурных особенностей композиционных материалов ПЛА/ГАП проводилось методом сканирующей электронной микроскопии (ускоряющее напряжение 7 кВ, увеличение $\times 150$, $\times 500$, $\times 1\,500$, $\times 5\,000$, $\times 10\,000$). Были получены квазихрупкие сколы путем замораживания в жидком азоте ($T=77\text{ K}$), выдержкой в нем в течение часа и последующим разломом. Исследование поверхности скола экспериментальных образцов проводилось методом сканирующей электронной микроскопии. Для стекания заряда с непроводящих образцов поверхность излома полимерных композитов покрывалась слоем платины (10-20 нм) на установке магнетронного напыления JFC-1600.

Характерные микрофотографии поверхности сколов экспериментальных образцов разного состава, полученные при увеличении $\times 10\,000$, представлены на Рисунках 48-49.

На микрофотографии Рисунка 48 в случае введения наночастиц ГАП в матрицу ПЛА наблюдалась неоднородная структура. Размер элементов структуры 5-10 мкм. При повышении содержания ГАП разрушение шло преимущественно по границе матрица ПЛА - наночастицы ГАП (Рисунок 48б). В данном случае, пор и иных несплошностей также не наблюдается.

Та же ситуация характерна для экспериментальных образцов биосовместимого материала с большим наполнением полимерной матрицы ПЛА наночастицами ГАП. На поверхности скола экспериментального образца ПЛА/30%ГАП видны поры (Рисунок 49), образовавшиеся, однако, не в результате деструкции материала, а из-за формирования агрегатов наночастиц ГАП, которые из-за низкой адгезии к полимерной матрице отделялись от нее в ходе формирования скола, что приводило к образованию пустот.

Определенное критическое содержание ГАП (не более 15-20 % масс.), не приводящее к формированию большого количества дефектов, которые могли бы повлиять на механические свойства, параметры ЭПФ и доступ жидких сред организма в процессе функционирования материала, было рекомендовано для дальнейшего использования в композиционных материалах и биомиметических структурах на их основе.

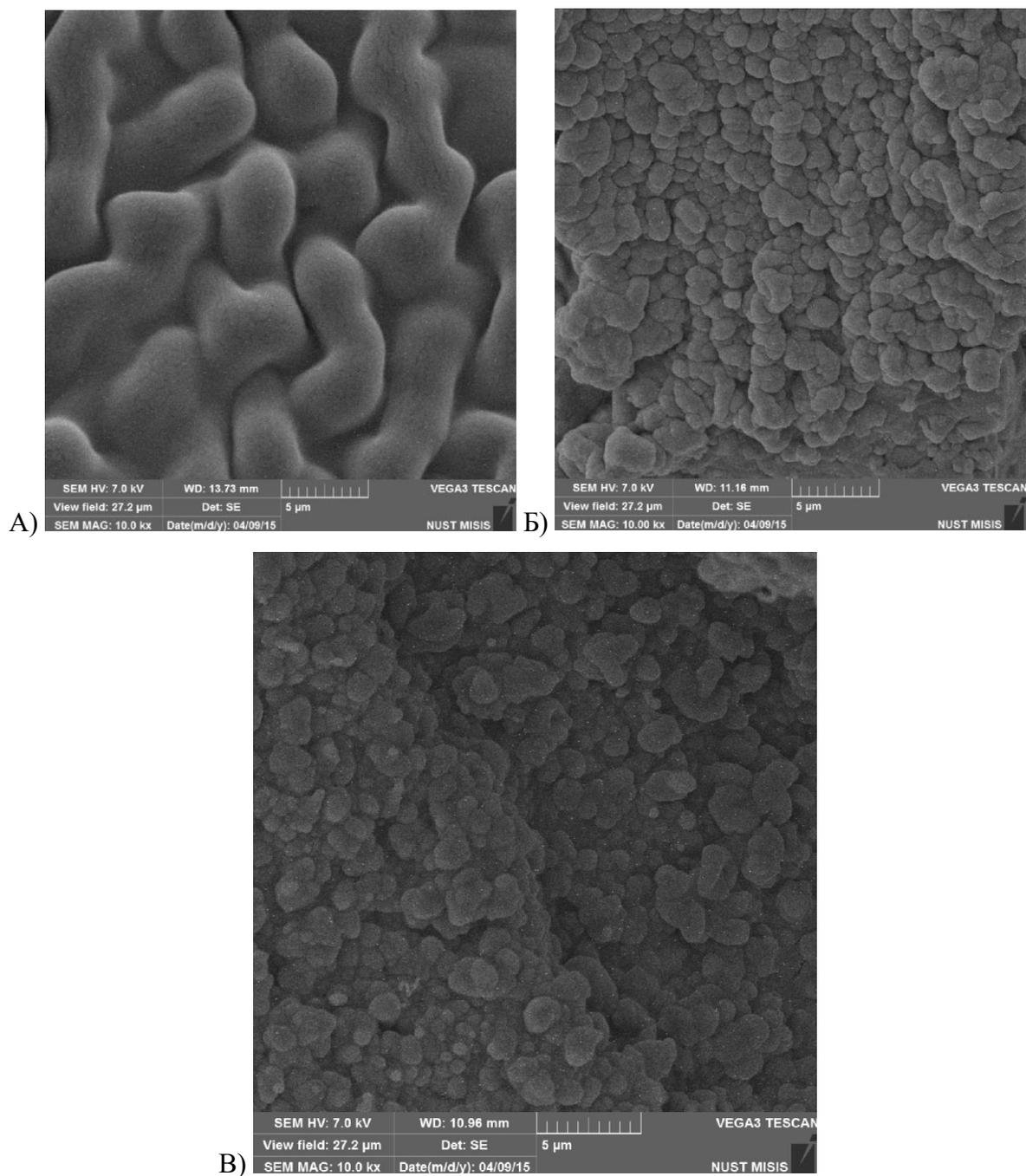


Рисунок 48 – Примеры микрофотографий поверхности скола композиционного материала ПЛА/10%ГАП (А), ПЛА/15%ГАП (Б), ПЛА/25%ГАП (В) [52]

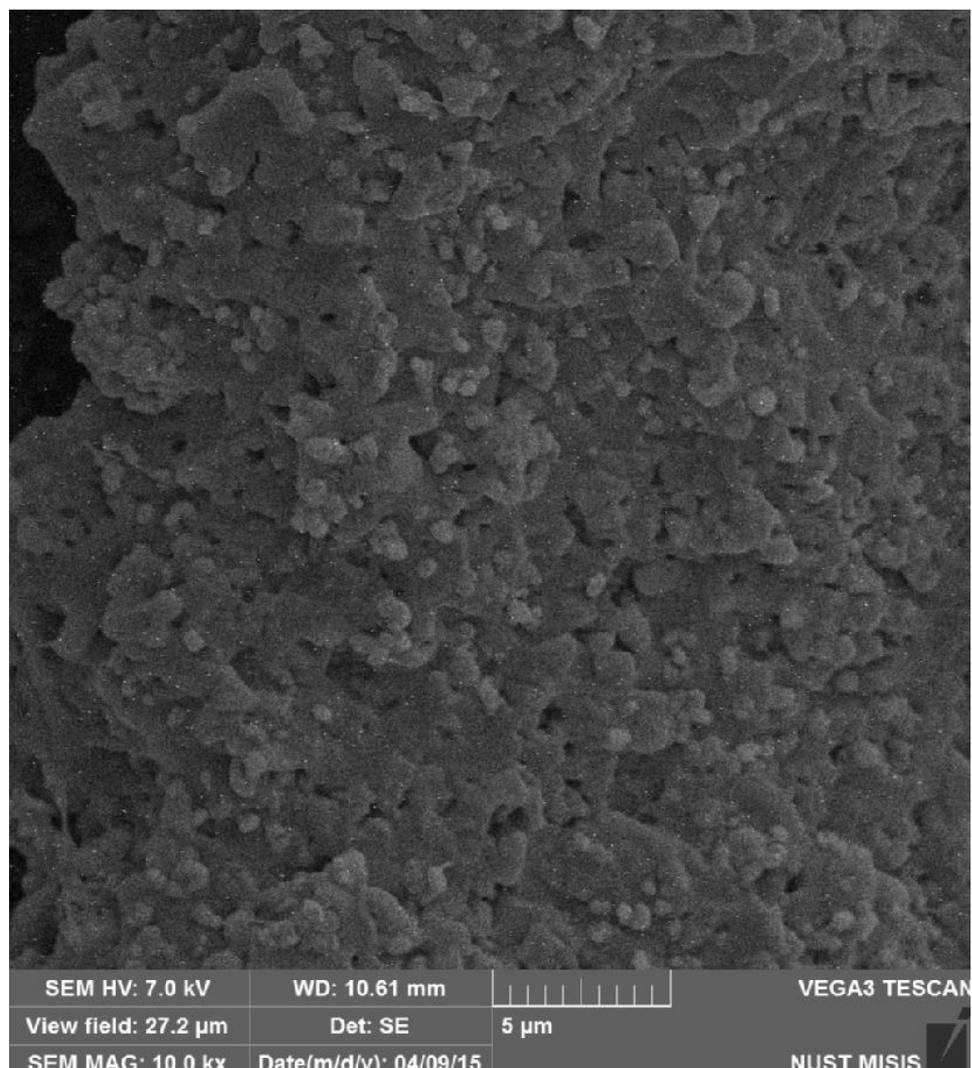


Рисунок 49 – Пример микрофотографим поверхности скола композиционного материала ПЛА/30%ГАП с выраженными дефектами [52]

2.2 Особенности фазовых переходов в биомиметических структурах на основе ПЛА/ГАП, полученных методом 3D-печати

Кривые ДСК для напечатанных на 3D-принтере ПЛА и нанокompозита ПЛА/15%ГАП показаны на Рисунке 50. Подробно серия экспериментов описана в [41].

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 происходила при температуре 99 °C. В результате полимер перешел в аморфно-кристаллическое состояние.

При втором нагреве температура стеклования T_g и холодная кристаллизация сместились в сторону более высоких температур по сравнению с первым нагревом: до 58 °С и 97 °С, соответственно. Это может быть связано с уменьшением подвижности молекулярных цепей ПЛА, что может препятствовать процессу перехода в высокоэластическое состояние и последующей кристаллизации. Изменения в материале происходили только тогда, когда материал находился в аморфном состоянии. Поэтому пики рекристаллизации и плавления существенно не сместились: 154 °С и 171 °С, соответственно.

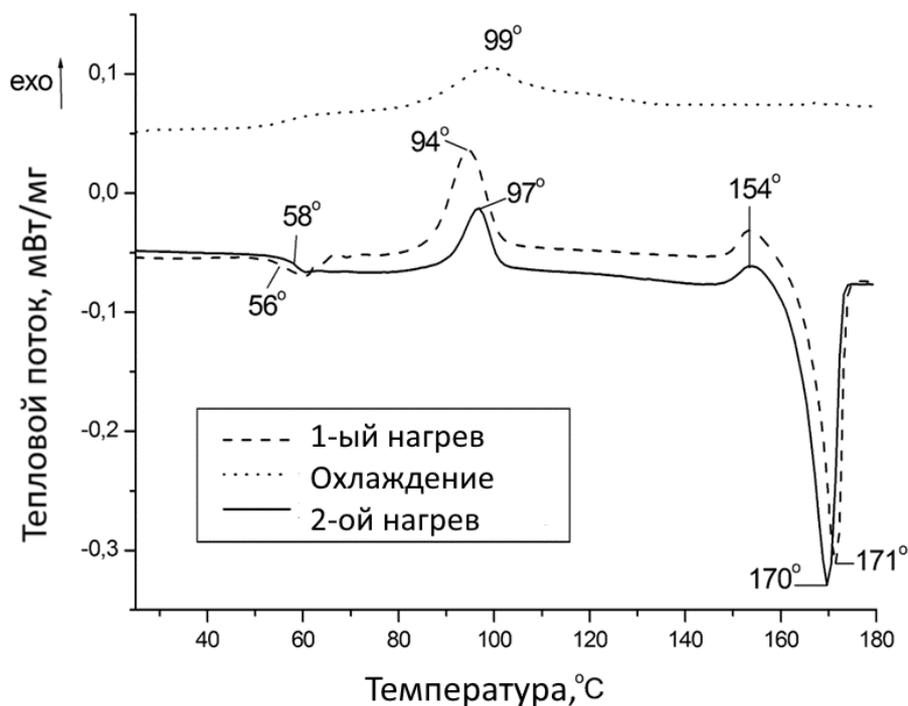
Основным отличием в поведении кривой ДСК для 3D-напечатанного нанокompозита ПЛА/ГАП при первом нагреве (Рисунок 50б) было смещение холодной кристаллизации в область более низких температур по сравнению с 3D-напечатанным ПЛА, которая происходила вблизи 87 °С, поскольку наночастицы ГАП играли роль центров зародышеобразования при упорядочивании молекулярных цепей ПЛА в процессе нагрева. Следует отметить, что пики стеклования около 57 °С, рекристаллизации около 153 °С и плавления около 171 °С были аналогичны таковым для 3D-печатного ПЛА. На стадии охлаждения кристаллизация сместилась к более высокой температуре, 107 °С, из-за присутствия наночастиц ГАП, которые способствовали упорядочению во время гетерогенного зародышеобразования.

Во время второго нагревания, как показано на Рисунке 50б, стеклование и, соответственно, холодная кристаллизация не были выражены. Следовательно, большее содержание аморфной фазы было представлено в 3D-печатном ПЛА после первого нагрева и охлаждения. Это влияет на способность нанокompозита проявлять ЭПФ после плавления и охлаждения. Следующий переход произошел вблизи 163 °С и 171 °С и соответствовал плавлению. Таким образом, перед плавлением рекристаллизация не происходила. 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 нанокompозита ПЛА/ГАП, образующегося при 3D-печати, соответствует первому нагреву (Рисунок 50б), когда α' -фаза не наблюдалась, поэтому возвращающее напряжение 3D-печатных материалов будет определяться только стабильной α -фазой и степенью кристалличности.

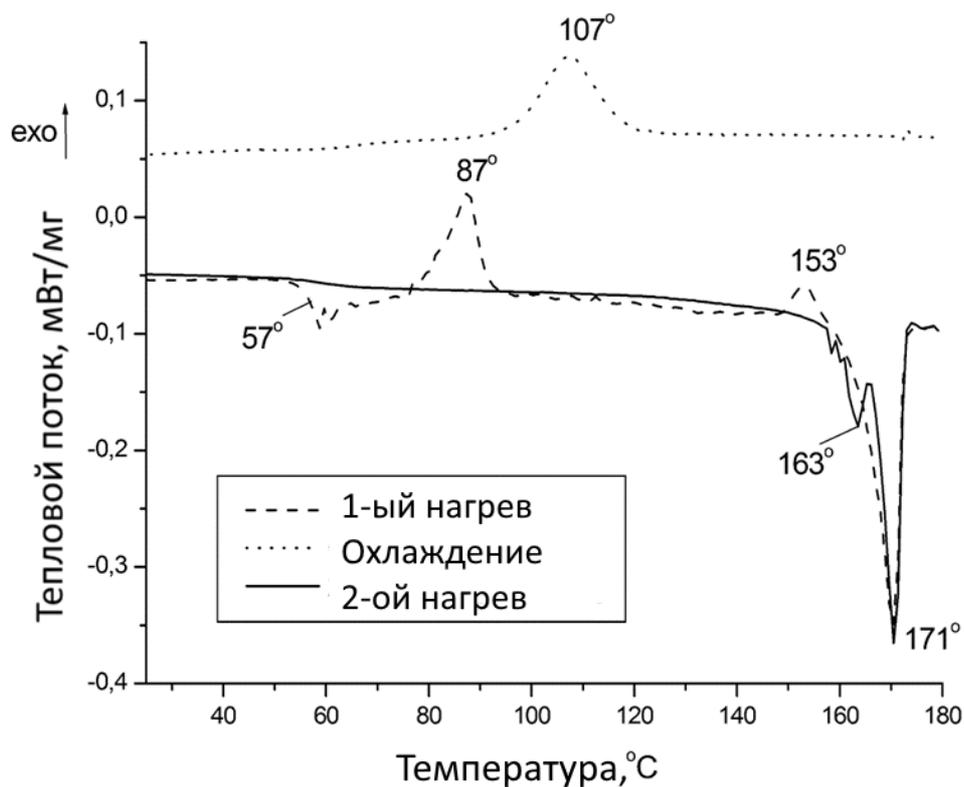
Таблица 4 – Оценка степени кристалличности по результатам ДСК [41]

	1 ^{ый} нагрев				2 ^{ой} нагрев			
	$\omega_{\text{ПЛА}}$	$\Delta H_{\text{пл}}$, Дж/г	$\Delta H_{\text{х.к.}}$, Дж/г	χ , %	$\omega_{\text{ПЛА}}$	$\Delta H_{\text{пл}}$, Дж/г	$\Delta H_{\text{х.к.}}$, 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

Добавление наночастиц ГАП приводит к изменению степени кристалличности матрицы ПЛА (таблица 4). Степень кристалличности (χ , %) была рассчитана по данным ДСК для второго нагревателя по формуле (2), принимая во внимание, что энтальпия плавления ПЛА со 100 % кристалличностью составляет $\Delta H_m^{100} = 93$ Дж/г. Степень кристалличности ПЛА и нанокompозита ПЛА/ГАП составила 40,4 и 57,8 % соответственно. Степень кристалличности как образцов ПЛА, так и ПЛА/ГАП была 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.



А)



Б)

Рисунок 50 – Пример кривых ДСК (1-ый нагрев, охлаждение, 2-ой нагрев) для напечатанного на 3D-принтере ПЛА (А) и нанокompозита ПЛА / 15%ГАП (Б) [41]

2.3 Оценка кажущейся энергии активации ЭПФ полимера T_g - типа и T_m -типа

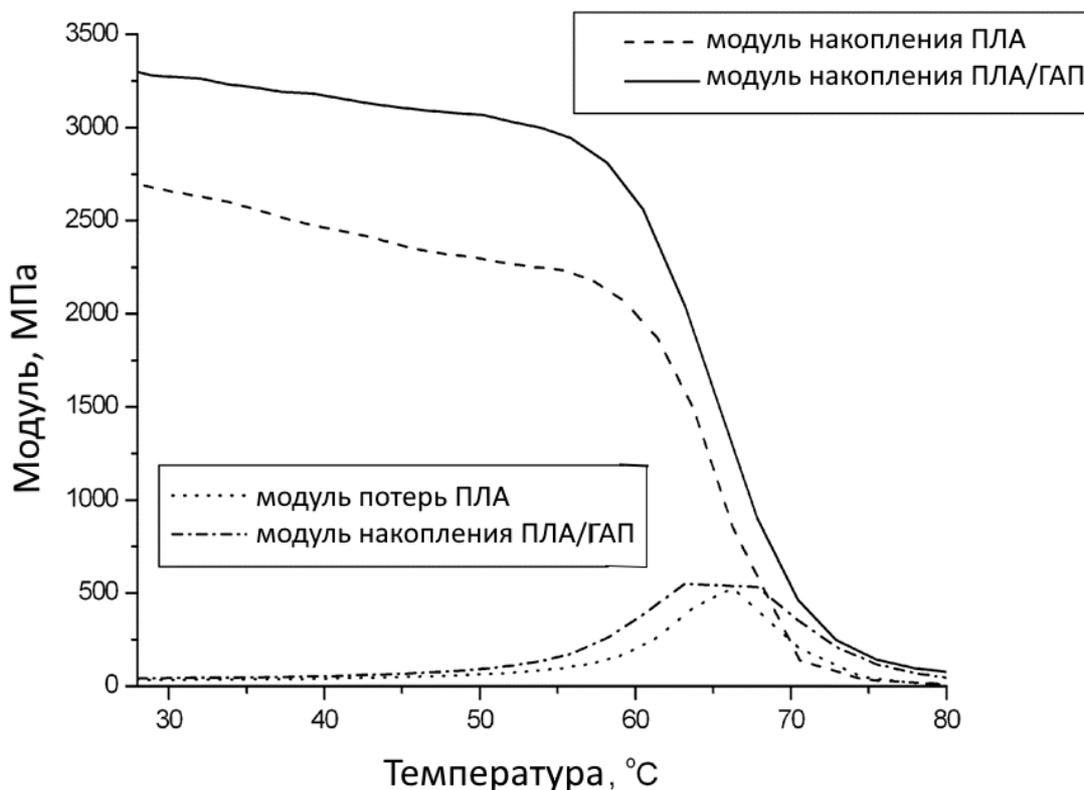
Поведение модуля упругости, модуля потерь и внутреннего трения для напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП при нагреве до 80 °С, показанное на Рисунке 51, подробно описано в [41]. Модули упругости менялись во время нагрева, но при стекловании модуль упругости резко снизился и модуль потерь достиг максимума. Начало быстрого изменения модуля упругости как для 3D-печатных пористых каркасов из ПЛА, так и для ПЛА/ГАП наблюдалось при близких температурах (выше 56-58 °С). Начало быстрого изменения модуля потерь было одинаковым для обоих типов образцов. Эти температуры согласуются с результатами ДСК.

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, что согласуется с [126]. Большой модуль упругости в стеклообразном состоянии приведет к большей устойчивости формы после охлаждения при переходной температуре, а большой модуль в

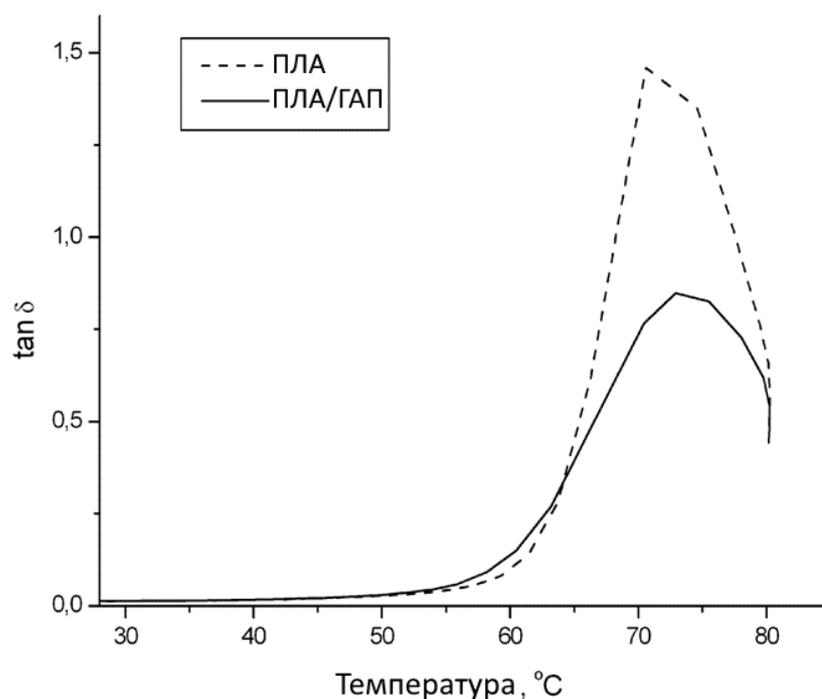
высокоэластичном состоянии приведет к значительному восстановлению формы во время активации ЭПФ нагреванием, что согласуется с [127]. Поведение кривых модулей потерь (Рисунок 51а) указывает на то, что энергия, рассеиваемая или теряемая в виде тепла, в случае каркаса из ПЛА/ГАП была выше.

Внутреннее трение ($\tan \delta$) как функция температуры показана на рисунке 51б. Интенсивность пика $\tan \delta$ 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 приводило к ограничению сегментных движений макромолекул ПЛА и изменению трения между молекулярными цепями во время стеклования, что согласуется с [128-129].

Наноккомпозит ПЛА/ГАП как аморфно-кристаллический материал содержал жесткие фазы: ламели ПЛА и частицы ГАП. Активация подвижности молекулярных цепи в этих областях происходила при разных температурах. Однако такое разнообразие подвижности молекулярных цепей не привело к существенному изменению температурного интервала перехода, что согласуется с [114,130].



А)



Б)

Рисунок 51 – Зависимость модуля накопления и модуля потерь (А) и внутреннего трения ($\tan \delta$) (Б) от температуры для 3D-печатных пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП, измеренные на частоте 5 Гц [41]

Необходимо отметить, что СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m -типа) и ПЛА (полимер с ЭПФ T_g -типа) не демонстрирует полностью обратимой деформации после снятия нагрузки при больших значениях деформации, как в эластомерах, но при этом, есть практически полностью обратимая деформация при ЭПФ. Поэтому по аналогии предложено оценивать кажущуюся энергию активации памяти формы как энергию релаксации при процессе стеклования $E_{\text{ЭПФ}} = E_{\text{релакс}}$. Таким образом, под энергией активации памяти формы предлагается понимать теплоту, 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 $\tan \delta$. Зависимости $\tan \delta$ 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:

$$\ln f = \ln A - \frac{\Delta E_a}{RT}, \quad (4)$$

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

$$\Delta E_a = -R \left[\frac{d(\ln f)}{d(1/T_g)} \right] \quad (5)$$

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 [131]. 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 играть роль энергии активации ЭПФ. График Аррениуса для стеклования напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП показан на Рисунке 52. Рассчитанные кажущиеся энергии активации для образцов ПЛА и ПЛА/ГАП, напечатанных на 3D-принтере, составили 490 и 555 кДж/моль соответственно (таблица 5). Следует отметить, что коэффициент корреляции R^2 во всех случаях составил $>0,9$. Значение кажущейся энергии активации в случае нанокompозита 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,

могут быть завышены, что может быть связано с изменением величины барьера α -перехода с температурой, что согласуется с выводами в [132].

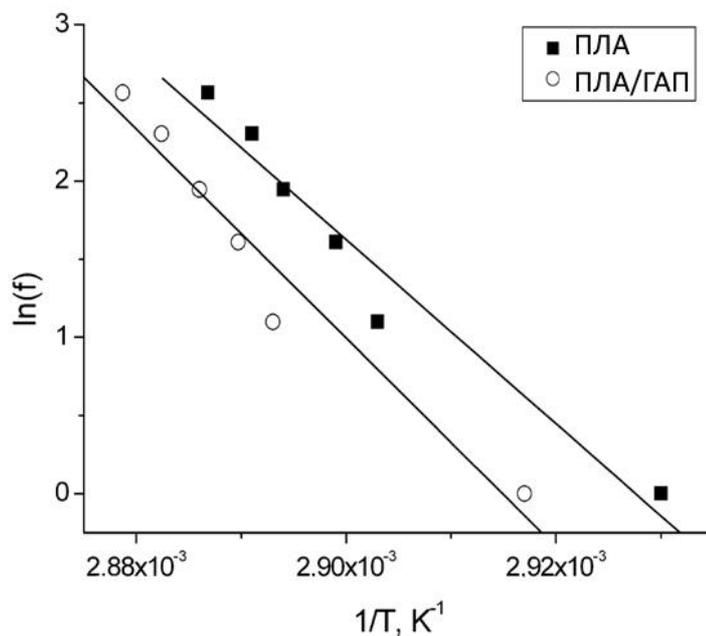


Рисунок 52 – График Аррениуса для перехода при стекловании образцов ПЛА и ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати [41]

Таблица 5 – Определение кажущейся энергии активации стеклования по данным ДМА для образцов ПЛА и ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати [41]

Материал	f , Гц	$\tan \delta$	T , К	Наклон	Коэффициент корреляции, (R^2)	ΔE_a , кДж/моль
ПЛА	1	1.683	341.27	-58886	0.9548	490
	3	1.650	344.45			
	5	1.653	344.93			
	7	1.630	345.51			
	10	1.608	345.91			
	13	1.619	346.4			
ПЛА / ГАП	1	0.836	342.82	-66739	0.9548	555
	3	0.853	345.66			
	5	0.848	346.05			
	7	0.846	346.50			
	10	0.841	346.93			
	13	0.839	347.37			

Аналогично расчетов для материалов на основе ПЛА был проведен расчет кажущейся энергии активации памяти формы в СВМПЭ (полимере с ЭПФ T_m -типа), составившей 191 кДж/моль. Для эксперимента был разработан держатель для волокон, модель которого представлена на Рисунке 53. Держатель был изготовлен при помощи 3D-печати. Материал держателя – алюминиевый сплав с высокой теплопроводностью. Перед началом эксперимента были изготовлены волокна на основе СВМПЭ GUR 4120 с молекулярной массой 5 млн. г/моль и ориентированы со степенью ориентации 8. Для исследования энергии активации полимерное волокно помещалось в держатель. Один конец волокна фиксировался, другой оставался свободным. Затем держатель помещался в изотермическую среду при различных температурах в диапазоне 130-145 °С. В качестве изотермической среды использовалось силиконовое масло. Одновременно с помещением волокна в масло производилась высокоскоростная съемка, в ходе которой фиксировалось изменение длины ориентированных волокон.



Рисунок 53 – Держатель для волокон СВМПЭ, разработанный и изготовленный методом 3Д-печати из алюминиевого сплава совместно с К.Няза, для проведения серии экспериментов по оценке кажущейся энергии активации полимера с ЭПФ T_m -типа [48]

Для четырех различных температур была определена скорость изменения длины. Затем построен график в логарифмических координатах, где по оси ординат отложен логарифм скорости изменения длины ($\ln \omega$), а по оси абсцисс $1/T$. Пример графика приведен на Рисунке 54. 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 подвод теплоты из окружающей среды.

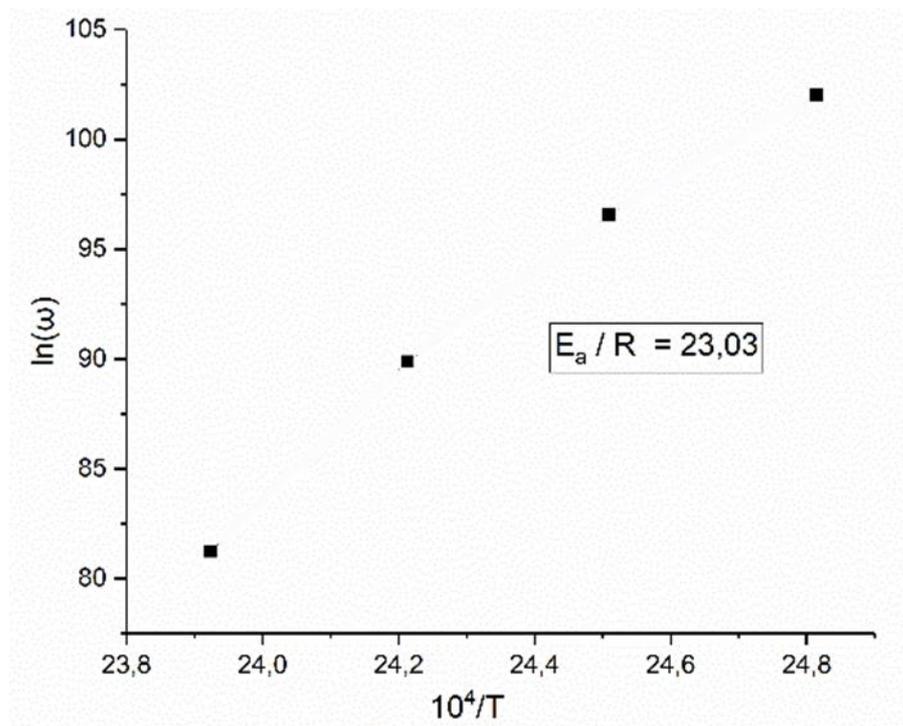


Рисунок 54 – Пример графика изменения скорости длины ориентированных волокон СВМПЭ (степень ориентации 8) от времени [48]

2.4 Зависимость возвращающих напряжений от температуры ориентации при «программировании» ЭПФ и молекулярной массы полимера T_m -типа

От величины возвращающих напряжений зависит функциональность полимерных структур, область и ограничения их применения. Активация ЭПФ при нагревании приводит к возвращению макромолекул полимера к прежнему состоянию. В процессе перехода от временной (ориентированной) формы полимера к исходной, в полимере развиваются возвращающие напряжения. Для полимера с ЭПФ T_m -типа (СВМПЭ) была изучена зависимость возвращающих напряжений от температуры ориентации при «программировании» ЭПФ и молекулярной массы полимера.

Для этого в серии экспериментов, подробно описанных в [48], СВМПЭ ориентировали до состояния волокна, а затем оба конца ориентированного волокна закрепляли в захватах ДМА. На нижний конец ориентированного волокна была приложена минимальная предварительная нагрузка, равная 0,00001 Н. Далее производился нагрев ориентированных волокон от комнатной температуры до 150 °С со скоростью 2 °С/мин. При проведении эксперимента расстояние между захватами оставалось постоянным. С увеличением температуры в ориентированных волокнах за счет ЭПФ развиваются возвращающие напряжения, направленные на сокращение волокна (возвращение волокна к исходной форме). Рисунок 55 демонстрирует диаграммы развития возвращающих напряжений в ориентированных волокнах СВМПЭ с различной молекулярной массой и степенью вытяжки. Для всех типов ориентированных волокон наблюдается тенденция к увеличению возвращающих напряжений с ростом температуры ориентации. Величина возвращающих напряжений в полимере зависит от степени ориентации макромолекул. С ростом степени ориентации макромолекул в полимере наблюдается увеличение возвращающих напряжений. Косвенным признаком увеличения степени ориентации макромолекул является степень вытяжки. Однако, в нашем случае ориентированные волокна СВМПЭ с молекулярной массой $2 \cdot 10^6$ г/моль, имеющие максимальную степень вытяжки, продемонстрировали минимальные значения возвращающих напряжений - 14 МПа (ориентация при температуре 120 °С). Ориентированные волокна из СВМПЭ с молекулярной массой $15 \cdot 10^6$ г/моль демонстрируют возвращающие напряжения на уровне 16 МПа при температуре вытяжки 120 °С. Максимальные возвращающие напряжения 24 МПа имеют ориентированные волокна из СВМПЭ с молекулярной массой $5 \cdot 10^6$ г/моль. Причем максимальные возвращающие напряжения наблюдаются при температуре вытяжки 100 °С.

В процессе ориентации СВМПЭ могут протекать процессы проскальзывания макромолекул между собой, которые не приводят к эффективной ориентации. Для СВМПЭ с молекулярной массой $2 \cdot 10^6$ г/моль проскальзывание макромолекул наблюдается в большей степени, чем для других полимеров, и рост степени вытяжки не приводит к эффективной ориентаций полимерных цепей. СВМПЭ с молекулярной массой $15 \cdot 10^6$ г/моль несмотря на то, что имеет не высокую плотность физических зацеплений, был вытянут только в 3 раза и температура вытяжки практически не влияла на этот параметр. Столь высокая молекулярная масса $15 \cdot 10^6$ г/моль накладывает серьезные ограничения на процессы термоориентирования и оптимизация этих процессов требует проведения отдельных исследований.

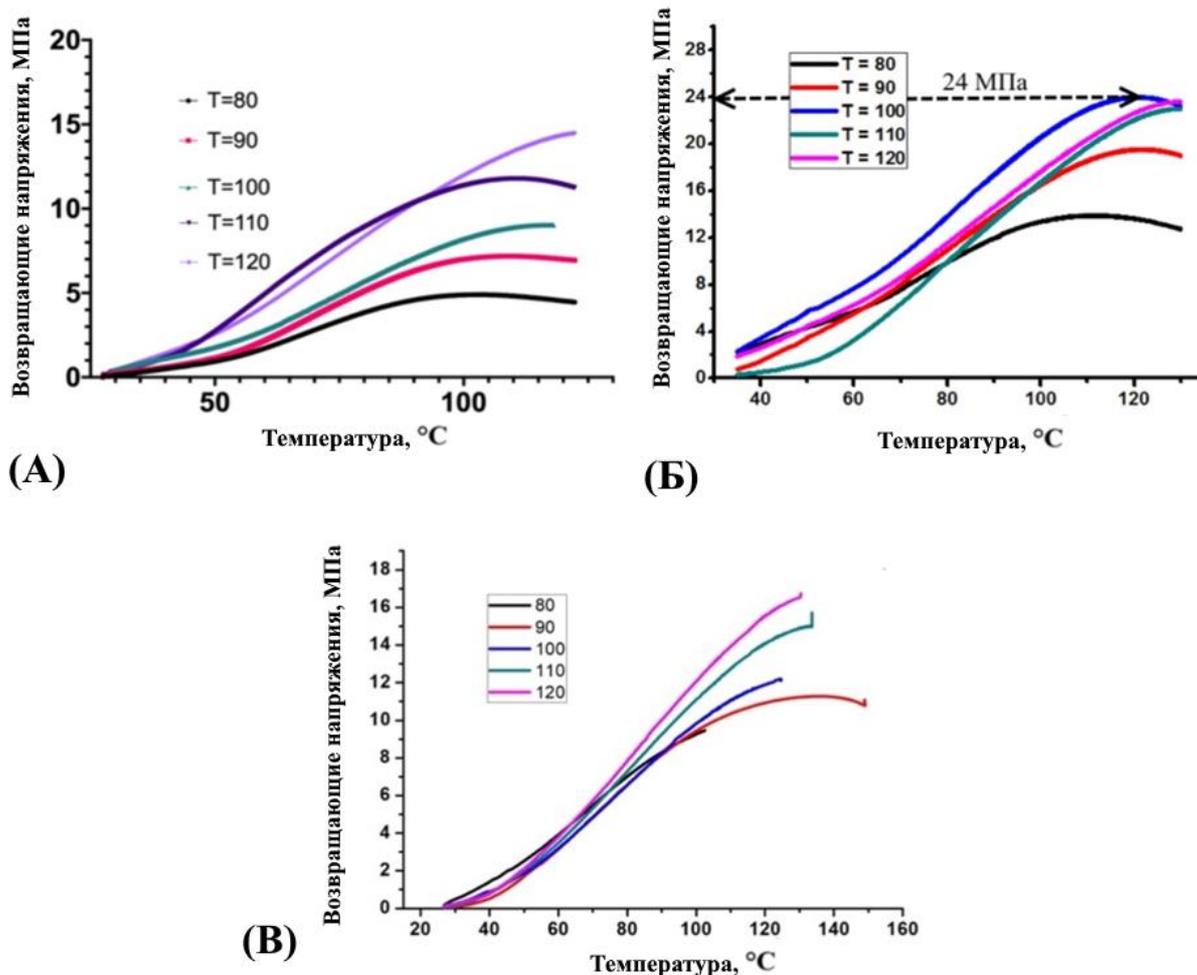


Рисунок 55 – Зависимость возвращающих напряжений ориентированного СВМПЭ, полученного совместно с А.М.Максимкиным, от температуры ориентации для СВМПЭ с молекулярной массой $2 \cdot 10^6$ г/моль (А), $5 \cdot 10^6$ г/моль (Б) и $15 \cdot 10^6$ г/моль (В) [48]

В процессе ориентирования волокон СВМПЭ макромолекулы изменяют свою конформацию, которая приводит к упорядочению структуры. Сегментальная ориентация, связанная с увеличением транс конформеров в полимерной цепочке, способствует большему упорядочению по сравнению с макромолекулярной ориентацией. Поэтому увеличение сегментальной ориентации в процессе термоориентирования волокон СВМПЭ является приоритетным процессом.

Учитывая, что ориентированные структуры на основе из СВМПЭ с молекулярной массой $5 \cdot 10^6$ г/моль демонстрируют максимальные возвращающие напряжения при температуре вытяжки 100 °С и потенциально обладают максимальной сегментальной ориентацией, их можно должно рекомендовать для получение материалов и изделий со стабильными свойствами ЭПФ.

2.5 Влияние температуры «программирования» ЭПФ на возвращающие напряжения

Влияние температуры «программирования» ЭПФ на возвращающие напряжения изучали для различных температур «программирования» (58, 61, 64, 67 °С) из-за широкого интервала стеклования (Рисунок 50). Выбор первой температуры (58 °С) для исследования был обусловлен изменением модуля упругости, переходом материала в высокоэластическое состояние и возможностью деформации во временную форму, как показано выше (Рисунок 51). Осуществлялось «холодное программирование» (ниже зоны стеклования: 58 °С и 61 °С) и «теплое программирование» (внутри зоны стеклования: 64 °С и 67 °С) (Рисунок 56).

Температура программирования оказала влияние на возвращающие напряжения (таблица 6). Возвращающие 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, но при более высоких температурах движущей силой была также энтропийная составляющая. Сжатие на 5 % деформации для всех типов образцов привело к накоплению напряжений (таблица 6). Меньший пик возвращающих напряжений как для каркасов из ПЛА, так и для ПЛА/ГАП, запрограммированных на 58 °С и 61 °С, может быть обусловлен образованием и накоплением дефектов (расслоений на границе раздела слоев 3D-печати, микротрещин, локальных пластических деформаций). во время сжатия.

Максимальные возвращающие напряжения (таблица 6) для напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП наблюдались при 58 и 64 °С, соответственно, и были связаны с самым высоким модулем упругости в измеренном диапазоне температур, что соответствует рисунку 50а. Но самые высокие возвращающие напряжения были достигнуты при 64 °С для обоих типов образцов. Это может быть связано с одновременным увеличением внутренней энергии из-за изменения взаимного положения макромолекул после сжатия и уменьшением энтропии из-за частичного упорядочения мягкой аморфной фазы в локальных перенапряженных участках. Наиболее заметный эффект был в случае пористого каркаса из ПЛА/ГАП, напечатанного на 3D-принтере.

При увеличении деформации до 20 % при той же температуре 64 °С 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.

Таблица 6 – Влияние температуры «программирования» ЭПФ на возвращающие напряжения при 5% деформации биомиметических каркасов путем сжатия во временную форму с последующей активацией ЭПФ [41]

Температура, °С	ПЛА		ПЛА/ГАП	
	Напряжение ¹ , МПа	Возвращающие напряжения ² , МПа	Напряжение ¹ , МПа	Возвращающие напряжения ² , МПа
58	0.16	0.05	0.07	0.05
61	0.05	0.04	0.05	0.04
64	0.08	0.06	0.08	0.08
67	0.06	0.05	0.03	0.02

1 – напряжение при деформации образца во временную форму

2 – возвращающие напряжения при активации ЭПФ

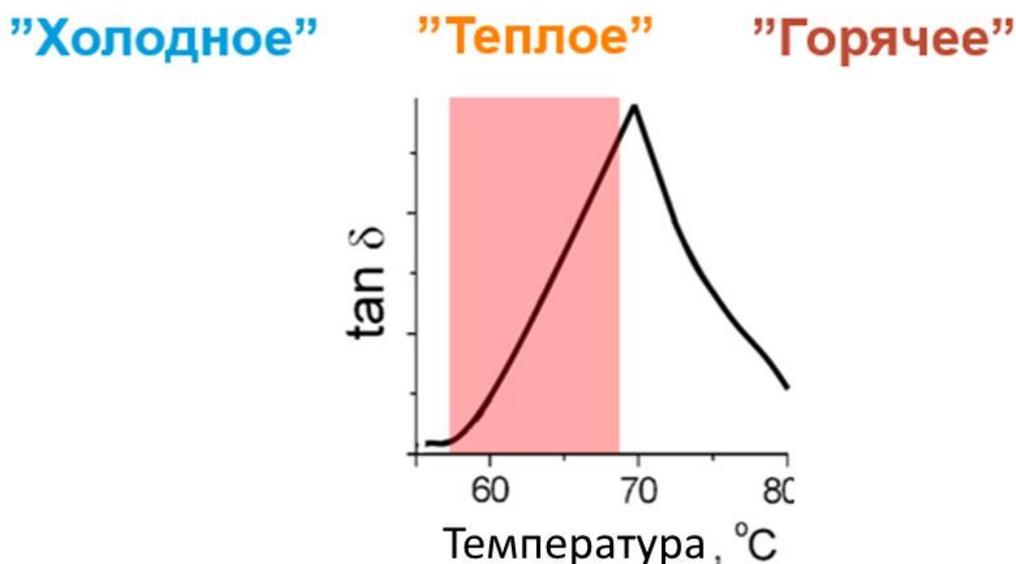


Рисунок 56 – Классификация диапазонов температур «программирования» ЭПФ [41]

На рисунке 57 показана зависимость возвращающего напряжения от количества циклов для напечатанных на 3D-принтере пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП при испытаниях на сжатие. Каркас ПЛА/ГАП выдержал всего 3 цикла со 100% восстановлением. В дальнейшем восстанавливаемая деформация снизилась на 0,1-0,2 %.

Это сопровождается резким падением скорости восстановления формы: образцам требовалось более 20 минут для восстановления формы. Образцы напечатанных на 3D-принтере пористых ПЛА-каркасов восстанавливались до 100 % за 10 циклов, но также с падением скорости восстановления формы. Скорость восстановления формы пористых каркасов из 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.

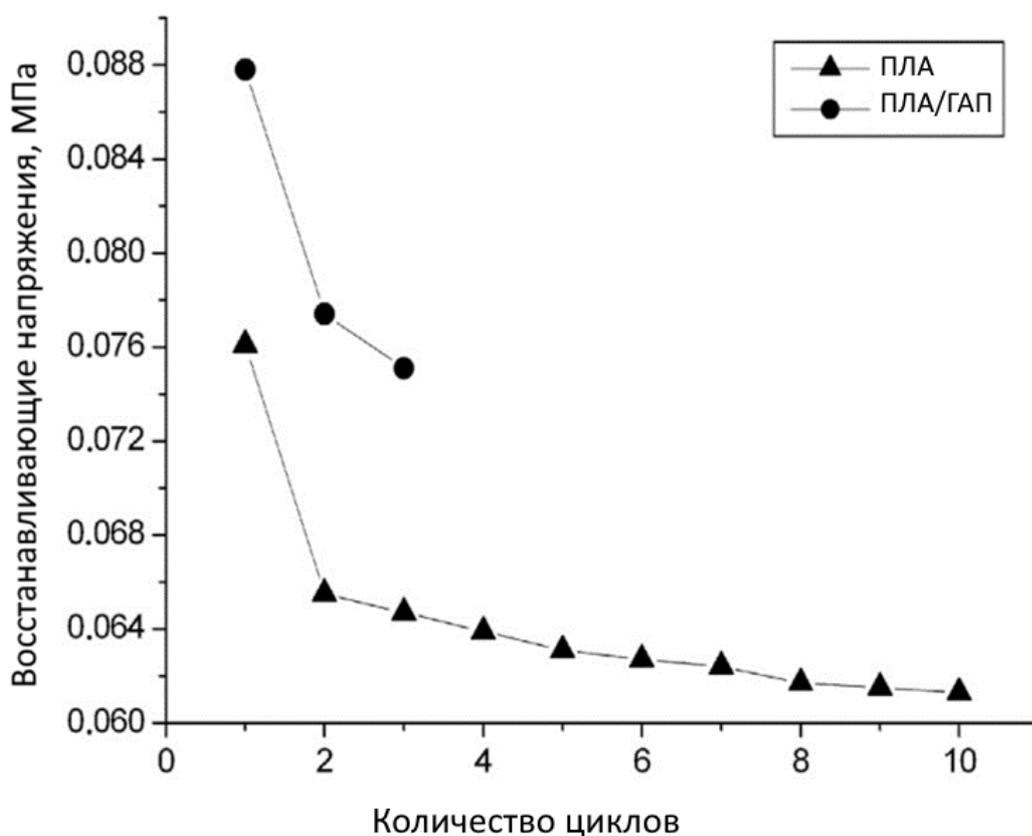


Рисунок 57 – Зависимость возвращающих напряжений от количества циклов для 3D-печатных пористых биомиметических каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП [42]

Увеличение количества циклов «программирование – активация ЭПФ» приводило к снижению скорости восстановления формы и возвращающих напряжений за счет накопления дефектов.

2.6 Термомеханическая модель описания ЭПФ в полимерных материалах T_g - и T_m -типа

В научной литературе предпринято лишь несколько попыток разработать модели количественного прогнозирования ЭПФ, что важно с практической точки зрения. Подходы для описания ЭПФ в литературе можно разделить на два типа: подход фазового перехода и подход вязкоупругости. Первый подход основан на моделировании микромеханики материала при изменении состояния [133-147] и подразумевает описание «жесткой» и «мягкой» фазы. Две фазы могут превращаться друг в друга в процессе стеклования. Объемная доля каждой фазы является функцией температуры. При изменении температуры фазовый переход сопровождается накоплением и высвобождением «замороженной» деформации. Модели, основанные на фазовом переходе, первоначально применялись для аморфных полимеров. Однако некоторые исследователи не считают, что стеклование следует классифицировать как фазовый переход, рассматривая стеклование как фазовый переход второго рода. Поэтому в последнее время модель фазового перехода все шире применяется для полукристаллических полимеров, описывая плавление кристаллической фазы как фазового перехода первого рода. Таким образом, такое описание могло быть использовано в отношении СВМПЭ, являющегося аморфно-кристаллическим полимером.

Второй подход основан на существующих моделях вязкоупругого поведения полимеров для описания ЭПФ [148-152].

Как правило, термовязкоупругие модели обычно состоят из нескольких реологических элементов, таких как пружина, демпфер и фрикционные элементы. Такие модели вводят вязкость, чтобы отобразить изменение подвижности полимерных цепей. Таким образом, такие реологические модели характеризуют релаксацию напряжений и поведение материала, зависящее от скорости. В ранних моделях, разработанных Тобуши и коллегами [151, 153, 154], вязкость и время релаксации не были явно записаны как функции температуры и касались описания ЭПФ полимеров после малых деформаций. Самая первая модель базировалась на следующем описании напряжения-деформации:

$$\dot{\varepsilon} = \frac{\dot{\sigma}}{E} + \frac{\sigma}{\eta} - \frac{\varepsilon - \varepsilon_s}{T} + \alpha \dot{T}, \quad (6)$$

$$\varepsilon_s = c(\varepsilon_c - \varepsilon_l), \quad (7)$$

где σ , ε и T обозначают напряжение, деформацию и температуру соответственно. Ключевыми параметрами материала E , η , τ и α являются модуль упругости, вязкость, время релаксации и коэффициент теплового расширения соответственно, а ε_c и ε_l обозначают деформацию ползучести и ее критическое значение. В модели предполагается, что невосстанавливаемая деформация ползучести ε_s из-за скольжения (когда сила превышает внутреннее трение) находится в пропорциональной зависимости от деформации ползучести.

Позже концепцию термовязкоупругости использовали Нгуен и др. [134] и Кастро и др. В [155] было предположено, что временная форма является прямым результатом «заморозки» деформаций в неравновесных элементах.

Следует отметить, что феноменологическая модель, разработанная Лю и соавт. [133,156], в которой стеклование рассматривается как фазовый переход, послужила основой для многих работ по моделированию в последние годы [135,136,141,157-161].

Во многих из этих моделей накопленная деформация использовалась для описания механизма реализации эффекта памяти формы, что было первоначально предложено Лю и др. [133]. Кроме того, описание внутреннего трения для эффекта памяти формы, предложенное Тобуси и др. [151,153,154], также использовано в последующих моделях [162-169].

Одним из преимуществ термовязкоупругих моделей является то, что они точно соответствуют физике полимеров в отношении эффектов памяти формы в аморфных полимерных материалах и, таким образом, могут быть легко использованы для учета других эффектов, таких как старение полимера.

Ранние термовязкоупругие модели ЭПФ предполагали, что релаксация напряжений является относительно простым процессом, который может быть описан одним процессом релаксации (или одним элементом Максвелла или Кельвина-Фойгта в одномерном реологическом представлении). Однако реальные полимеры имеют несколько типов релаксации из-за, как правило, сложной макромолекулярной структуры, поэтому требуется больше элементов в таких моделях.

Позднее Ли и соавторы предложили комбинацию двух подходов фазового перехода и вязкоупругой модели [170].

Публикации, описывающие моделирование деформации/восстановления при активации памяти формы, вводят обычно сложные комбинированные модели, включающих ряд параметров материала, которые необходимо было определить в экспериментах, в основном при динамическом механическом анализе (ДМА). Механические свойства полимеров в области стеклования существенно изменяются, так как существенно зависят

от температуры. На основе результатов динамических механических испытаний модуль упругости E может быть выражен одной экспоненциальной функцией температуры как:

$$E = E_g \exp \left\{ a_E \left(\frac{T_g}{T} - 1 \right) \right\}, \quad (8)$$

где T_g - температура стеклования, E_g - модуль Юнга, когда $T = T_g$, а a_E — наклон прямой линии, полученный из экспериментальных данных. Аналогично, кривые изменения других механических коэффициентов, таких как η , τ , c и ε_l (вязкость, время релаксации, коэффициент теплового расширения и деформация ползучести), вследствие стеклования, в основном совпадают с кривыми E . Следовательно, для выражения характеристик ЭПФ в области стеклования, все параметры материала могут быть выражены так же.

Такая модель обеспечивает простой метод эффективного прогнозирования свойств ЭПФ материала, таких как устойчивость формы, процент восстановления формы и возвращающие напряжения. Однако применимость этой модели ограничена случаями небольшой одномерной деформации до 10%.

Таблица 7 – Наиболее распространенные модели описания термоактивируемых полимеров с ЭПФ [171]

Категория	Модель	Основные зависимости	Ссылка на источник
Реологические модели	Простая модель вязкоупругости	$\sigma + \frac{\mu(T)}{(E_1(T)+E_2(T))} \frac{d\sigma}{dt}$ $= \frac{\mu(T)}{(1+E_1(T)/E_2(T))} \left(\frac{d\varepsilon}{dt} - \alpha \frac{dT}{dt} \right)$ $+ \frac{1}{(1/E_1(T)+1/E_2(T))} (\varepsilon - \alpha(T - T_0))$	[172]
	Модель термовязкоупругости	$\sigma^n = \frac{E^r}{6} \frac{T}{T_h} F^e F^{eT} - pI$ $\sigma^U = L^e [\ln(V^e)]$	[156]
	Фракционная модель вязкоупругости	$\sigma_M(t) = \sigma_{eq}(t) + \sum_{i=1}^m \sigma_i(t)$ $= E_{eq} \varepsilon_M(t)$ $+ \sum_{i=1}^2 [E_i \int_{t_0}^t E_{\beta} \left(- \left(\frac{t-\xi}{\tau_i} \right)^{\beta} \right) \frac{d\varepsilon_M(\xi)}{d\xi} d\xi$ $+ E_{\beta} \left(- \left(\frac{t-t_0}{\tau_i} \right)^{\beta} \right) \sigma_i(t_0)]$	[173]
Феноменологические модели	Классическая феноменологическая модель	$\sigma = \frac{\varepsilon - \varepsilon_s - \varepsilon_T}{\frac{\phi_f}{E_r} + \frac{1 - \phi_f}{E_c}} = E(\varepsilon - \varepsilon_s - \int_{T_h}^T \alpha dT)$	[174]
	Феноменологическая модель с учетом кинетических эффектов	$\sigma_{total} = \frac{\varepsilon_{total} - \varepsilon_f - \varepsilon_{real} - \varepsilon_T}{\frac{\phi}{E_g} + \frac{1 - \phi}{E_r}}$ $\frac{d\varepsilon_f}{dT} = \frac{d\gamma}{dT} [1 - f(T)] \frac{\varepsilon_{total} - \varepsilon_f - \varepsilon_T}{E_r \left(\frac{\phi}{E_g} + \frac{1 - \phi}{E_r} \right)}$ $\varepsilon_{f-real} = \varepsilon_f - \int_0^t \dot{\varepsilon}_f e^{-\frac{(t-a)}{\tau}} da$	[175]
Комбинированные модели	Модель вязкоупругости с фазовыми переходами	$\varepsilon_{total} = \Sigma \Delta \gamma_r^j (\varepsilon_{r1} + \varepsilon_{r2}^j)$ $+ \Sigma \Delta \gamma_g^j (\varepsilon_{g-mechanics} + \varepsilon_{frozen}^j) + \varepsilon_T$ $\sigma_{total} = \sigma_r^j = \sigma_g^j$ $\sigma_r^j = E_{r1} \varepsilon_{r1}^j = E_{r2} \varepsilon_{r2}^j + \eta \varepsilon_{r2}^j,$ $\sigma_g^j = E_g \varepsilon_{g-mechanics}^j$	[170]

Различные варианты современных моделей, описывающих термоактивируемые полимеры с ЭПФ приведены в [171].

Большинство моделей были разработаны для биоинертных полимерных материалов. В работе Вонга и др. [8] для описания ЭПФ, заданного при одноосном растяжении, в отношении биорезорбируемого аморфного сополимера поли(D,L-лактид-когликолид) (PDLLGA) применена термомеханическая модель, основанная на теории механического поведения полимеров [137,176-179].

Модель вязкопластического поведения полимеров описана в [176] Поведение аморфного полимерного твердого тела в зависимости от скорости деформации и температуры основано на так называемом правиле течения [176]. Для одноосной деформации правило течения сводится к одномерному случаю, обычно выражаемому как:

$$\sigma_E - \sigma_N = \sigma_v, \quad (9)$$

Это уравнение похоже на одномерную модель, предложенную Суини и др. [179] и Моршедяна, Хонакара и Расули [152], однако с некоторыми различиями. Модель состоит из упругого пружинного элемента, последовательно соединенного с эластичной сеткой, и вязкопластических элементов, расположенных параллельно.

Напряжение в упругой пружине (σ_E) равно приложенному напряжению ($\sigma = \sigma_E$). σ_N – возвращающее напряжение, вызванное «энтропийной» упругостью, σ_v – вязкопластическое напряжение. σ_N получается из производной внутренней энергии $\left(\frac{\partial U}{\partial L}\right)_{T,V}$, где изменение длины связано с атомными взаимодействиями, как подробно описано Маттисом и Сутером [180].

Определяющее соотношение, используемое для упругих элементов, имеет вид [179]:

$$\sigma_E = E(T) \ln(\lambda_E), \quad (10)$$

где: $E(T)$ – модуль упругости, λ_E – коэффициент растяжения упругой пружины.

В случае аморфных полимерных материалов термин σ_N рассчитывается из $T\left(\frac{\partial S}{\partial L}\right)_{T,V}$ [181]. Элемент «молекулярной сети» может быть описан через уравнение, предложенное Арруда и Бойсом в [176]:

$$\sigma_N = \frac{G}{3} \sqrt{N} L^{-1} \left\{ \frac{\lambda_{\text{цепи}}}{\sqrt{N}} \right\} \frac{(\lambda_N^2 - \lambda_N^{-1})}{\lambda_{\text{цепи}}}, \quad (11)$$

$$\lambda_{\text{цепи}} = \frac{(\lambda^2 + \frac{2}{\lambda})}{\sqrt{3}}, \quad (12)$$

где G – модуль упругости сети; N — количество статистических связей между двумя сшивками. В аморфных термопластах, не имеющих сшитой структуры, значение N связано с числом сегментов цепи между точками физического переплетения в полимерной цепи. $\lambda_{\text{цепи}}$ — это протяженность цепи, а λ_N — расширение сети. L^{-1} обозначает обратную функцию Ланжевена.

Вязкопластический элемент (или вязкоупругий, в зависимости от температуры) обладает свойством течения, зависящего от напряжения, что описывается соотношением типа Эйринга [178-179]:

$$\frac{\dot{\lambda}_V}{\lambda_V} = \frac{\sigma_V}{\eta} = \left(\frac{\sigma_V v}{k_B T} \right), \quad (13)$$

где: η — кажущаяся вязкость, A — константа, v — активируемый объем, k_B — постоянная Больцмана, а T — температура. Решение для напряжения имеет вид:

$$\sigma_V = \frac{k_B T}{v} \ln \left(\frac{\dot{\lambda}_V}{A \lambda_V} + \sqrt{\left(\frac{\dot{\lambda}_V}{A \lambda_V} \right)^2 + 1} \right) \quad (14)$$

При достаточно низкой температуре, когда макромолекулы полимера находятся в полностью «замороженном» состоянии, напряжение равно нулю, поэтому:

$$\sigma_V + \sigma_N = 0 \quad (15)$$

Повышенная температура снижает вязкопластическое напряжение, сопротивляющееся течению, и образец полимера реагирует путем увеличения возвращающего напряжения, восстанавливая образец до его первоначальной формы. Тогда из уравнений (11) и (13) получается, что

$$0 = \frac{\eta(T)}{\lambda_V} \frac{d\lambda_V}{dt} + \frac{G}{3} \sqrt{N} L^{-1} \left\{ \frac{\lambda_{\text{цепи}}}{\sqrt{N}} \right\} \frac{(\lambda_N^2 - \lambda_N^{-1})}{\lambda_{\text{цепи}}} \quad (16)$$

Соответственно, температурная зависимость вязкости выражается как [182]:

$$\eta(T) = B e^{\left(\frac{Q_p}{RT}\right)}, \quad (17)$$

где: B — константа, Q_p — энергия активации, а R — газовая постоянная.

Для изотермического восстановления формы можно принять, что $\sigma = 0$ и $T =$ константа. Для неизотермического восстановления температура образца увеличивается с конечной скоростью, при этом одновременно происходит восстановление формы. Примем постоянную скорость нагрева $\beta = dT/dt$. Температура увеличивается постепенно с постоянной скоростью, и соответствующая деформация λ_V рассчитывается путем численного решения уравнений (16)-(17). Тогда процент восстановления равен:

$$R = \left(1 - \frac{\lambda}{\lambda_{max}}\right) \times 100\%, \quad (18)$$

где λ_{max} — максимальная деформация в образце при задании временной формы.

В случае композиционных материалов на основе ПЛА данная модель может иметь только ограниченное применение, так как, как показано в Главе 1-2 ПЛА, полученный разными методами и содержащий дополнительную «жесткую» фазу в виде наночастиц ГАП, не является полностью аморфным.

Описанные автором и коллективом ЦКМ и БиоИнж МИСИС полимерные материалы на основе СВМПЭ (T_m -тип), ПЛА (T_g -тип) и другие не демонстрируют полностью обратимую деформацию после снятия нагрузки, как в эластомерах, но демонстрируют практически полностью (до 98 %) «обратимую» деформацию при активации ЭПФ. В связи с этим предложено для описания ЭПФ в таких материалах использовать модель Максвелла и Александрова-Лазуркина (Рисунок 58), при условии, что $E_{\text{ЭПФ}} = E_{\text{ф.н.}}$.

Модели вязкоупругости

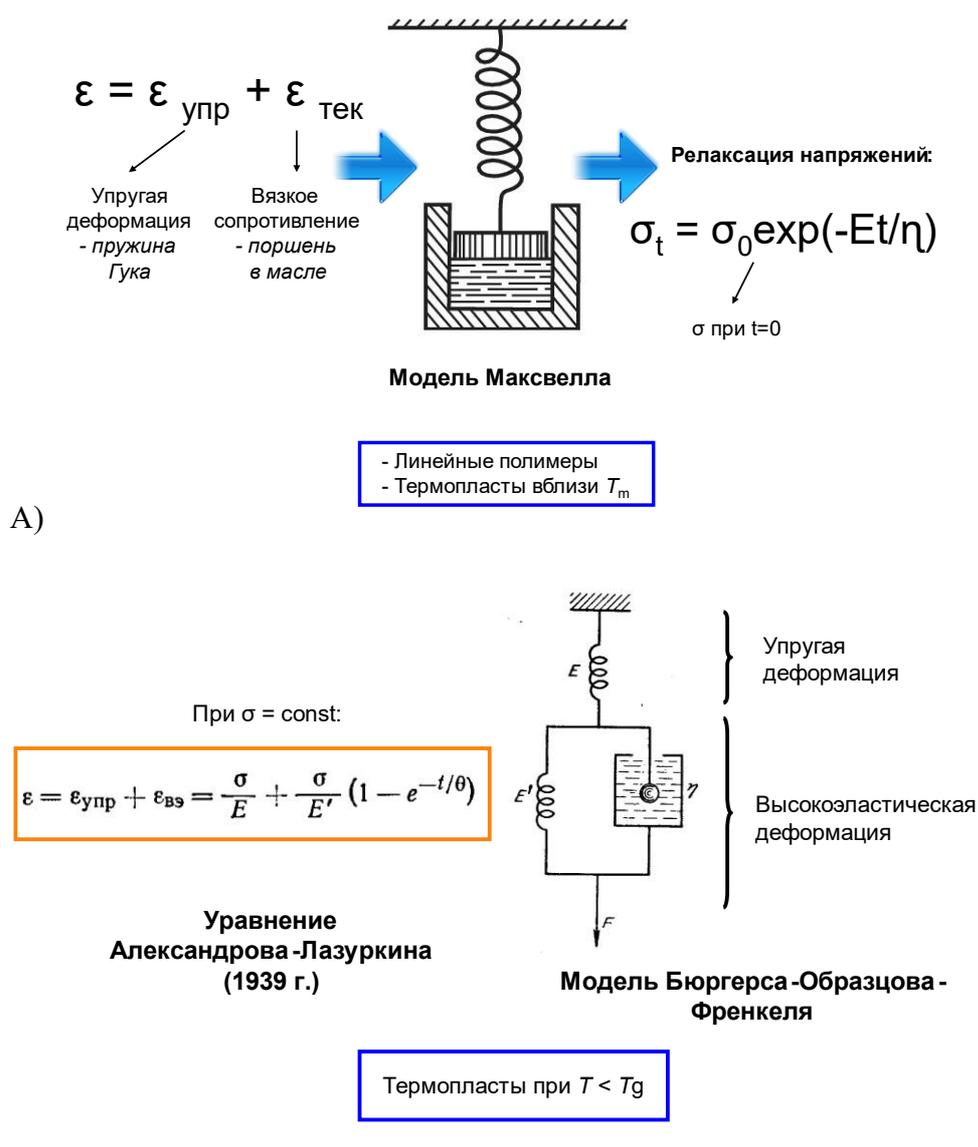


Рисунок 58 – Классические модели вязкоупругости, которые могут быть адаптированы для описания полимерных материалов с ЭПФ T_m - (А) и T_g -типа (Б)

Таким образом, можно предположить, что реализацию эффекта памяти формы на примере ПЛА как полимере T_g -типа можно описать уравнением (19), где первое слагаемое описывает упругое, а второе высокоэластическое поведение ПЛА.

$$E\varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt} = \sigma \tag{19}$$

Приняв, что $\eta(T)$ – функция, зависящая от времени (время и температура связаны линейной зависимостью в случае экспериментов по определению параметров ЭПФ с

помощью ДМА), решим дифференциальное уравнение. Для того, чтобы получить уравнение зависимости возвращающихся напряжений от температуры, необходимо решить неоднородное уравнение 1-ого порядка относительно деформаций.

$$E\varepsilon + \eta\varepsilon' = \sigma \quad (20)$$

Для этого уравнения получим общее решение вида:

$$\varepsilon = C_1 e^{-\frac{Et}{\eta}} + \frac{\sigma}{E} \quad (21)$$

Из (21) можно выразить функцию возвращающихся напряжений:

$$\sigma = E\left(\varepsilon - C_1 e^{-\frac{Et}{\eta}}\right) \quad (22)$$

В уравнении (22) вязкость зависит от температуры по уравнению (17), где $Q = E_{\text{акт}}$.

Для проведения расчетов в случае ПЛА взяты следующие численные значения, находящиеся в соответствии с литературными данными: $E = 1439$ МПа [42], $R = 8,31$ Дж/(моль*К), $E_a = 70$ кДж/моль. Значение энергии активации взято ниже, полученного экспериментально в настоящей главе, так как найденное значение кажущейся энергии активации включает также дополнительные процессы, происходящие в полимере при нагреве, которые не могут быть отделены в рамках эксперимента. При таком значении энергии активации определено значение коэффициента в функции вязкости. Для этого из литературных данных было взято значение вязкости при температуре плавления ПЛА. Таким образом, B в уравнении (17) равна 6×10^{-7} .

Перейдем к частному решению данного дифференциального уравнения, для этого найдем значение коэффициента C_1 . В исходный момент времени деформация равна нулю, следовательно $C_1 = -\sigma/E$. Подставим это значение в уравнение (22):

$$\sigma = E\left(\varepsilon + \frac{\sigma}{E} e^{-\frac{Et}{\eta}}\right) \quad (23)$$

$$\sigma - \sigma e^{-\frac{Et}{\eta}} = E\varepsilon \quad (24)$$

$$\sigma = \frac{E\varepsilon}{1 - e^{-\frac{Et}{\eta}}}, \quad (25)$$

где E считаем неизменной величиной, а искомая функция возвращающих напряжений – $\sigma(\varepsilon, t, T)$. Зная, что $\varepsilon(t, T)$, а T изменялась в ходе эксперимента со временем, можем перейти к $\sigma(T)$.

По экспериментальным данным построен график зависимости деформации от времени (Рисунок 59а). На Рисунке 59а приведено уравнение линии тренда, согласно которому можно решить исходное дифференциальное уравнение. Для этого найдем ε' .

$$\varepsilon' = 32x^3 \times 10^{-12} - 12x^2 \times 10^{-9} + 12x \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-5} \quad (26)$$

Таким образом, зависимость возвращающих напряжений от температуры выглядит следующим образом:

$$\sigma = E(8x^4 \times 10^{-12} - 4x^3 \times 10^{-9} + 6x^2 \times 10^{-7} - 2x \times 10^{-5}) + Be^{\frac{E_a}{RT}}(32x^3 \times 10^{-12} - 12x^2 \times 10^{-9} + 12x \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-5}) \quad (27)$$

Построим графики полученных функций и сравним с экспериментальными значениями возвращающих напряжений в ПЛА (Рисунок 59в).

Таким образом, показано соответствие значений возвращающих напряжений, полученных в эксперименте, предложенной модели вплоть до 55-65 °С. Такое поведение материала может объясняться и использованием в качестве модуля Юнга значения, полученного при комнатной температуре.

Аналогично построим график зависимости возвращающих напряжений от температуры для композиционного материала ПЛА/ГАП. Согласно литературным данным при введении ГАП в ПЛА происходит увеличение E до 2091 МПа [42], $E_a = 79$ кДж/моль (увеличение на 10-15%). Примем, что константа в функции вязкости для ПЛА/ГАП такая же, как и для ПЛА. Для ПЛА/ГАП зависимость деформации от времени зависит иначе (Рисунок 59б).

Аналогично ПЛА найдем уравнение первой производной ε' для ПЛА/ГАП.

$$\varepsilon' = 6t \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-5} \quad (28)$$

Приняв, что константа В в температурной зависимости вязкости равна $4.5E-8$, получим аналогичное совпадение начального значения с экспериментальным возвращающим напряжением в начальный момент времени (Рисунок 59г).

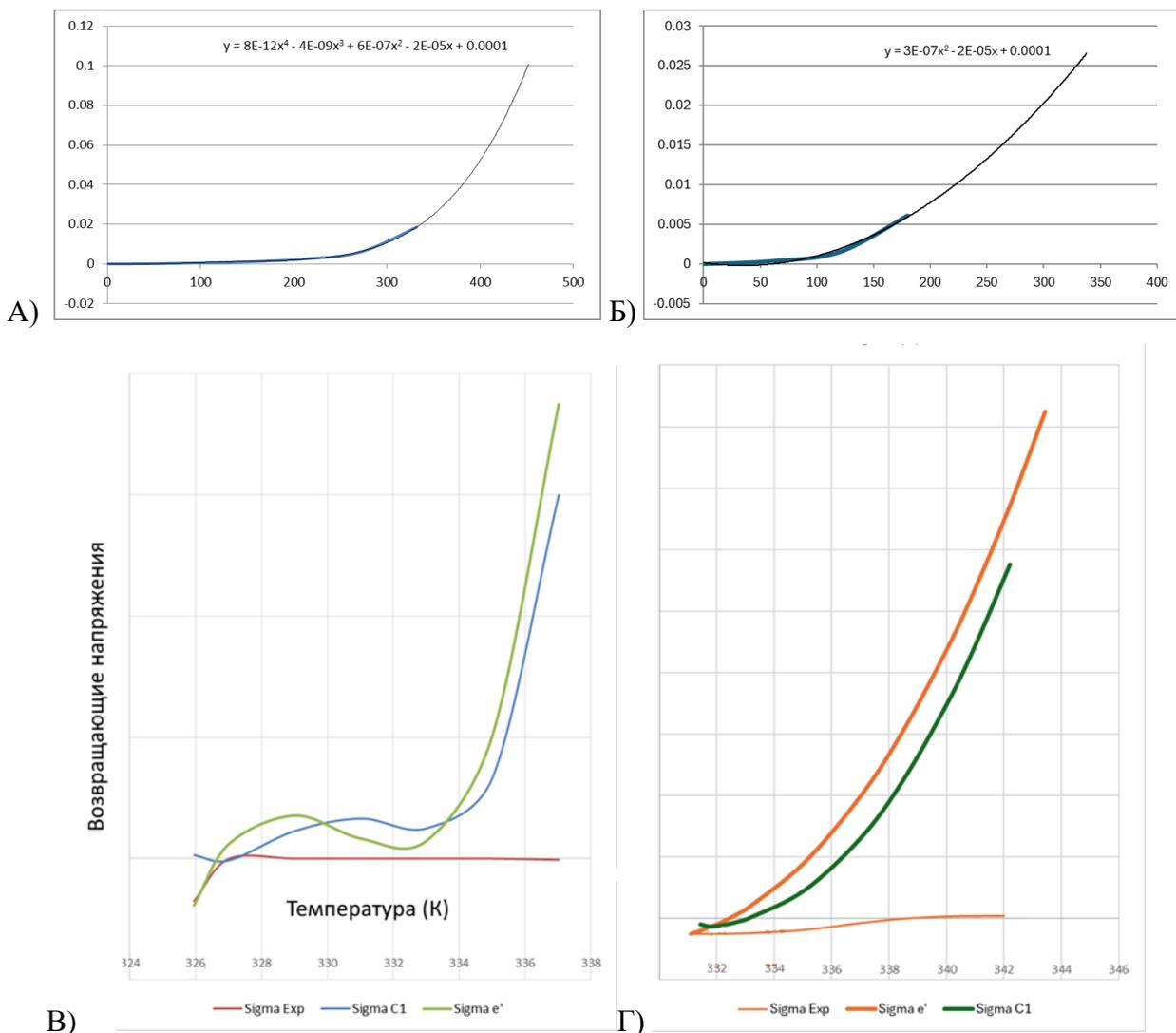


Рисунок 59 – Зависимость деформации от времени для ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) и полученные функции возвращающих напряжений от температуры и экспериментальные значения в случае ПЛА (В) и ПЛА/ГАП (Г)

При сравнении смоделированных кривых зависимости возвращающих напряжений от температуры можно сделать вывод о разных особенностях реализации ЭПФ в случае ПЛА и ПЛА/ГАП (отсутствие перегиба в кривой для ПЛА/ГАП). Также если согласно графикам изменения длины температура первого значительного изменения длины, связанного с релаксацией напряжений и начала перехода в высокоэластическое состояние, для обоих материалов составила $64\text{ }^{\circ}\text{C}$, при этой температуре можно сравнить

теоретические оценки возвращающих напряжений. При температуре $T=337$ К (выше температуры стеклования) по модели (20) возвращающие напряжения для ПЛА и ПЛА/ГАП составили 24,7 и 20 МПа соответственно.

Архитектура исследуемых аморфно-кристаллических полимерных материалов схематично изображена на Рисунке 60. 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. Описание отличия СВМПЭ от ПЭ с меньшей молекулярной массой, приводящего к проявлению ЭПФ описано подробно в отчете о НИОКР [48]. Кристаллические домены действуют как термопереклюватели и «программируются» после охлаждения полимера ниже $T_{кр}$ и отвечают как за временную фиксацию формы, так и за постоянное восстановление формы выше T_m .

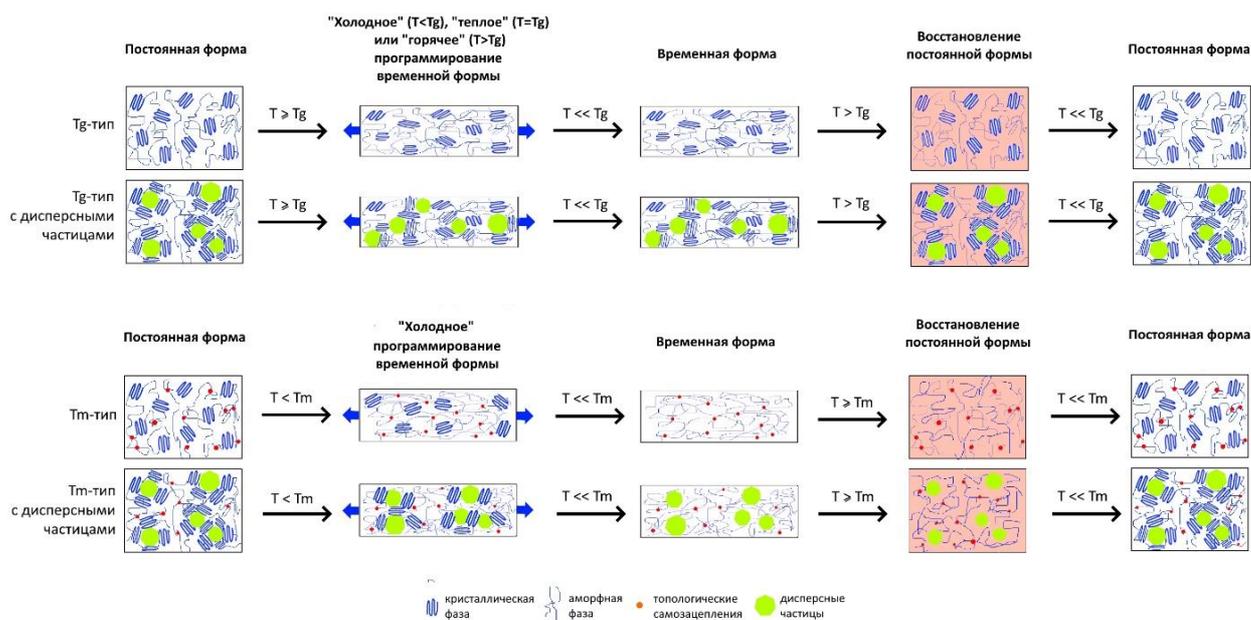


Рисунок 61 – Схематичное изображение ЭПФ в случае аморфно-кристаллических полимерных материалов T_m - и T_g -типа

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).

ГЛАВА 3. Управление температурой активации ЭПФ полимера T_g-типа

3.1 Снижение температуры стеклования при введении ПКЛ и ПЭГ

Проведен комплекс экспериментальных исследований снижения температуры активации ЭПФ в полимерных композиционных материалах на основе ПЛА с ЭПФ T_g-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:

$$\frac{1}{T_g^{CM}} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}}, \quad (29)$$

где W₁ и W₂ – массовые доли компонентов в смеси,

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

Температурный диапазон стеклования определялся в соответствие с 183 ГОСТ Р 55135-2012 [183] (Таблица 8).

Таблица 8 – Диапазон стеклования по данным ДСК

ПЭГ, масс.%	T _g , °C (начало)	T _g , °C (перегиб)	T _g , °C (конец)
0	50,6	54,2	61,4
5	40,1	45,4	47,2
6	43,6	44,6	46,0
7	41,1	41,6	43,1
8	38,2	40,9	42,4

Пример снижения температуры активации ЭПФ в ПЛА за счет снижения температуры начала стеклования за счет пластификации ПЭГ представлен на Рисунке 62. Образец толщиной 730 ± 20 мкм и длиной 6 см деформировался во временную форму при 70 °C, а восстановление формы проводили при 50 °C. Температура 50 °C находится ниже температурного диапазона стеклования ПЛА, а значит недостаточна для активации ЭПФ.

Поэтому исходная линейная форма образца не восстанавливается после деформации в кольцо. При этом эта температура лежит в диапазоне стеклования материала ПЛА/ПКЛ (Таблица 8), поэтому исходная форма образца начинает восстанавливаться. Однако полнота восстановления формы существенно ниже 100%.



Рисунок 62 – Пример снижения температуры активации ЭПФ в ПЛА за счет снижения температуры начала стеклования после пластификации ПКЛ

ИК-спектр композитной смеси ПЛА и ПКЛ показан на рисунке 63 и подробно описан в [184]. Область $2850\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ включает три полосы 2998 , 2946 и 2854 см^{-1} , которые относятся к симметричному/асимметричному колебанию -CH в ПЛА, а также -CH₃. В то же время эти пики характеризуют асимметричное и симметричное колебание -CH₂ 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-H₃ (1360 и 1454 см^{-1}), -CH₃ 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}) [185-186].

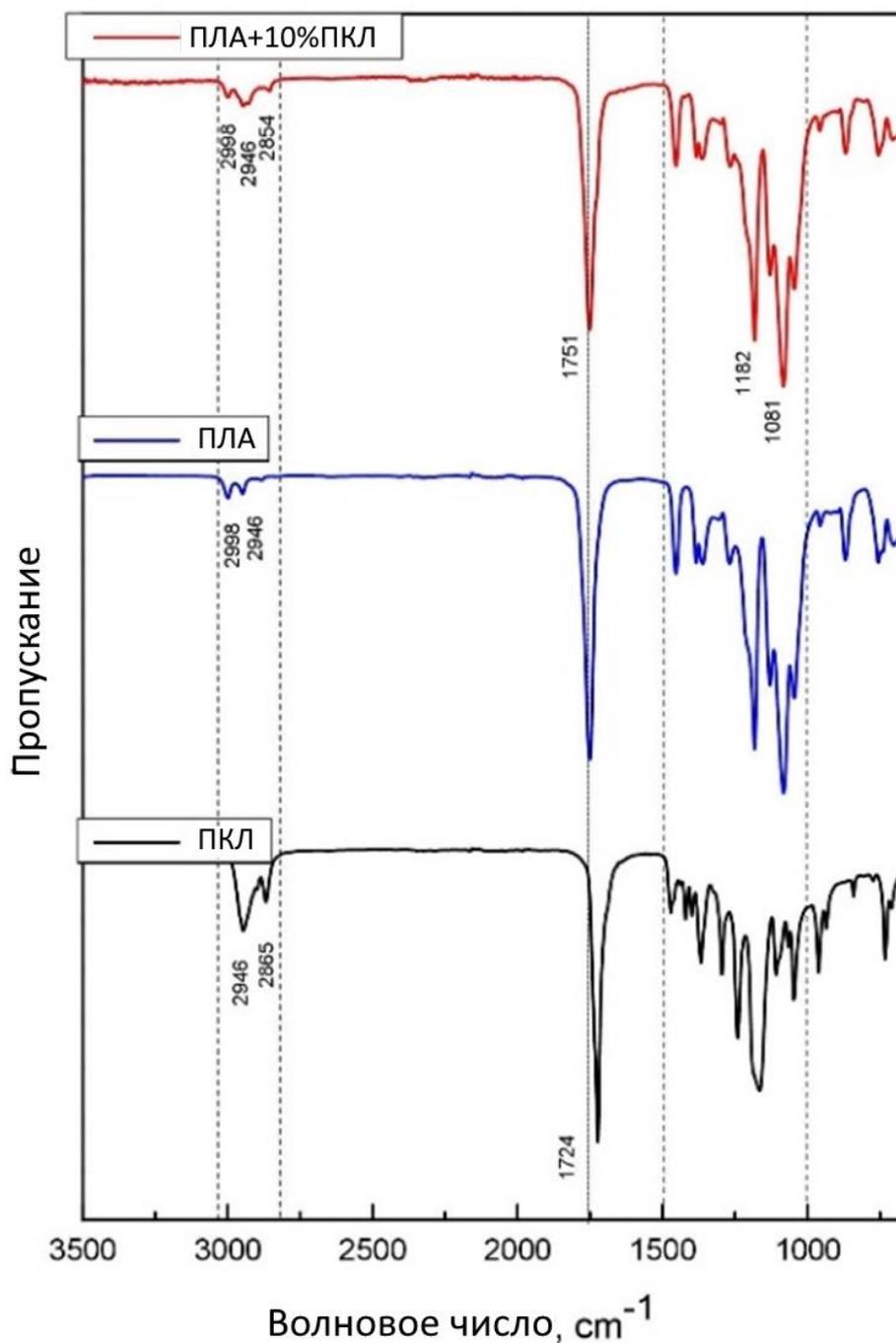


Рисунок 63 – Пример ИК-спектров ПЛА, ПКЛ и полимерной смеси ПЛА+10%ПКЛ [184]

Пример ДСК материала ПЛА/ПКЛ с пониженной температурой активации ЭПФ продемонстрирован на Рисунке 64. Первый нагрев «стирает» тепловую историю образца. Пики плавления ПКЛ и ПЛА наблюдаются при 57,5 и 152,3 °С, что согласуется с [185,187]. При 98,4 °С наблюдается экзотермический эффект холодной кристаллизации ПЛА, что свидетельствует о том, что ПЛА не полностью кристаллизуется при получении образцов при температурной обработке, как показано научным коллективом в [184].

При первом нагреве пик плавления ПКЛ и стеклования ПЛА перекрываются в интервале температур около 45–62 °С, поэтому точно определить значения невозможно. При повторном нагревании видны два пика 55,5 и 60,5 °С, что связано с изменением кристаллической структуры полимеров вследствие охлаждения с достаточно высокой скоростью [188]. При охлаждении ПКЛ удается полностью кристаллизоваться, так что при повторном нагревании пик его плавления 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, как показано в [184].

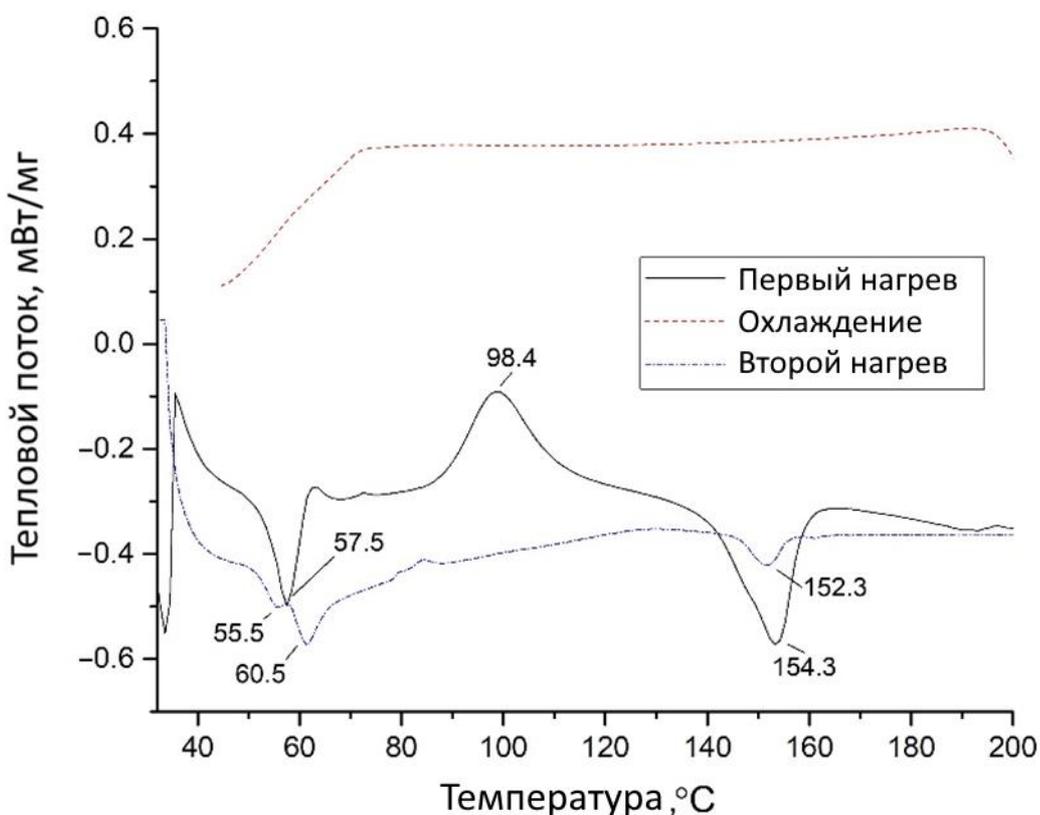


Рисунок 64 – Пример ДСК полимерной смеси ПЛА+10%ПКЛ [184]

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 (Рисунки 65-66). В спектре ПКЛ (Рисунок 65) несколько полос соответствуют симметричным колебаниям CH_2 при 2950 см^{-1} , асимметричным колебаниям CH_2 при

2870 cm^{-1} , карбонильной связи ($\text{C}=\text{O}$) при 1720 cm^{-1} и $\text{C}-\text{O}$ около 1160 cm^{-1} [189-190], что подробно описано в статье автора [74].

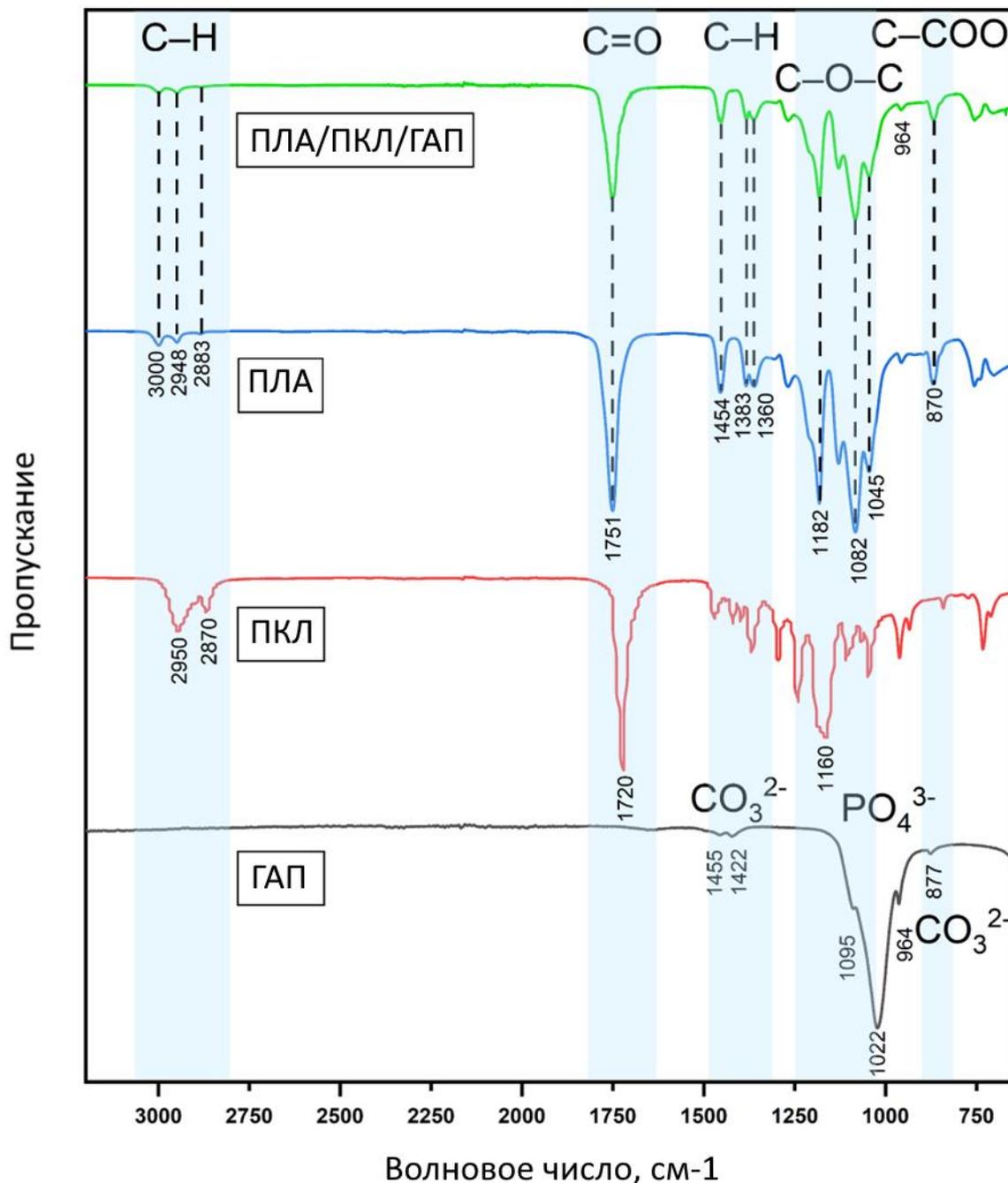


Рисунок 65 – Пример ИК-спектров ПЛА, ПКЛ и полимерной смеси ПЛА/ПКЛ/ГАП [74]

В спектре ПЛА видны только связанные с ним полосы поглощения: асимметричное и симметричное $\text{C}-\text{H}$ -валентное колебание CH_3 при 2948 cm^{-1} и 2883 cm^{-1} , соответственно; асимметричные и симметричные колебания метильной группы около 1454 cm^{-1} и 1360 cm^{-1} ; валентное колебание карбонильной группы ($\text{C}=\text{O}$) при 1751 cm^{-1} ; растяжение $\text{C}-\text{O}$ в эфирах

при 1045 см^{-1} , 1082 см^{-1} и 1182 см^{-1} . Колебания связи С–СОО наблюдались при 870 см^{-1} , что согласуется с [191-192].

Тем не менее, характерные сигналы 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. Было также очевидно, что ни для одной из смесей не было обнаружено значительного сдвига волнового числа, а это означает, что при смешивании ПЛА и ПКЛ происходило лишь незначительное взаимодействие, что согласуется с [193-194].

При первом нагреве композита ПЛА/ПКЛ/ГАП были обнаружены два перехода (Рисунок 66). 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% ($\Delta H_m = 10,2\text{ Дж/г}$).

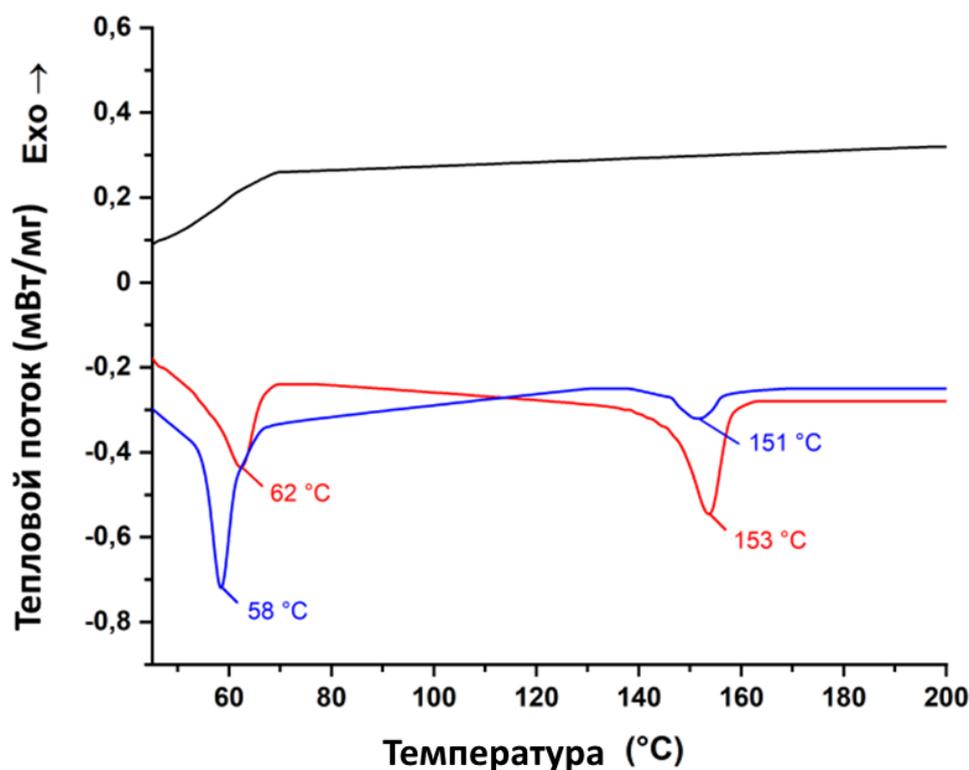


Рисунок 66 – Пример ДСК полимерной смеси ПЛА/ПКЛ/ГАП [74]

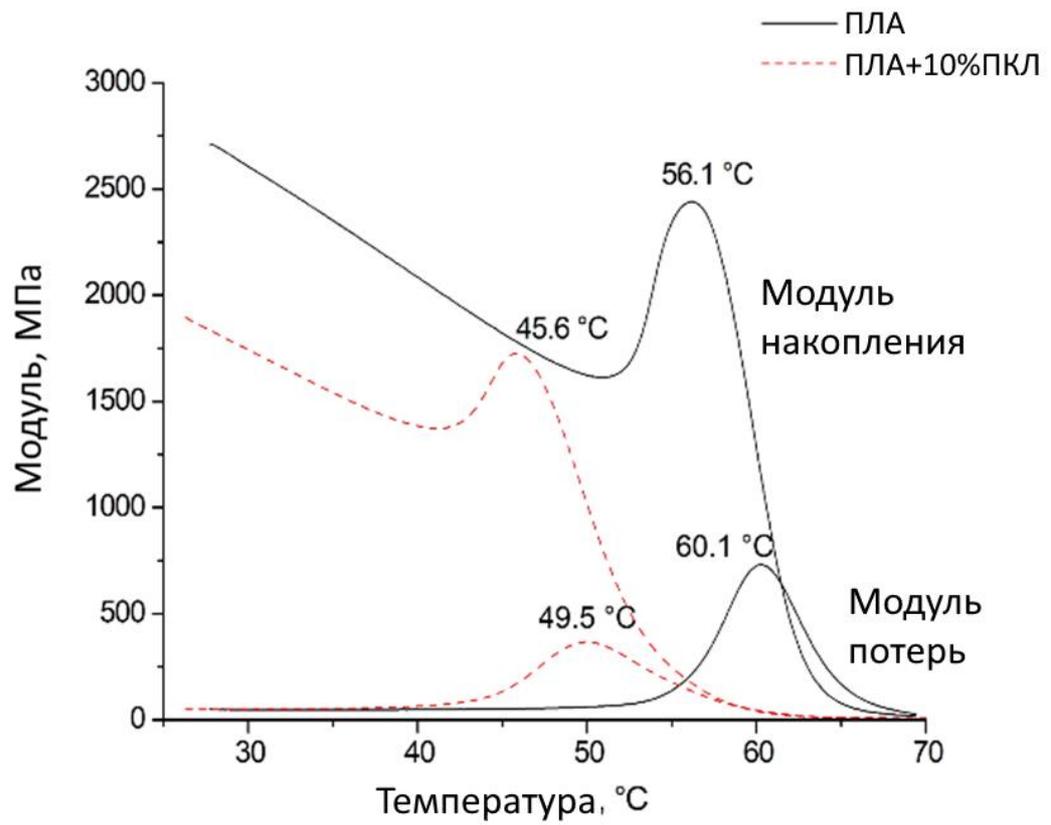
3.2 Термомеханические свойства материалов на основе ПЛА/ПКЛ с ЭПФ

Динамический механический анализ образцов проводился с целью определения температурных фазовых переходов композитной смеси, содержащей 10 мас.% ПКЛ, что подробно описано в статье автора [184]. На рисунке 67 показаны графики динамического модуля упругости, модуля потерь и $\tan \delta$ как функции от температуры.

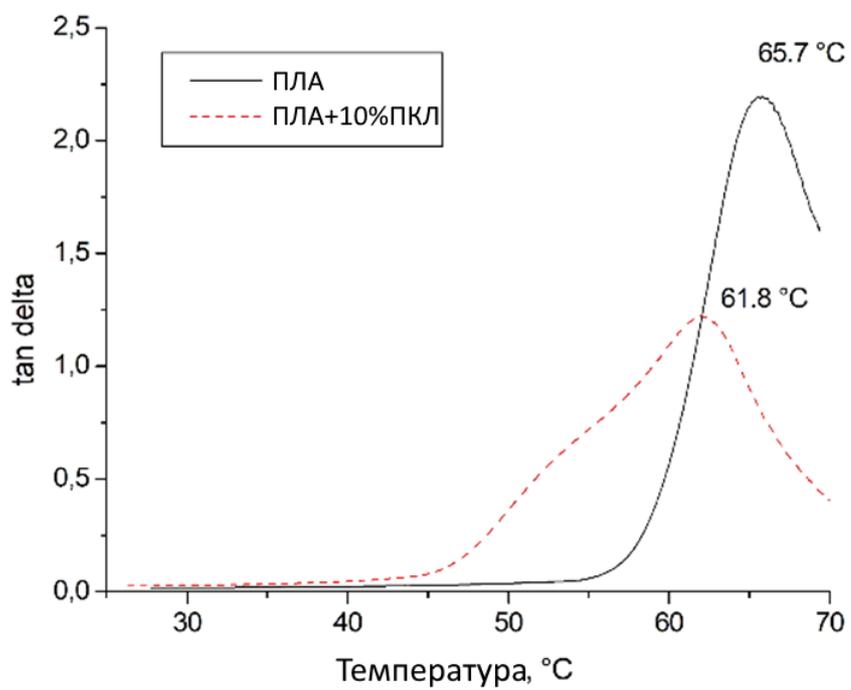
Для оценки ЭПФ использовали ДМА для определения температуры перехода, соответствующей температуре активации ЭПФ, при которой происходит падение модуля упругости. В этом случае на кривой модуля упругости имеется пик, максимум которого достигается при 45,6 °С. Выше этой температуры происходит резкое падение модуля упругости. Соответственно, переход смеси ПЛА/ПКЛ к вязкоупругому состоянию начинается при температуре около 46 °С, что почти на 10 °С ниже, чем у чистого ПЛА [184].

Пик на кривой $\tan \delta$ указывает на резкий сдвиг деформации. По сравнению с чистым ПЛА этот пик сдвинут в сторону более низких температур. Вероятно, это связано с плавлением одной из фаз. Температура плавления ПКЛ варьируется от 59 до 64 °С, что показано на кривой [184].

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 ДСК значения в области плавления ПКЛ и стеклования ДСК неясны. Это, а также кажущийся пик модуля упругости при 45,6 °С 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 [184].



А)



Б)

Рисунок 67 – Зависимость модуля накопления и модуля потерь (А) и внутреннего трения ($\tan \delta$) (Б) от температуры для ПЛА и ПЛА/ПКЛ [184]

Для изучения параметров ЭПФ, таких как возвращающее напряжение и восстанавливаемая деформация, образцы длиной 3,5 см были деформированы на 100%. На рисунке 68 показана кривая восстанавливаемой деформации в зависимости от температуры. Для этого испытания образцы во временной форме помещались в захваты, один из которых был незакрепленным, и нагревались от 26 до 70 °С со скоростью 2 °С/мин. Когда температура достигла 53,3 °С, длина образцов начала уменьшаться, и образцы вернулись к постоянной форме [184].

Те же параметры нагрева были предусмотрены для исследования возвращающего напряжения. Образцы, деформированные до временной растянутой формы, помещались в неподвижные захваты. При нагреве до 40 °С внутри материала происходила релаксация. После этого напряжение возросло до 1 МПа. При сравнении с ПЛА/ГАП без ПКЛ видно, что возвращающие напряжения возросли с 1,5 МПа для чистого ПЛА до 3 МПа в случае дисперсно-наполненного ПЛА, что связано с появлением дополнительной жесткой «неподвижной» фазы и повышенной кристалличностью. Напротив, в случае добавления ПКЛ снижение возвращающих напряжений связано с наличием дополнительной мягкой фазы — ПКЛ [184].

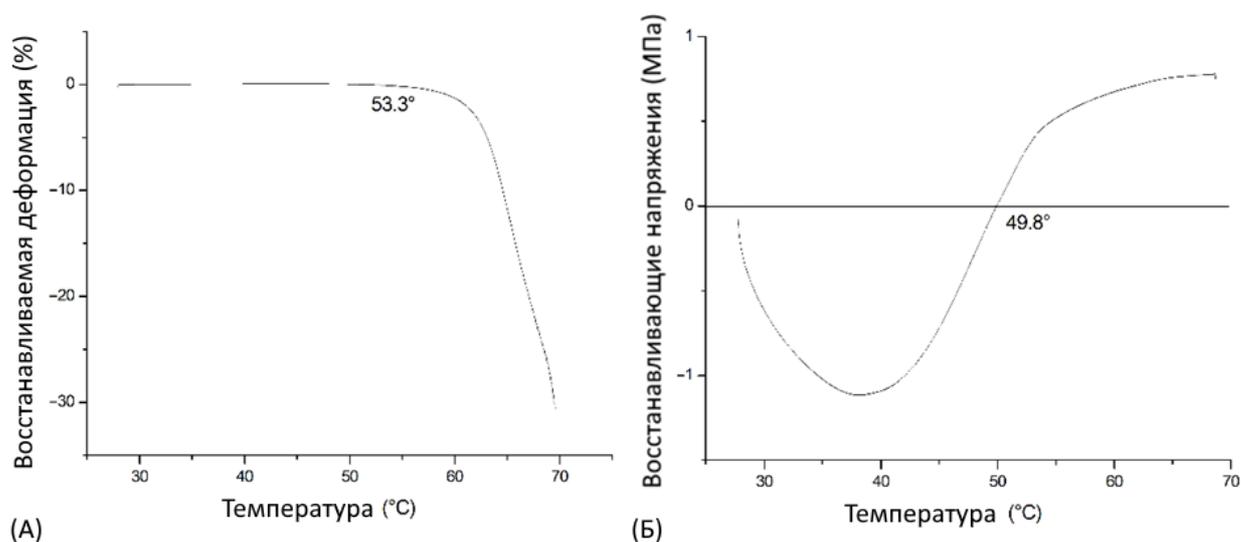


Рисунок 68 – Кривые восстанавливаемой деформации (А) и возвращающего напряжения (Б) для ПЛА + 10%ПКЛ [184]

Как уже говорилось выше, важной характеристикой эффекта памяти формы полимера является кажущаяся энергия активации. Она определяет высоту энергетического барьера, который необходимо преодолеть для восстановления формы. Результаты ДМА были использованы для определения этой характеристики для чистого ПЛА, полимерной

смеси ПЛА + 10% ПКЛ и чистого ПКЛ. На Рисунке 69 представлены графики Аррениуса для определения энергии активации. В таблице 9 показаны значения кажущейся энергии активации. Для активации стеклования полимерной смеси ПЛА + 10%ПКЛ это значение составило примерно 186 кДж/моль, что на 85 кДж/моль меньше, чем для чистого ПЛА. Как предполагалось ранее, переход полимерной смеси в вязкоупругое состояние требует меньше энергии, а значит, меньше энергии необходимо для активации ЭПФ. Энергия активации процессов плавления чистого ПКЛ имеет существенно более высокий энергетический барьер [184].

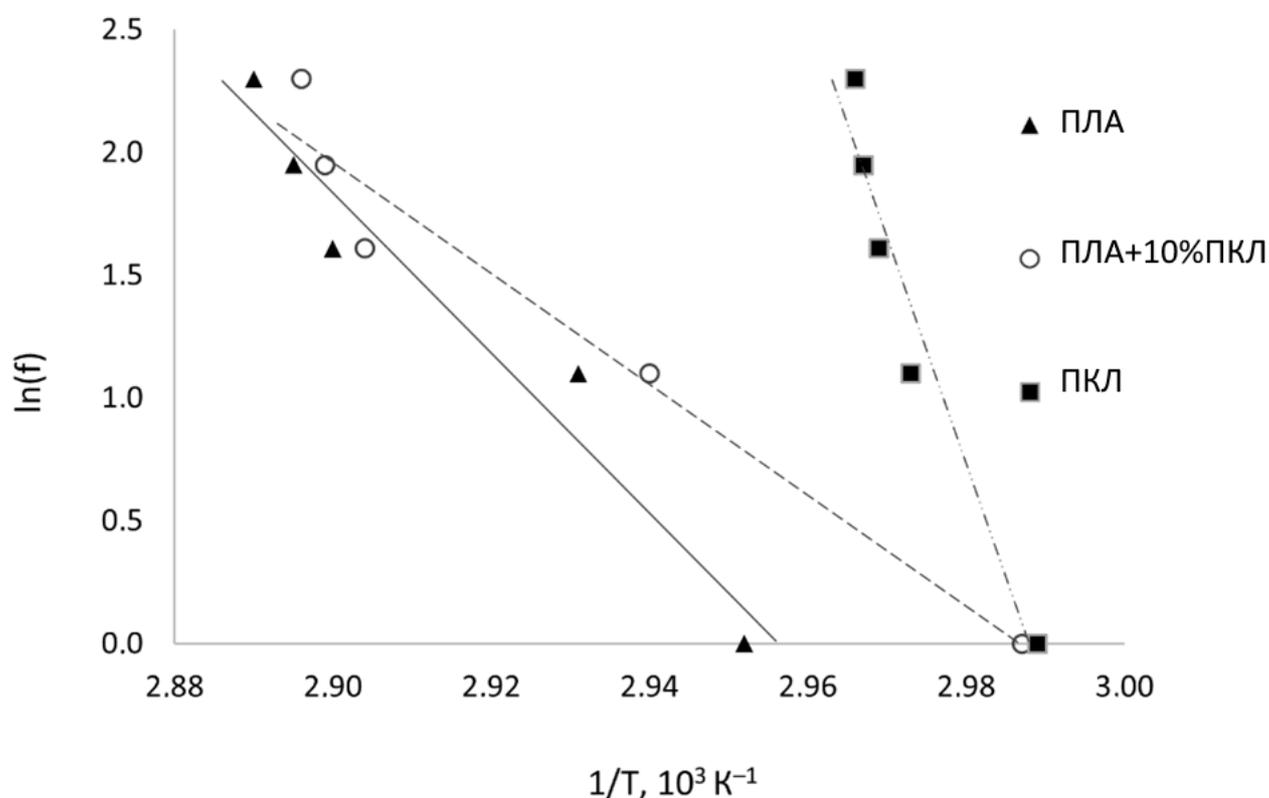


Рисунок 69 – График Аррениуса для перехода при стекловании образцов ПЛА/ПКЛ [184]

Таблица 9 – Определение кажущейся энергии активации стеклования по данным ДМА для образцов ПЛА, ПКЛ и ПЛА/ПКЛ [184]

	f , Гц	T , °С	$\tan \delta$	Наклон	Коэффициент корреляции, (R^2)	ΔE_a , кДж/моль
ПЛА	1	2.196	65.7	-32.59	0.95	271
	3	0.637	68.2			
	5	0.705	71.8			
	7	0.701	72.4			
	10	0.692	73.0			
ПЛА / ПКЛ	1	1.225	61.8	-22.50	0.95	186
	3	0.637	67.1			
	5	0.705	71.4			
	7	0.701	72.0			
	10	0.692	72.3			
ПКЛ	1	0.118	61.6	-90.56	0.945	748
	3	0.159	63.4			
	5	0.140	63.8			
	7	0.126	64.1			
	10	0.098	64.2			

ГЛАВА 4. Структура и физико-механические свойства материалов с памятью формы и биомиметических структур на их основе

В текущей главе представлены результаты экспериментальных исследований влияния биоактивной биокерамики 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.

4.1 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе СВМПЭ

Кость можно описать как композиционный материал, состоящий из двух структурных уровней, образованных кортикальной и губчатой (трабекулярной) структурой. Роль кортикальной кости сводится к обеспечению опорной функции, сопротивлению кручению, изгибу и прочности на сжатие. Губчатая кость же является пористой, состоящей из сосудистой системы и взаимосвязанных сети трабекул, которые, как правило, заполнены костным мозгом. Замещение дефекта костной ткани наиболее эффективно будет протекать при использовании имплантата, имеющего подобную двухуровневую структуру.

В научных отчетах о НИОКР [51,52,54,55,82] показано, что размер и геометрия формируемой пористой структуры будет влиять на клеточную адгезию, пролиферацию, васкуляризацию, доставку питательных веществ и кислорода при восстановлении повреждённого участка ткани. Это связано с тем, что пористость имплантата способна модулировать остеогенез. Высокопористый каркас облегчает заселение и миграцию клеток и способствуют врастанию ткани. Оптимальный размер пор, которым должны обладать пористые имплантаты, варьируется по разным источникам в диапазоне от 50 до 1000 мкм. При этом объёмная пористость должна лежать в пределах от 60 до 80 %. Другим важным аспектом пористой структуры является наличие открытых, проходных, взаимосвязанных пор, без присутствия которых невозможно васкуляризации и диффузия питательных веществ в глубь имплантата. Поскольку механическая прочность матрикса уменьшается с увеличением пористости, этот параметр должен быть сбалансирован с механическими потребностями конкретной ткани. В разработанных и описанных далее биомиметических каркасах обеспечение механической прочности достигается за счёт присутствия сплошного армирующего слоя.

Определены оптимальные материалы из группы полимеров с ЭПФ T_g - и T_m -типа для использования в биомиметических каркасах, описанные в научных статьях [41,42,44,61-74,116,184,195-227], патентах на изобретение [228-245] и отчетах о НИОКР [48-55,75-76]. Получены биомиметические каркасы на основе биорезорбируемых (ПЛА, ПКЛ, ПГБ) и биоинертных (СВМПЭ, ПЭЭК) полимерных материалов и гибридных конструкций на их основе, из которых ПЛА (полимер с ЭПФ T_g -типа) и СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m -типа) выявлены как оптимальные матричные материалы для использования в адаптируемых имплантатах.

Биорезорбируемые полимерные материалы способны к биодеградации с течением времени, с возможностью замещения на регенерированный участок костной ткани. Использование этих материалов перспективно, так как предполагает их полное удаление из организма. Но такие материалы имеют серьёзное ограничение по объёму замещаемого дефекта. При обширном повреждении костной ткани использование биорезорбируемых полимеров может привести к ситуации, когда скорость резорбции полимера будет больше, чем скорость восстановления кости. В случае размера дефекта кости больше критического, организм становится не в состоянии полностью регенерировать повреждённый участок, тогда использование биорезорбируемых полимеров, например, ПЛА (полимер с ЭПФ T_g -типа), становится противопоказанным. Биоинертные полимерные материалы, например, СВМПЭ (полимер с ЭПФ T_m -типа), способны продолжительное время сохранять свои химические и физико-механические свойства в организме. Свойства этих материалов позволяют использовать их в качестве имплантатов для восстановления довольно крупных дефектов костной ткани.

Разработаны способы формирования биомиметических структур на основе высоковязких полимеров на примере СВМПЭ, характеризующимся низкой текучестью расплава, а также получены варианты биомиметических структур, имитирующих трабекулярную кость млекопитающих (Рисунок 65).

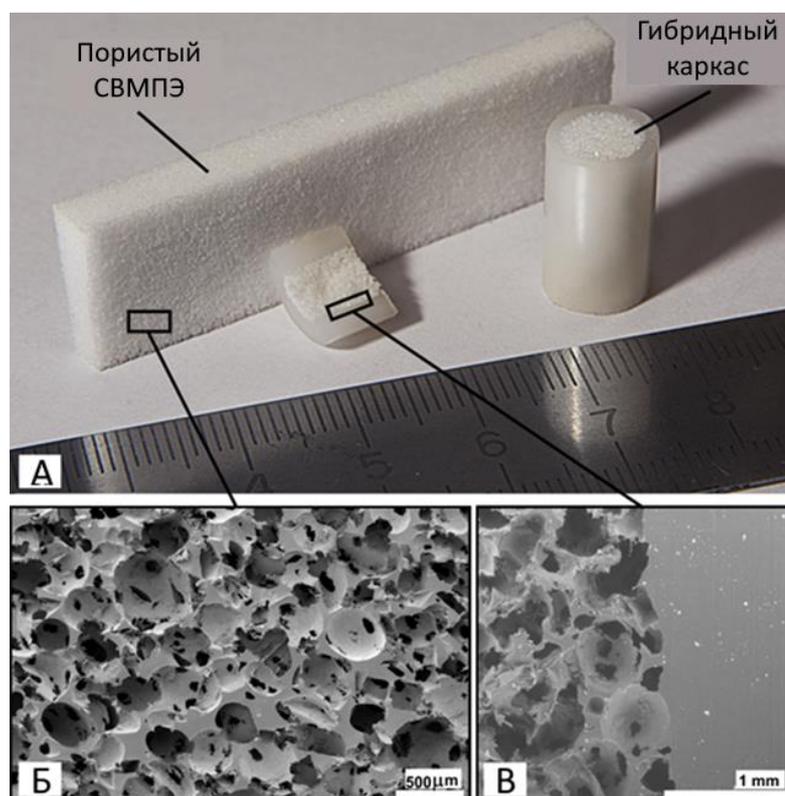


Рисунок 70 – Пример биомиметических каркасов на основе СВМПЭ: (а) Пористый СВМПЭ и многослойный каркас из СВМПЭ, полученные Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС), (б) СЭМ пористого СВМПЭ и (в) СЭМ многослойного каркаса из СВМПЭ [227]

Формирование пористой структуры в СВМПЭ является сложной материаловедческой задачей. Вследствие чрезвычайно высокой вязкости расплава использование традиционных методов вспенивания полимеров, которые в том числе применяются для вспенивания полиэтиленов, не является возможным. Авторским коллективом ЦКМ НИТУ МИСИС разработано несколько методик по формированию пористой структуры в СВМПЭ. Описанный в научных статьях [70,72,199,204,205,208,210,213,215,218,219,220], патентах на изобретение [229,233,235,236,241,243,244] и отчетах о НИОКР [49,51,54,55] метод формирования пористой структуры в СВМПЭ основывается на добавлении порообразующего агента в СВМПЭ с его дальнейшим термопрессованием и вымыванием последнего. Как ранее установлено автором [106], при термопрессовании СВМПЭ определяющим фактором на процесс сплавления частиц оказывает прикладываемое давление и длина макромолекул СВМПЭ. Увеличение давления вплоть до «запирающего» давления приводит к более интенсивным процессам диффузии молекул в местах контакта частиц, что способствует получению максимальной когезионной прочности.

На рисунке 70 (а) показаны микрофотографии пористого СВМПЭ и многослойного биомиметического каркаса из СВМПЭ. СЭМ-микрофотография пористого СВМПЭ демонстрирует отсутствие видимых границ между частицами спеченного полимера, рисунок 70 (б). Возможность получения многослойных материалов, сочетающих непористый армирующий слой СВМПЭ, имитирующий кортикальную кость, и пористый слой, имитирующий трабекулярную кость, также продемонстрирована на рисунке 70 (а). Многослойный каркас из СВМПЭ состоит из внешнего сплошного слоя и пористого слоя. На рисунке 70 (с) показана СЭМ-микрофотография разрезанного пополам многослойного биомиметического каркаса из СВМПЭ. СЭМ демонстрирует образование переходного слоя между сплошной и пористой структурами СВМПЭ, благодаря чему происходит прочное соединение двух слоев.

Поры СВМПЭ открыты и взаимосвязаны, объемная пористость составляет $79\pm 2\%$. Диапазон размеров пор, формируемых по разработанной технологии, составляет от 50 до 800 мкм. Средний размер пор составляет 350 мкм. Размер стенок между порами составляет 8 ± 2 мкм.

4.2 Исследование механических свойств на сжатие пористых биомиметических каркасов на основе СВМПЭ

На Рисунке 71 представлены кривые нагружения экспериментальных образцов биомиметических каркасов СВМПЭ, полученных методом термопрессования. С увеличением содержания порообразующего наполнителя и соответственно пористости наблюдается закономерное снижение механической прочности. Образцы с пористостью более 60 % об., полученные термопрессованием, имеют прочность при сжатии 4 МПа по достижению деформации 40 %. Пористые образцы, полученные термопрессованием при 5 МПа, показали заметно большие значения предела прочности по сравнению с образцами аналогичного исходного состава, полученные методом спекания, как подробно показано в отчетах о НИОКР [51,54]. Это явление является очень показательным для демонстрации всей важности протекания процесса самодиффузии в СВМПЭ, как показано ранее [39,106].

Образцы с пористостью более 80 % об., полученные при давлении 70 МПа, показали самый низкий показатель прочности на сжатие около 1,2 МПа при деформации 40 %. Несмотря на наилучшее сплавление частиц СВМПЭ, достигнутая высокая пористость около 80 % об. значительно снижает прочность материала.

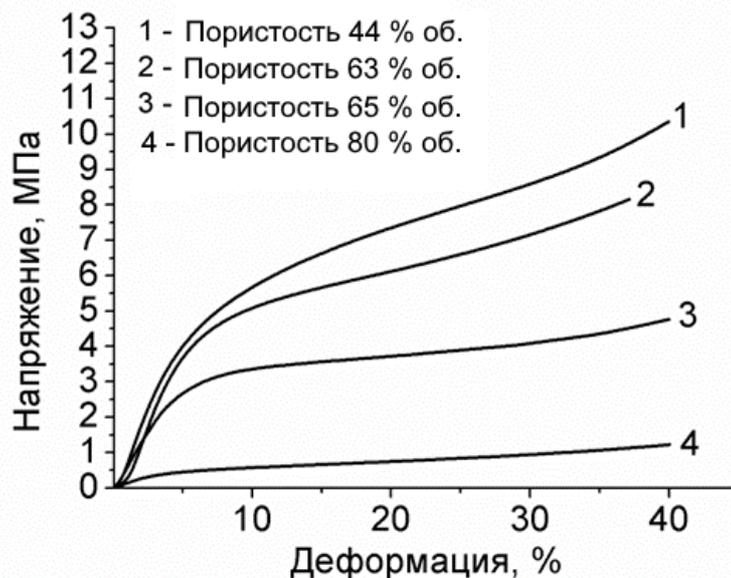


Рисунок 71 – Примеры кривых нагружения экспериментальных образцов биомиметических каркасов СВМПЭ с пористой структурой, полученных методом термопрессования

На Рисунке 72 представлены полученные результаты исследования модуля упругости экспериментальных образцов биомиметических каркасов СВМПЭ с пористой структурой, полученных методом термопрессования. С увеличением концентрации порообразующего наполнителя происходит закономерное уменьшение модуля упругости материала до 36 МПа. Столь высокие значения модуля упругости объясняются более высокой степенью консолидации частиц полимера, благодаря прикладываемому давлению. Образцы, полученные методом термопрессования при давлении 70 МПа, показали минимальный модуль упругости среди рассматриваемых материалов – около 14 МПа. Но и это значение выше, чем для любого материала, полученного методом спекания с использованием порообразующего наполнителя в отчетах о НИОКР [51,54].

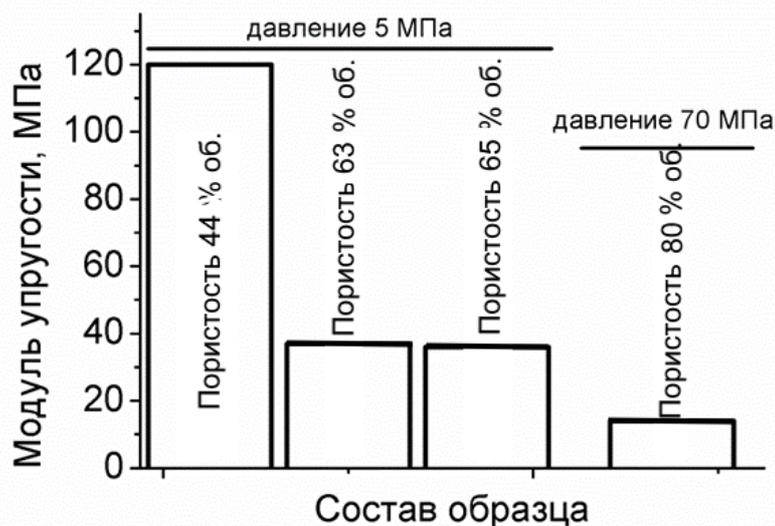


Рисунок 72 – Модуль упругости на сжатие экспериментальных образцов биомиметических каркасов СВМПЭ с пористой структурой, полученных методом термопрессования

Установлено, что увеличение давления в процессе формирования СВМПЭ приводит к заметному повышению физико-механических свойств до некоторого критического значения давления, выше которого увеличение механических свойств уже не наблюдается. Этим критическим значением давления является величина вблизи 30 МПа. Именно при этом давлении достигается максимальная площадь контакта между частицами выше предела текучести материала, что обеспечивает дополнительную возможность для межмолекулярного связывания на границах между частицами. Увеличение когезионной прочности на межчастичных границах приводит к повышению физико-механических свойств, таких как модуль Юнга и ударная вязкость. Снижение механических свойств при дальнейшем повышении давления происходит в результате уменьшения свободного объема, доступного для рептационного движения макромолекул в процессе самодиффузии. Результатом этого является снижение подвижности макромолекул в аморфной фазе СВМПЭ, а следовательно, и уменьшение когезионной прочности.

На Рисунке 73 представлены фотографии экспериментальных пористых образцов, полученных методом термопрессования после нагружения при сжатии. Все образцы продемонстрировали целостность своей структуры при их деформировании на 40 %. Образцы полученные методом термопрессования практически полностью восстановили свою формы после снятия нагрузки, что говорит о высокой обратимой упругости образцов. На Рисунке 73г представлена фотография экспериментального пористого образца

биомиметического каркаса, полученного методом термопрессования при давлении 70 МПа после нагружения при сжатии. После сжатия на 40 % образец полностью возвращает себе исходную форму, что свидетельствует о 100 % обратимой упругости образцов.

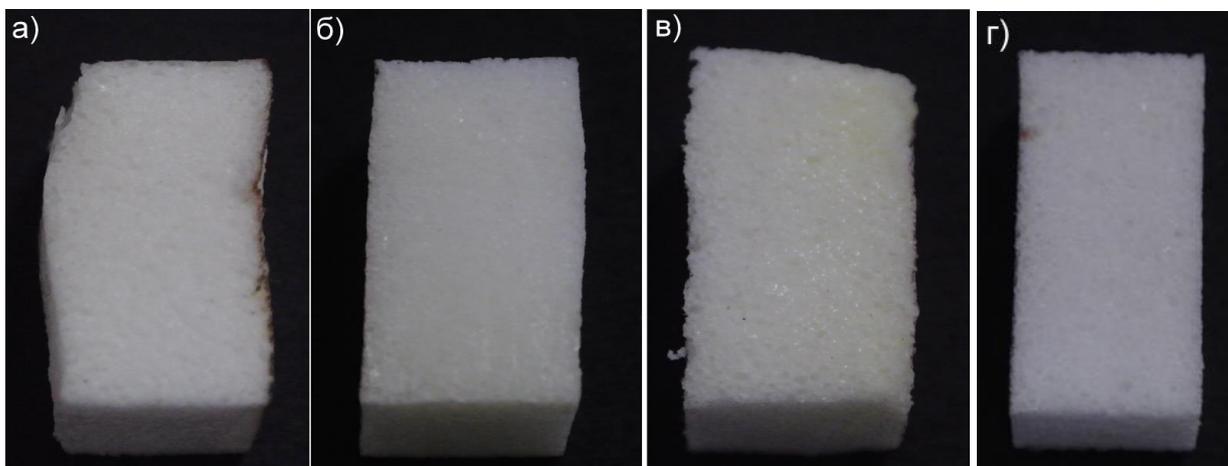


Рисунок 73 – Внешний вид экспериментальных образцов биомиметических каркасов СВМПЭ с пористой структурой, полученных методом термопрессования совместно с Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС), после нагружения при сжатии с объемной пористостью а) 44%, б) 63%, в) 65%, г) 80%

Образцы СВМПЭ с пористостью 80 % об., полученные термопрессованием при давлении 70 МПа, могут быть изогнуты под углом 90° без видимого разрушения, как на показано на Рисунке 74. Изгиб на угол, близкий к 180°, рисунок 74б, также не приводит к разрушению, что крайне важно для применения в качестве основы остеопластических материалов.

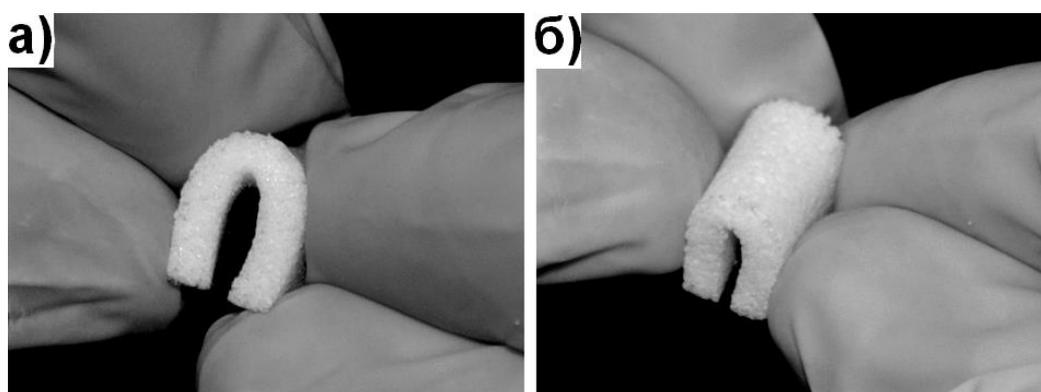


Рисунок 74 – Внешний вид пористых образцов биомиметических каркасов СВМПЭ, полученных методом термопрессования Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС), демонстрирующие высокую пластичность материала при изгибе [51]

Расчёт распределения пор по размерам в пористом образце проводили анализируя изображения СЭМ по методу секущих (ГОСТ 21073.3-75). На рисунке 75 представлена гистограмма распределения пор по размерам. Наибольшей объёмной долей обладают поры размером около 200 мкм. С дальнейшим увеличением размеров пор их объёмная доля постепенно снижается. Все поры находятся в диапазоне от 80 мкм до 700 мкм.

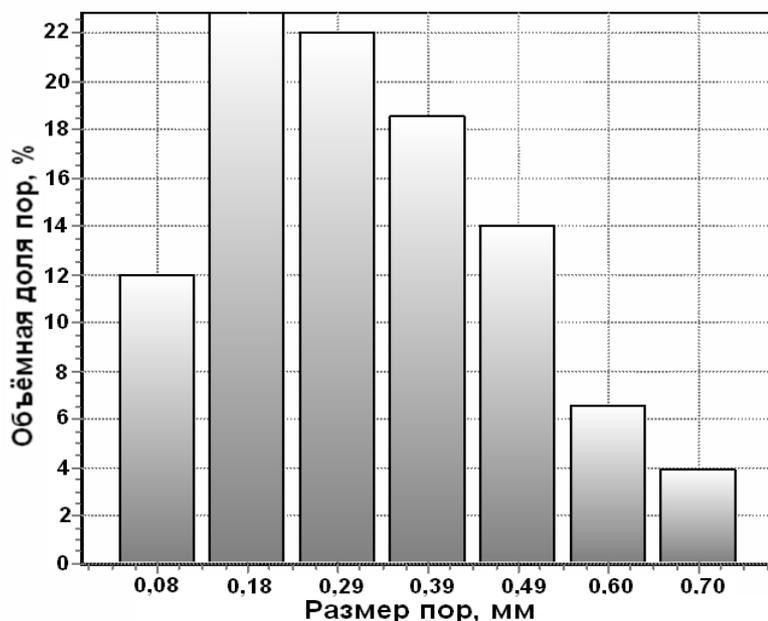


Рисунок 75 – Гистограмма распределения пор по размерам биомиметического каркаса СВМПЭ с объёмной пористостью 80%, полученного методом термопрессования при давлении 70 Мпа [51]

4.3 Структура и механические свойства гибридных биомиметических каркасов на основе СВМПЭ

Впервые разработаны и описаны в научных статьях [70,72,199,204,205,208,210,213,215,218,219,220], патентах на изобретение [229,233,235,236,241,243,244] и отчетах о НИОКР [49,51,54,55] биомиметические конструкции, которые имеют многослойную архитектуру с оптимальными параметрами структурных составляющих. В разработанных конструкциях один из слоёв имитирует губчатую ткань нативной кости. Задачей пористого слоя является стимулирование репаративных процессов костной ткани (прораствание костной ткани вглубь имплантата). Второй слой имеет монолитную сплошную структуру и подобен кортикальной кости, обеспечивающей механическую прочность (Рисунок 76).

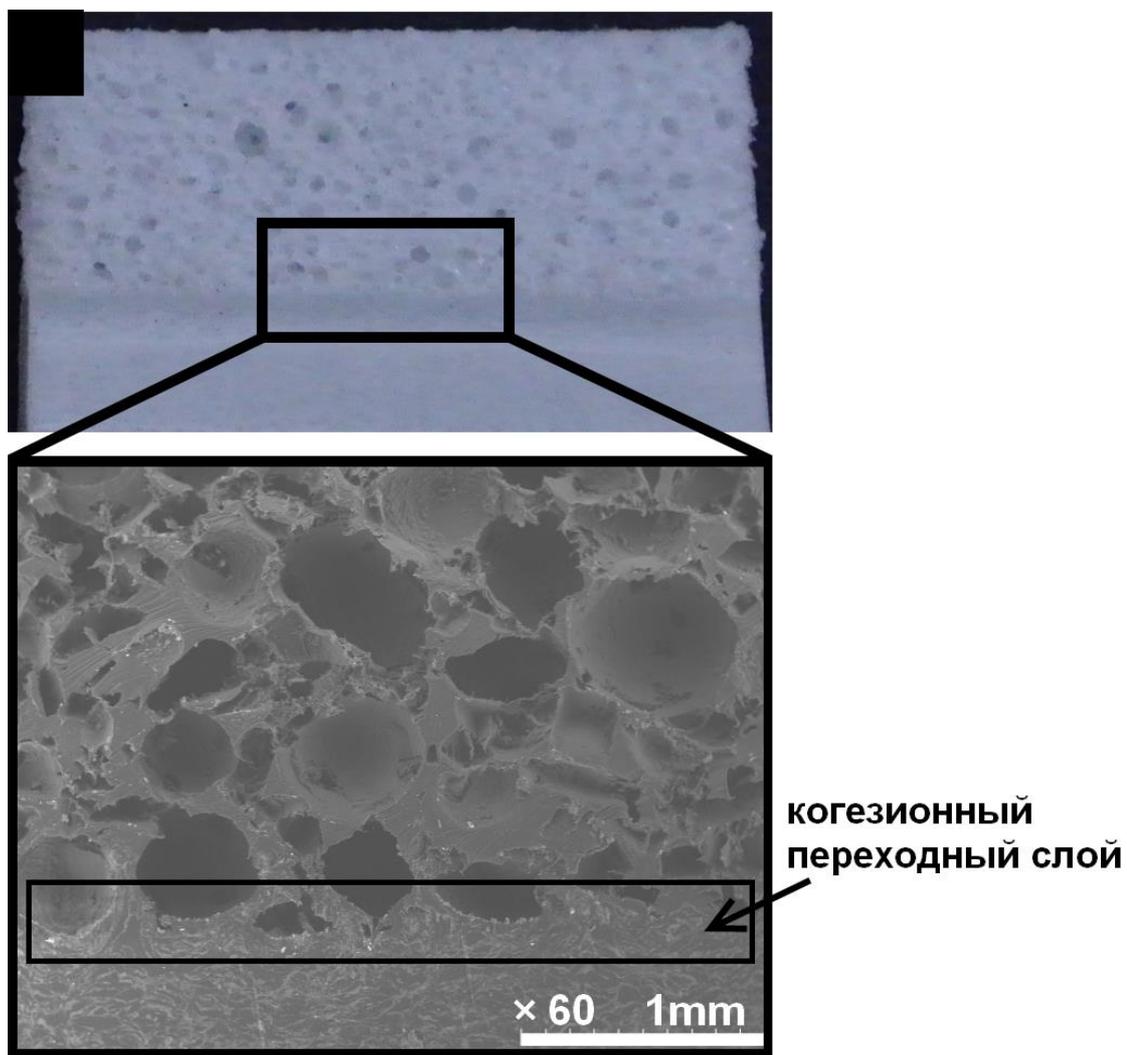


Рисунок 76 – Фотография двухслойного материала и СЭМ участка этого материала, где наблюдается переход от пористой структуры к сплошной, полученный совместно с Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС) [51]

На Рисунке 77 представлена фотография сечения экспериментального образца гибридного биомиметического каркаса СВМПЭ и СЭМ участка пористого и сплошного слоя СВМПЭ. На рисунке 78 представлены СЭМ каркаса в месте, где пористый слой СВМПЭ переходит в сплошной армирующий. В этом месте прослеживается когезионный переходный слой, который обеспечивает прочное соединение пористого слоя со сплошным, что подробно описано в отчетах о НИОКР [0055, 0235].

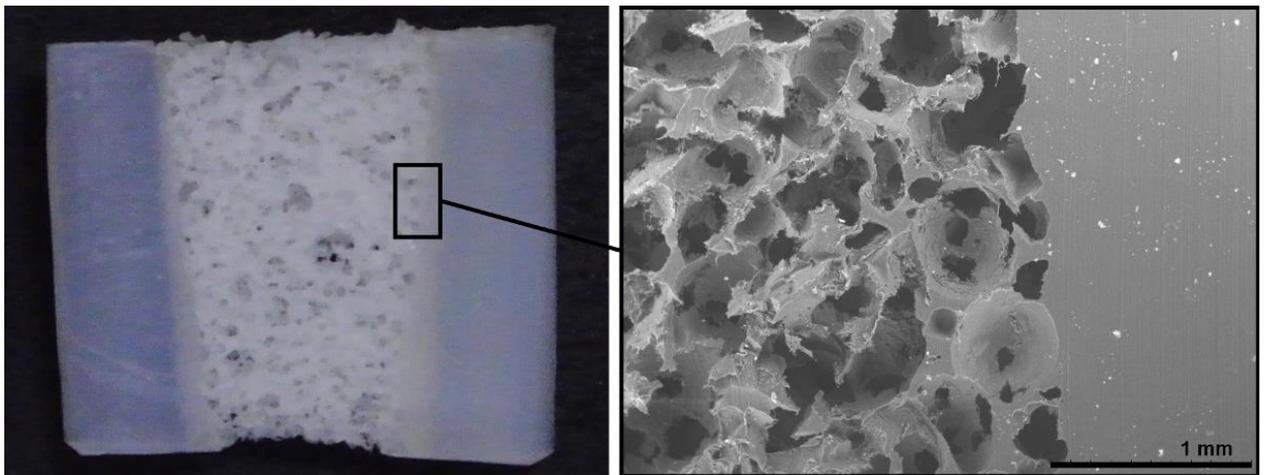


Рисунок 77 – Внешний вид сечения гибридного биомиметического каркаса СВМПЭ

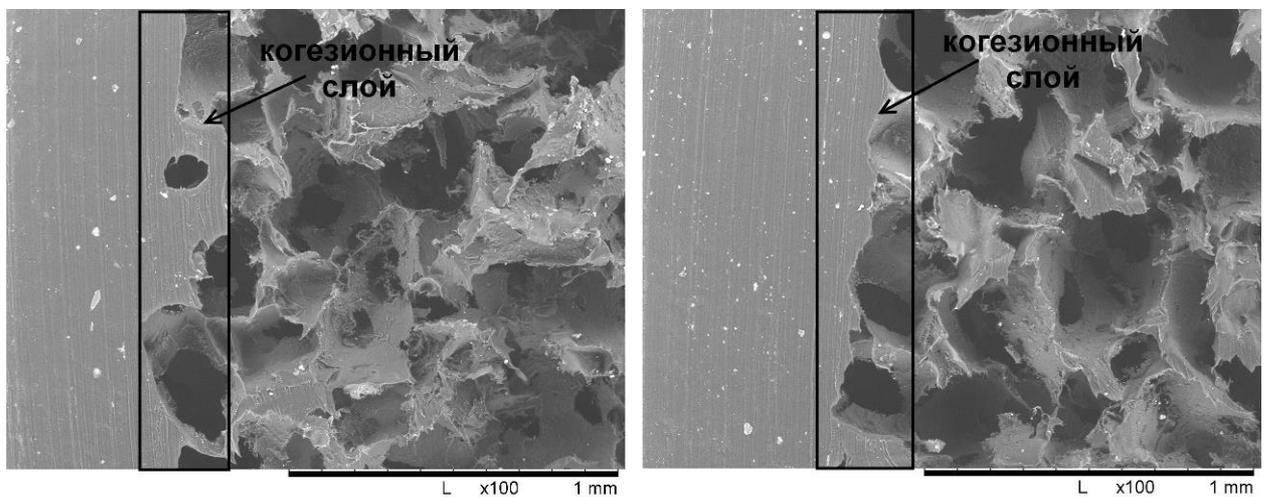


Рисунок 78 – СЭМ микрофотография гибридного биомиметического каркаса СВМПЭ, демонстрирующая наличие когезионного переходного слоя, обеспечивающего скрепление двух слоёв СВМПЭ с различной структурой, полученные совместно с Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС) [51]

В таблице 10 приведены результаты исследования механических свойств при сжатии биомиметических каркасов СВМПЭ, выполненных в форме имплантатов трубчатых костей с разной толщиной пористого «трабекулярного» слоя. Лучшими механическими свойствами обладают экспериментальные образцы с диаметром пористого слоя 4 мм. С увеличением диаметра пористого слоя предел прочности гибридного каркаса снижается. При этом модуль упругости остаётся практически неизменным. Деформация всех испытанных образцов составила более 40 %.

Таблица 10 – Механические свойства на сжатие экспериментальных образцов биомиметического каркаса СВМПЭ имплантатов трубчатой кости [51]

Материал	Предел прочности, МПа	Модуль упругости, МПа	Деформация, %
Биомиметический каркас СВМПЭ имплантата трубчатой кости, диаметр пористого слоя 4 мм	78±3	1500±25	Более 40
Биомиметический каркас СВМПЭ имплантата трубчатой кости, диаметр пористого слоя 6 мм	73±2	1450±42	Более 40
Биомиметический каркас СВМПЭ имплантата трубчатой кости, диаметр пористого слоя 8 мм	50±5	1439±23	Более 40

На Рисунке 79 приведены примеры фотографий внешнего вида экспериментального образца биомиметического каркаса СВМПЭ имплантата трубчатой кости с диаметром пористого слоя 6 мм после испытаний на сжатие [51]. Показано, что при деформации более 40%, на порядок превышающей деформации в костях, разрушения экспериментальных образцов каркасов не происходит. Образцы только деформируются под действием сжимающей нагрузки с потерей устойчивости. Рассмотрение поверхностей разреза экспериментальных образцов после испытаний на сжатие свидетельствуют об отсутствии зарождения трещин в армирующем сплошном слое СВМПЭ. В экспериментальных образцах с диаметром пористого слоя 4 мм и 6 мм после механических испытаний пористый слой не отслаивается от сплошного армирующего, что наглядно демонстрирует хорошее когезионное сцепление этих слоёв между собой и демонстрирует высокую пластичность пористого слоя СВМПЭ. В экспериментальных образцах с диаметром пористого слоя 8 мм наблюдался отрыв пористого слоя СВМПЭ от сплошного армирующего слоя СВМПЭ. Однако, это разрушение произошло в результате значительной деформации сплошного армирующего слоя СВМПЭ в центральной его части.

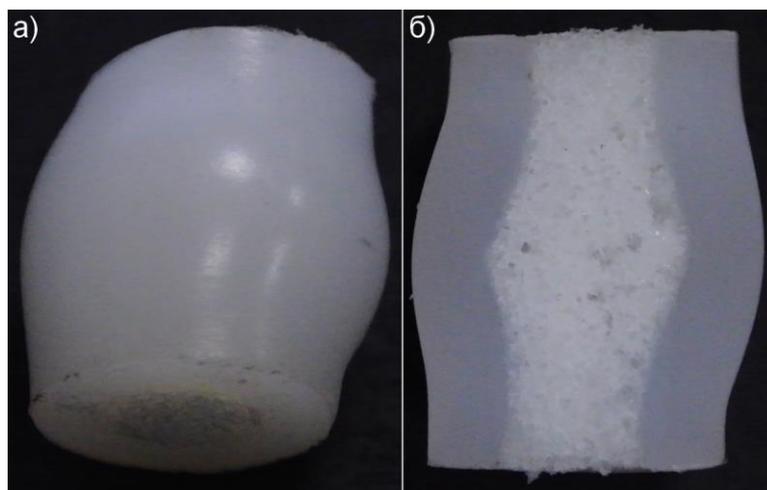


Рисунок 79 – Пример внешнего вида экспериментального образца биомиметического каркаса СВМПЭ имплантата трубчатой кости с диаметром пористого слоя 6 мм после испытаний на сжатие: внешний вид (А) и вид в разрезе (Б), полученные совместно с Максимкиным А.В. (ЦКМ МИСИС) [51]

4.4 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе СВМПЭ/ГАП

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, составило 85 ± 1 % об., что хорошо согласуется с результатами анализа ImageJ 84 ± 3 % об. Ограничением метода анализа с использованием изображений является предположение о том, что поры имеют сферическую форму и отсутствуют закрытая пористость и скрытые каналы. Равномерное распределение ГАП по поверхности стенки поры без происходит без изменений химических связей, следовательно, частицы ГАП могут являться центрами адсорбции белков (ВМР-2 и др.), что было показано в ряде опубликованных работ диссертанта [70-72,74,223]. Средний размер агрегатов не превышал 1-10 мкм, поэтому активная поверхность взаимодействия ГАП с белками остается высокой.

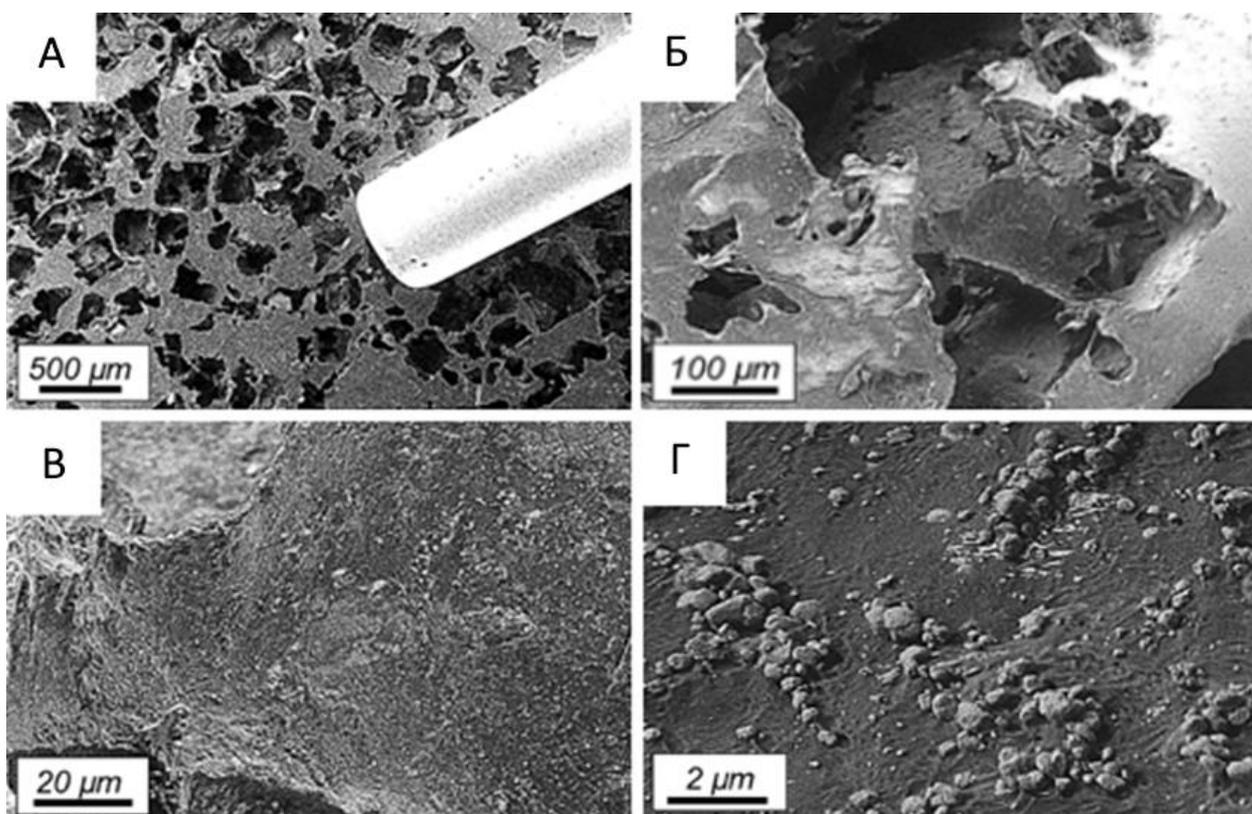


Рисунок 80 – Пример микрорельефа биомиметического каркаса СВМПЭ / 40% ГАП: (А) общий вид, (Б) разница между внешней поверхностью и поверхностью внутри пор четко различима; (В)-(Г): Поверхность внутри пор покрыта частицами [70]

На Рисунке 80 показана поверхность пористого биомиметического каркаса СВМПЭ / 40% ГАП. Как видно на Рисунках 80(в,г), поверхность СВМПЭ/ГАП внутри пор отличается от внешней поверхности, и покрыта микрочастицами. Гладкая текстура поверхностной части внутри пор возникла в результате технологического процесса формирования пористых биомиметических каркасов. Благодаря фазовому контрасту, видимому с помощью SE-детектора при напряжении ниже 2 кВ, частицы можно идентифицировать как материал с более высокой плотностью. Размер частиц варьировался в диапазоне 0,05 – 0,8 мкм. Распределение частиц было микроскопически равномерным, более мелкие частицы, расположенные между более крупными, были распознаваемы при более высоком разрешении. Агломераций и скоплений частиц обнаружено не было. При наклоне образца видно, что частицы находятся в поверхности пор (Рисунок 80г).

На рисунке 81 показаны поперечные сечения, вид сверху и сбоку с выполненным анализом включений и пустот на основе пороговых значений серого для более ярких и темных областей (Рисунок 82). Зеленые области обозначают несущую конструкцию, то есть области с более высокой плотностью (А, Б). Оранжевый цвет визуализирует поровое пространство (В, Г). На рисунке 81 (Д, Е, Ж) показан реконструированный трехмерный

объем пористой структуры из СВМПЭ, вид спереди и сбоку. На изображении (Д) отчетливо видна шероховатость поверхности пористой структуры. На следующих изображениях показаны только анализы дефектов, наложенные на включения и обнаруженные пустоты (Е), а также каркас и пустоты (Ж).

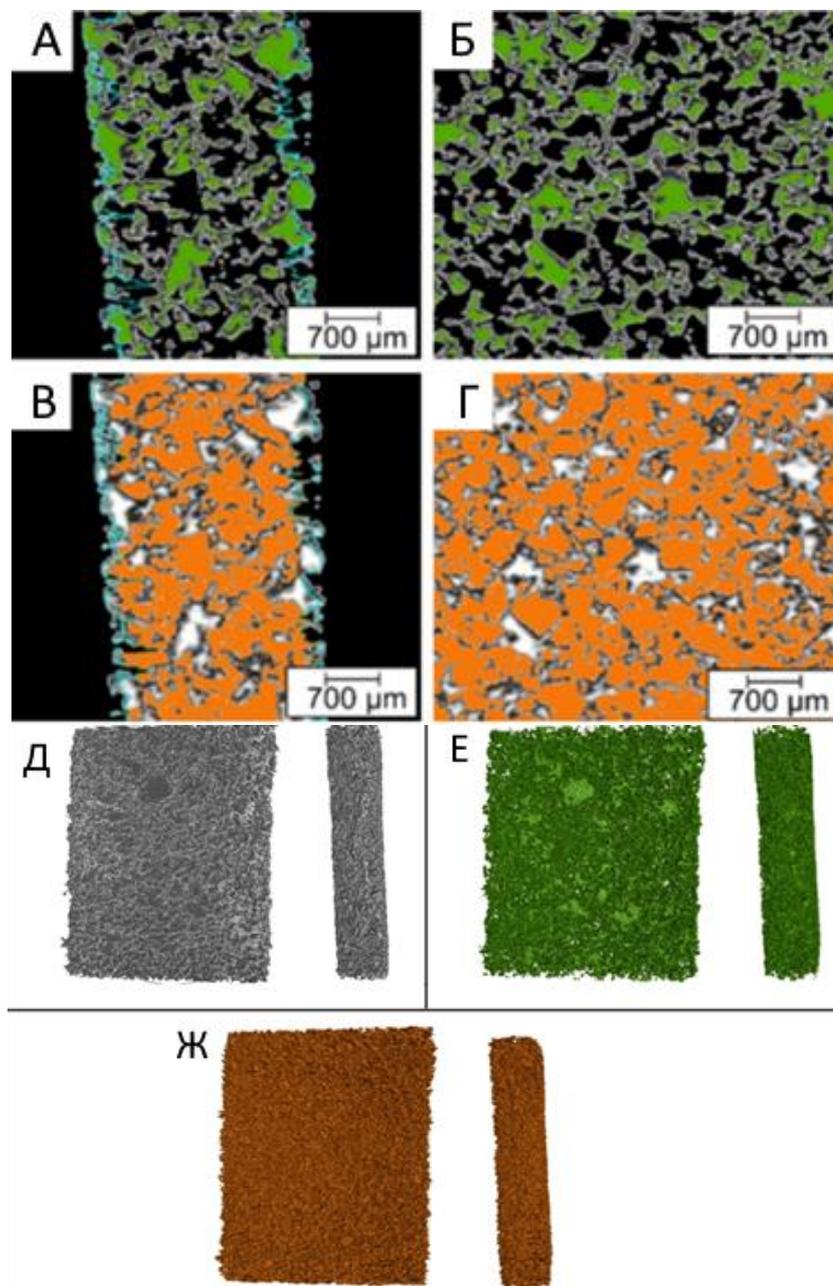


Рисунок 81 – Поперечные сечения пористой структуры биомиметического каркаса на основе СВМПЭ с выполненным анализом дефектов: (А-Б) анализа включений (зеленый цвет); (В-Г) анализ пустот (оранжевый цвет); трехмерное изображение (Д) плотного объема; (Е) каркас с более высокой плотностью и (Ж) пустое пространство пористой структуры СВМПЭ [70]

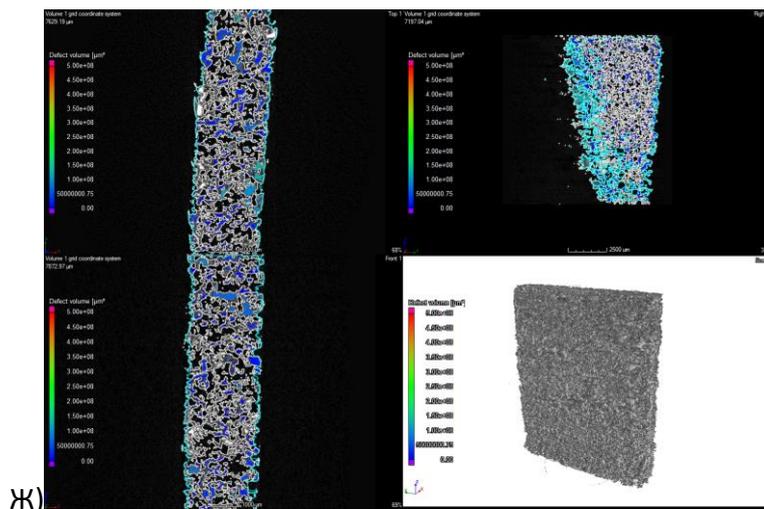
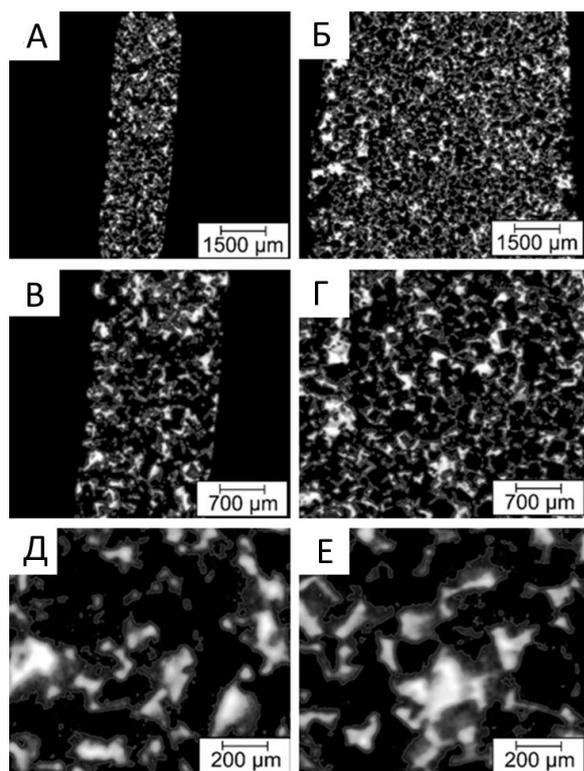


Рисунок 82 – Поперечное сечение пористой структуры из СВМПЭ при различных увеличениях (А, Б, В) вид сверху (Г, Д, Е) вид спереди; и пористого СВМПЭ/ГАП [70]

Биомиметические каркасы на основе СВМПЭ обладают высокой пластичностью, повышенной устойчивостью к разрушению и могут многократно подвергаться изгибу. Результаты испытаний биомиметических каркасов на основе СВМПЭ на изгиб приведены в таблице 11. Пористый СВМПЭ не разрушается при изгибе более чем 150° . Не наблюдалось отделения 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.

Таблица 11 – Механические свойства пористого биомиметического СВМПЭ при изгибе

Материал	Модуль упругости, МПа	Прочность при изгибе, МПа	Деформация, %
Биомиметический СВМПЭ	14,7±2	0.61±0.03	10

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 от 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 создания имплантатов на основе пористого биомиметического СВМПЭ для замещения различных костных дефектов. Модуль Юнга многослойного пористого каркаса из СВМПЭ составляет $0,70 \pm 0,05$ ГПа. Поэтому механические свойства, в частности модуль Юнга СВМПЭ, близки к трабекулярной кости, но не к кортикальной. Сплошной слой многослойного каркаса из СВМПЭ может быть армирован, например, медицинскими титановыми сплавами, в зависимости от желаемых механических свойств конструкции для имитации 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. Размер пор определялся размером исходных частиц NaCl, который не изменялся в процессе твердофазного

смешения и термопрессования. Это позволило достичь пористости 85 ± 1 % об. по аналитическим измерениям с диаметром пор в диапазоне 50-800 мкм. Такие диаметры пор благоприятно влияют на прорастание тканей различного типа, что показано в следующем разделе. Наличие пор различного диаметра необходимо для прорастания костной и соединительной ткани, а также для васкуляризации. Минимальным для процессов остеointеграции считается размер пор 40–50 мкм, оптимальным считается средний диаметр 200–300 мкм. По данным СЭМ объемная пористость составила 85 ± 1 %. Полученная объемная пористость хорошо согласуется с теоретическим значением 83 об.%, рассчитанным с учетом плотности СВМПЭ ($0,93 \text{ г/см}^3$), ГАП ($3,16 \text{ г/см}^3$) и NaCl ($2,16 \text{ г/см}^3$). По данным СЭМ и КТ-анализа каркасы из СВМПЭ/ГАП содержат взаимосвязанные открытые поры, что приводит к высокой osteoconducтивности по данным испытаний *in vivo* за счет прорастания костной ткани через поры. Наличие биоактивной керамики и её равномерное распределение по поверхности стенки пор СВМПЭ при должной адгезии к полимерной матрице приводит к повышению биоактивности и структурной стабильности без заметного выхода наночастиц при пробоподготовке и установке в костные дефекты в ходе экспериментов *in vivo*. Повышенная биоактивность обеспечивается повышенной гидрофильностью материала, а также возможностью адсорбции белков за счет их связывания с ГАП, введенным в СВМПЭ. Дополнительный микрорельеф (0,05 – 0,8 мкм) на поверхности пор по данным СЭМ может привести к лучшей адгезии клеток разных типов в процессе остеointеграции.

4.5 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП

4.5.1 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП, полученных методом литья из раствора

Биомиметическая структура трабекулярной кости сформирована также в вариациях каркасов на основе полимера с ЭПФ T_g -типа – ПЛА. На рисунке 83 видно, что поверхность каркаса покрыта сетью пористых структур. Поверхность образцов на микроскопическом уровне имеет морфологию, напоминающую соту (рисунок 83а). Отмечается равномерная пористость по всей высоте образца. Макропоры варьировались от 300 до 400 мкм, тогда как толщина стенок пор составляла 1–2 мкм. Такой размер пор благоприятен для стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток остеобластов [246-247]. Геометрия пор варьировалась от сферической до кубической (рисунок 83в,г), так как форма пор зависит от геометрии частиц водорастворимой фазы (NaCl). 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 [248]. Поверхность каркасов ПЛА имеет микрорельеф, а размер выступов составлял 5–15 мкм (рисунок 83д). В случае композита ПЛА/ГАП (рисунок 83е) поверхность состоит из агрегированных частиц гидроксиапатита игольчатой формы размером 10–20 мкм.

Каркасы для регенерации тканей должны иметь пористую микроструктуру. Пористая структура помогает создать необходимую среду для ускорения миграции клеток, васкуляризации, прорастания тканей, доставки питательных веществ в регенерирующую ткань и облегчения удаления продуктов метаболизма. Среди различных критериев пористость считается ключевым фактором для оценки структуры пор каркасов. Пористость всех создаваемых каркасов исследовалась с помощью программного обеспечения ImageJ, а средний процент пористости составил 74 об.%. При этом пористость образцов была подтверждена гидростатическим взвешиванием по уравнению (30). Согласно расчету, средняя пористость образцов составляет 79 %. Это указывает на то, что образование дополнительных пор в образце может быть связано с образованием пузырьков воздуха при добавлении частиц гидроксиапатита и NaCl в полимерную смесь или с испарением дихлорметана, что, однако, не является негативным фактором.

$$P = \left(1 - \frac{m}{V \cdot \rho}\right) \times 100\% , \quad (30)$$

где P – пористость образцов, об.%; m – масса пористых образцов, г; V – объем пористых образцов, см³; ρ – теоретическая плотность, г/см³.

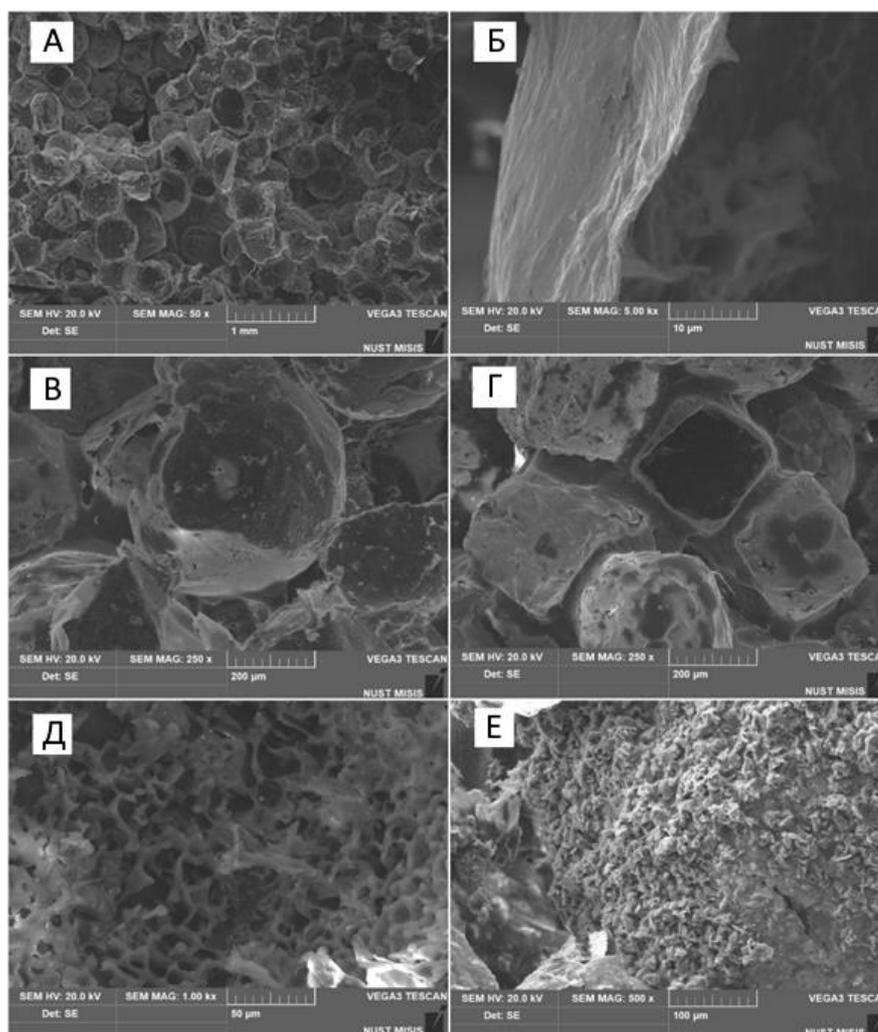


Рисунок 83 – Микроструктура биомиметического каркаса ПЛА/ГАП: общий вид (А); «стенка» поры (Б); сферические (В) и кубические (Г) поры; микрорельеф (Д); агрегированные частицы гидроксиапатита (ГАП) (Е) [73]

Элементный состав и распределение в ПЛА/20%ГАП анализировали методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (рисунок 84). Отсутствие примесей в образцах свидетельствует о том, что разработанные методики получения пористых каркасов позволяют формировать биомиметическую структуру без влияния на состав материала. Равномерное распределение Са, Р и О в матрице ПЛА свидетельствует об формировании однородного каркаса, а их соотношение подтверждает химический состав гидроксиапатита, что подтверждается, в том числе, рентгенофазовым анализом.

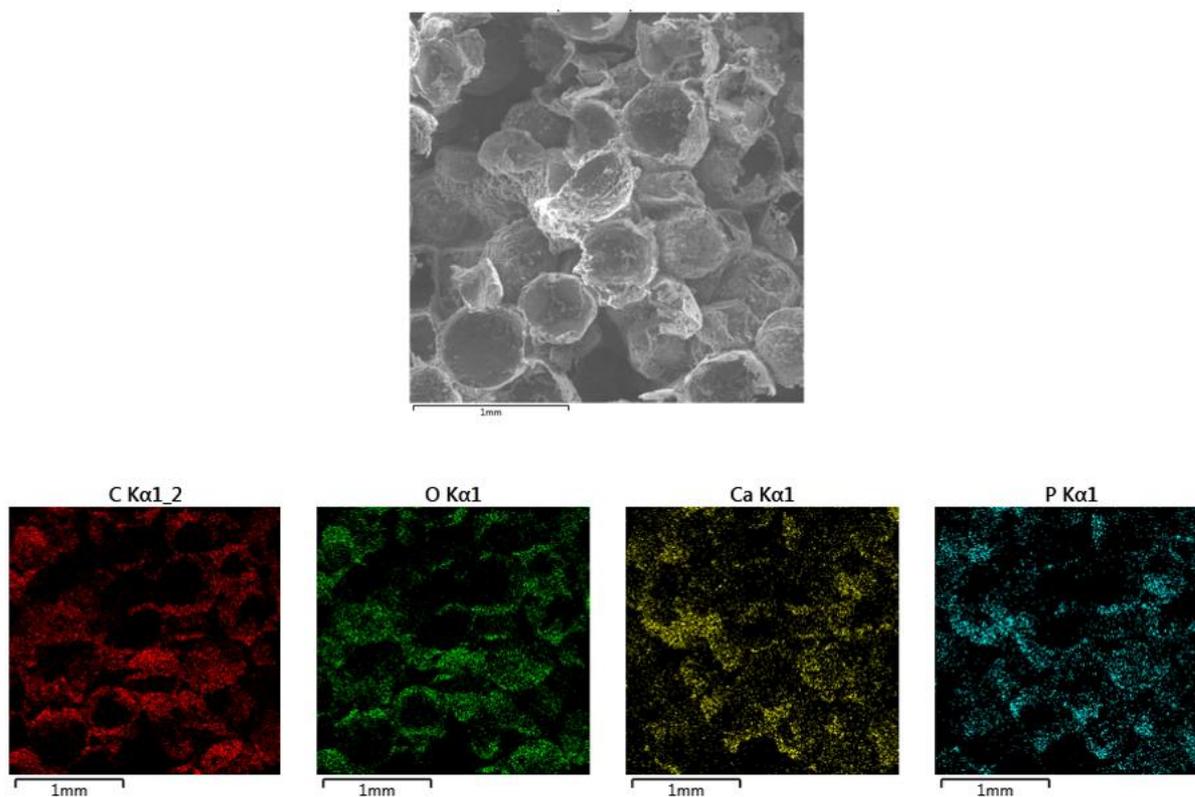


Рисунок 84 – Элементный анализ и распределение углерода, кислорода, кальция и фосфора [73]

4.5.2 Структурные особенности биомиметических каркасов на основе ПЛА/ГАП, полученных методом 3Д-печати

Наличие высокой пористости было подтверждено методом сканирующей электронной микроскопии. Все поры были открыты и связаны между собой сетью каналов. Средний размер пор биомиметических каркасов составил 700 мкм, как показано на Рисунке 85. Измеренный размер меньше смоделированного (500 мкм) из-за растекания ПЛА в ходе 3Д-печати. Пористая структура может способствовать формированию кости в полимерной матрице. Для распространения клеток и питательных веществ по структуре необходимы достаточно высокая пористость и подходящий размер пор [249].

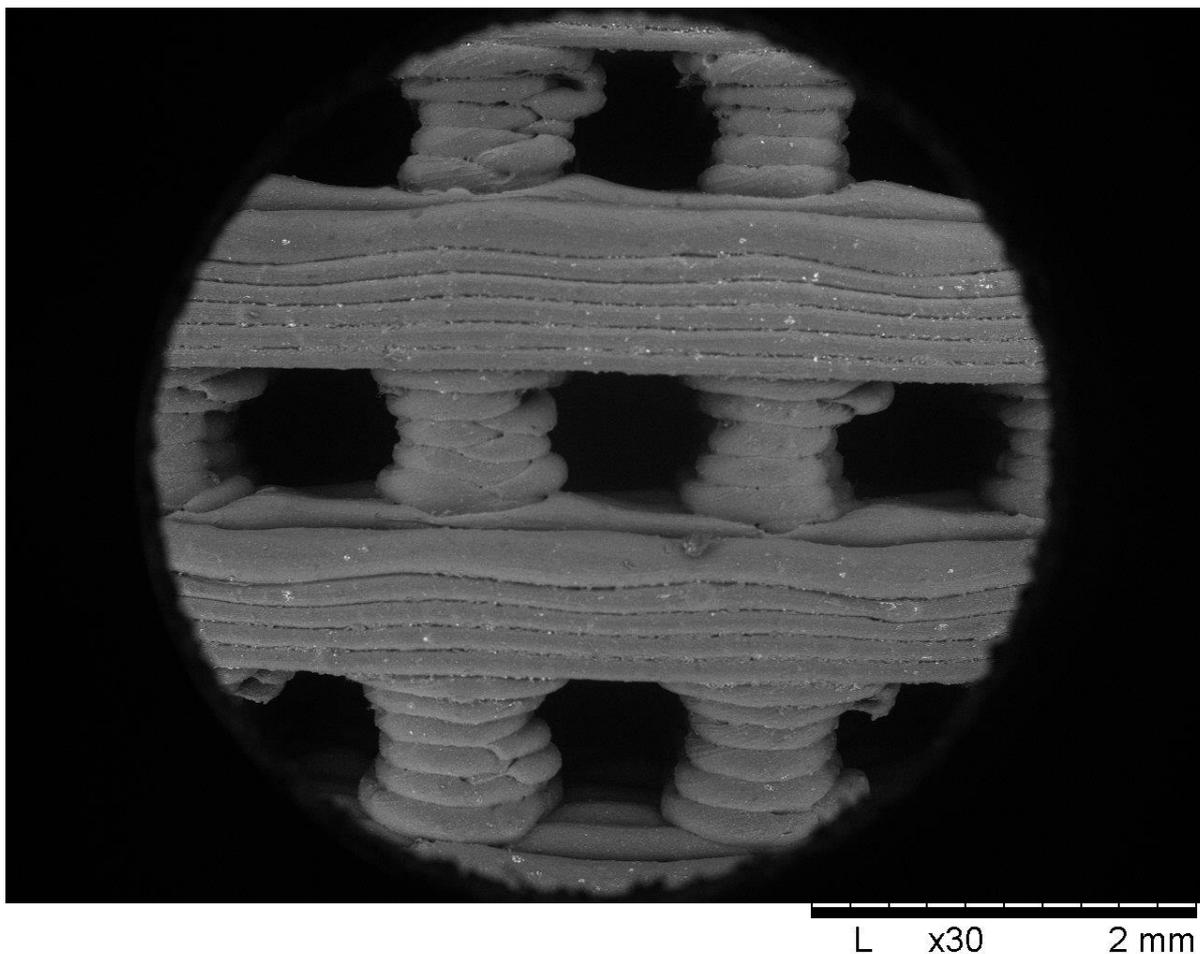


Рисунок 85 – Пример микрофотографии пористой структуры экспериментального образца биомиметического каркаса ПЛА/ГАП, полученного методом 3Д-печати [42]

Видно, что в процессе 3Д-печати слои толщиной 200 мкм уложены равномерно, но видна слоистая структура. Толщина слоя ограничена вязкостью композиционного материала, которая зависит от содержания ГАП. Структура более устойчива при указанной толщине слоя и периодичности решетки [42]. Дефектов, связанных с растеканием полимера, не наблюдается. Слои прочно связаны друг с другом, о чем свидетельствуют результаты механических испытаний на сжатие, когда нагрузка прикладывалась параллельно направлению укладки.

Таким образом, с помощью 3Д-печати FDM-метдом можно изготовить высокопористые каркасы с предварительно смоделированной структурой и биоактивным компонентом (ГАП). Каркасы характеризуются прочным сцеплением между слоями, а также хорошей точностью и воспроизводимостью размера пор и общего уровня пористости, что показано в ряде публикаций автора [41,42,64-67].

4.6 Исследование механических свойств пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати

4.6.1 Исследование механических свойств при растяжении пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА

Помимо исследования механических свойств каркасов, были проведены исследования филаментов, которые использованы для 3Д-печати каркасов ПЛА/ГАП. Исследования проводили при помощи универсальной разрывной машины Zwick/Roell Z 020 (Германия) со скоростью движения активного захвата 50 мм/мин, преднагрузкой 2 Н и рабочей зоной 50 мм. Механические свойства экспериментальных образцов биосовместимого материала представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Механические свойства экспериментальных образцов биосовместимого композиционного материала ПЛА с разным содержанием ГАП

Состав	Предел прочности, МПа	Модуль упругости, МПа	Относительное удлинение, %
ПЛА	64,12 ± 8,59	2870 ± 347	2,8 ± 0,5
ПЛА/10%ГАП	61,74 ± 0,78	2860 ± 304	3,1 ± 0,2
ПЛА/15%ГАП	61,26 ± 2,39	3390 ± 165	2,6 ± 0,3
ПЛА/20%ГАП	60,06 ± 0,55	3680 ± 240	2,3 ± 0,1
ПЛА/25%ГАП	55,86 ± 4,89	3510 ± 263	2,1 ± 0,4
ПЛА/30%ГАП	60,76 ± 2,68	4220 ± 192	2,2 ± 0,1

Наблюдается равномерное растяжение образцов без образования шейки. Разрушение преимущественно хрупкое: относительное удлинение при разрыве не превышает 3 %, а с ростом массовой доли ГАП падает. То же касается предела прочности, однако снижение его не является существенным. Основное влияние наночастиц ГАП оказывается на модуль упругости. Модуль упругости растет в 1,5 раза с ростом массовой доли ГАП в матрице ПЛА. Это связано с внедрением частиц твердой жесткой фазы - керамических наночастиц. Важной характеристикой материала в случае его функционирования в качестве имплантата при контакте с костью является значение отношения модуля упругости данного материала к модулю упругости костной ткани. Если различие в модулях упругости большое, то это ведет к возникновению микронапряжений

на границе материал-кость, что может являться причиной разрушения костной ткани и расшатывания имплантата. Следовательно, рост модуля упругости является благоприятным следствием создания композита как с точки зрения механических свойств, так и с точки зрения остеопротекции.

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 гидроксиапатита 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 [250]. Однако влияние содержания ГАП на прочность образцов при растяжении оказалось незначительным (Таблица 12). 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, поэтому имплантаты из этого материала можно использовать на ненагруженных участках костей, например, в челюстно-лицевой области.

Таблица 13 – Значения предела прочности, модуля Юнга и удлинения при разрыве, полученные в результате испытаний на растяжение ПЛА, ПЛА/15%ГАП и ПЛА/20%ГАП

	Предел прочности, МПа	Модуль Юнга, МПа	Удлинение при разрыве, %
Трабекулярная кость	80-90	50-500	< 1
ПЛА	$1,53 \pm 0,22$	$89,01 \pm 12,74$	$6,42 \pm 2,20$
ПЛА/15%ГАП	$2,47 \pm 0,19$	$177,24 \pm 53,62$	$2,23 \pm 0,54$
ПЛА/20%ГАП	$1,41 \pm 0,37$	$183,56 \pm 39,60$	$1,15 \pm 0,55$

4.6.2 Исследование механических свойств при трехточечном изгибе пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА

Испытания на трехточечный изгиб проводились согласно ГОСТ 4648-2014 (ISO 178:2010). Геометрические размеры тестируемых образцов: длина 80 мм, ширина 10, толщина 4 мм (Рисунок 86). Образцами сравнения служили образцы, наполненные микроразмерными частицами ГАП марки ГАП 85-Д (производства НПО «Полистом») со средним размером частиц 1000 нм.



Рисунок 86 – Внешний вид экспериментальных образцов биомиметических каркасов ПЛА/ГАП для испытания на трехточечный изгиб [65]

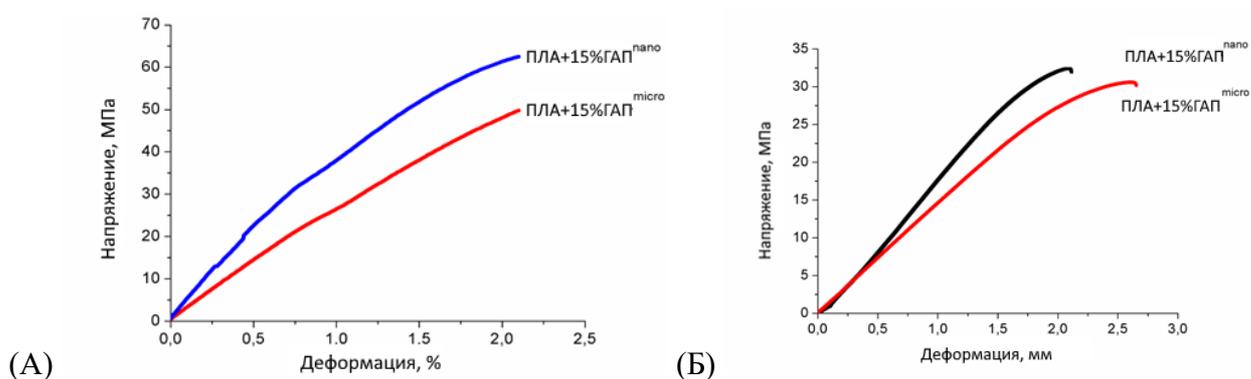


Рисунок 87 – Типичные кривые напряжения-деформации при испытании на растяжение (А) и трехточечный изгиб (Б) для материалов на основе ПЛА [65]

Механические свойства композиционных материалов ПЛА/ГАП сильно зависят от дисперсности ГАП в матрице ПЛА, что продемонстрировано в случае введение микро- и наноразмерного ГАП (Рисунок 87). В случае микроразмерного ГАП частицы играют роль дефектов с низкой адгезией к матрице, что понижает незначительно механические свойства биомиметических каркасов (Рисунок 87-88).

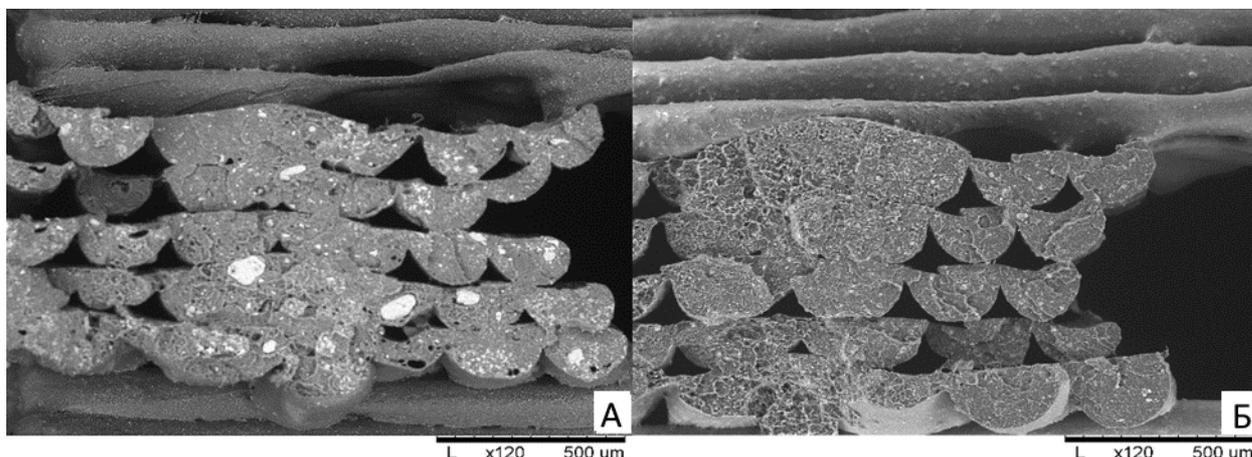


Рисунок 88 – Пример микрофотографий СЭМ поверхности излома каркаса на основе ПЛА после испытания на трехточечный изгиб: А - ПЛА/микро-ГАП, Б – ПЛА/нано-ГАП [65]

На Рисунке 88 продемонстрированы примеры микрофотографий, полученные на сканирующем электронном микроскопе HITACHI TM-1000 (Япония), поверхности изгиба образцов с микро- и нано-ГАП после испытания на трехточечный изгиб. На обеих микрофотографиях наблюдается хрупкое разрушение материала. Основное различие, которое наблюдается при изучении микроструктуры изломов конструкций, характеризуется разным распределением частиц наполнителя. Наночастицы не образуют агломераты более, чем 10 мкм. Микро-ГАП распределяется в полимерной матрице хуже, образуя крупные агломераты размером более 100 мкм. Следы пластического течения на микрофотографии излома композита с наноразмерным гидроксиапатитом свидетельствуют о высокой адгезии наночастиц к полимерной матрице.

4.6.3 Исследование ползучести пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА

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, на что

указывает угол кривых на Рисунке 89. Скорость накопления деформации в случае каркасов из ПЛА была выше, чем в случае каркасов ПЛА/ГАП. Введение наночастиц ГАП привело 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. Однако изменение деформации стабилизировалось при нагрузке 10 МПа через 5 часов.

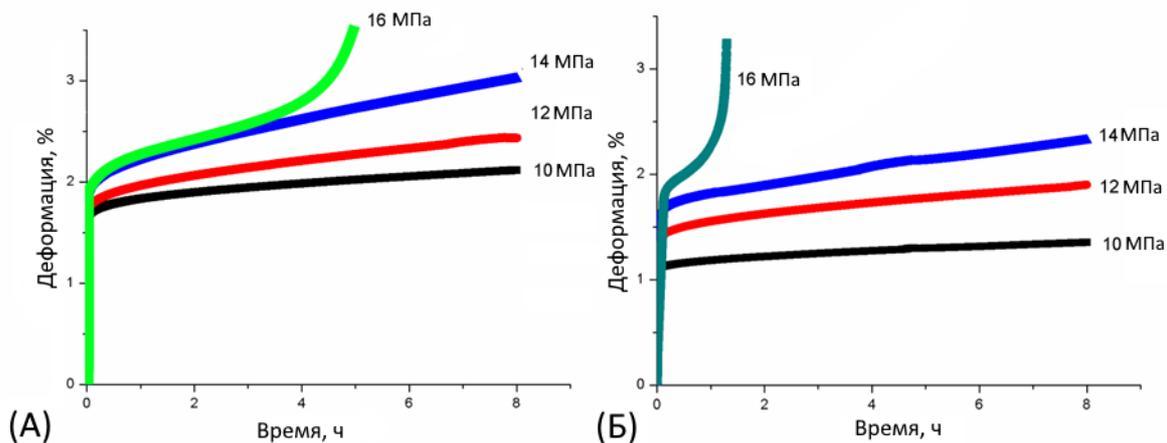


Рисунок 89 – Ползучесть в случае биомиметических каркасов ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б)

[66]

Таким образом, продемонстрирована возможность функционирования пористого каркаса без изменений при напряжении до 10 МПа. Как показано на Рисунке 90, все образцы имели одинаковый характер разрушения. Основная трещина образовалась на границе раздела подложки и образца. Распространение трещины росло под углом 45° к направлению приложения нагрузки, при этом возникла сдвиговая деформация, которая привела к образованию уступа, как показано на Рисунке 90 для обоих образцов. Смещение происходило по одной линии пор.

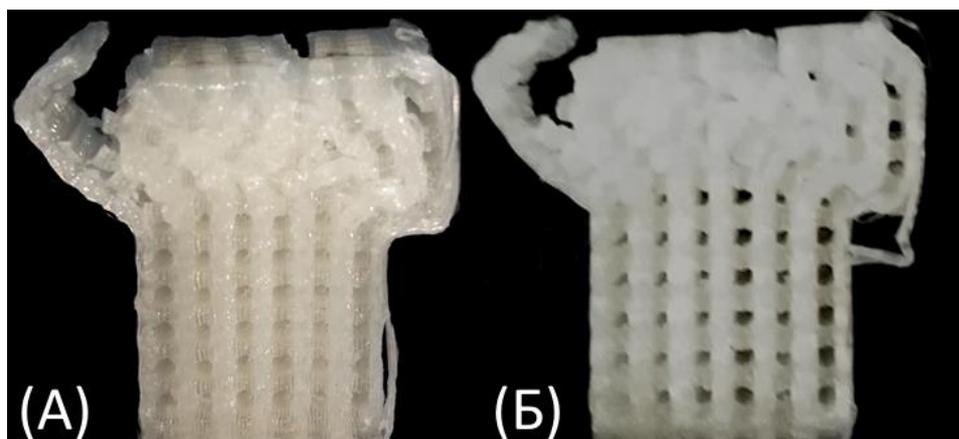


Рисунок 90 – Пример внешнего вида образцов биомиметических каркасов ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) после испытаний на ползучесть [66]

4.6.4 Исследование ударной вязкости пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА

Другой важной характеристикой биомиметических каркасов на основе ПЛА, функционирующих в качестве костных имплантатов, является ударная вязкость.

Испытания по методу Шарпи без надреза проводились согласно ГОСТ 4647-80. Результатом испытания на удар по методу Шарпи является оценка разницы потенциальной энергии копра до и после удара. Для испытания использовали образцы с геометрическими размерами, совпадающими с размерами образцов, для испытания на трехточечный изгиб. Образцами сравнения являлись биомиметические каркасы на основе чистого ПЛА. Общий вид образца представлены на Рисунке 91.

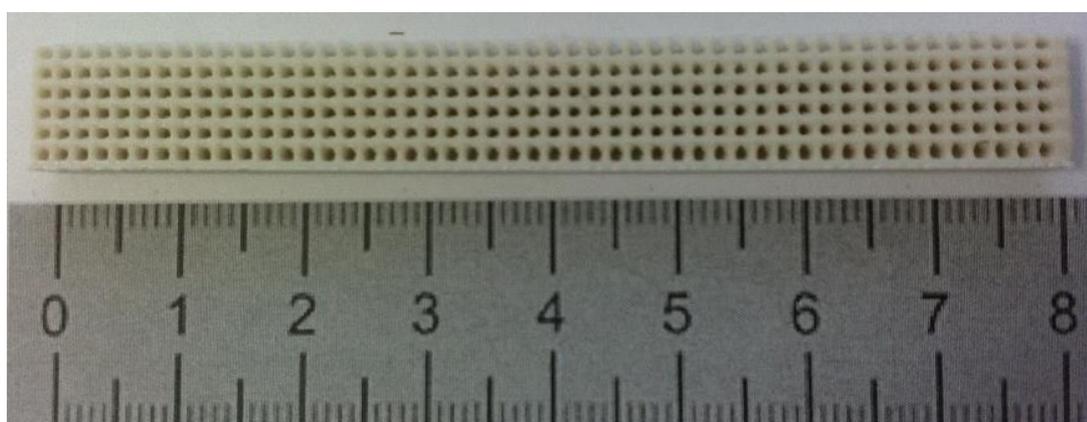


Рисунок 91 – Внешний вид экспериментального образца биомиметического каркаса на основе ПЛА, полученного методом 3Д-печати, для испытания на удар по методу Шарпи [66]

На Рисунке 92 представлен образец до и после удара, а также представлено направление движения копра при ударе. Разрушение происходило вдоль слоев, отмеченных цифрами 1, 2, 3. «0» - момент соприкосновения копра и образца.

Характер разрушения каркасов ПЛА и ПЛА/ГАП близок. Как показано на Рисунке 92, на типовой диаграмме удара по Шарпи имеется 4 пика, связанных с пористой структурой каркасов. Наличие первого пика «0» (Рисунок 92) обусловлено колебаниями датчика в момент воздействия молота на образец. При этом ПЛА может проявлять упругопластическое поведение, и пластическая текучесть наступает до начала распространения трещины. Второй пик «1» связан с разрушением первого слоя, как показано на Рисунке 92б. Третий пик «2» описывает разрушение второго слоя. На этом этапе разрушения происходит распространение крупных трещин и боковых трещин. Образование боковых трещин приводит к расслоению. Последний пик, отмеченный цифрой «3», связан с разрушением последнего слоя и разрушением образца. Такой тип разрушения связан со способом получения каркасов, 3D-печатью, а не с самим материалом. Причиной разрушения каркасов является расслоение, произошедшее из-за несовершенного спекания между слоями в процессе 3D-печати. Как показано на рисунке 93, такое поведение характерно для обоих типов каркасов – ПЛА и ПЛА/ГАП. Максимальная сила разрушения составила 85 Н и 119 Н для ПЛА и ПЛА/ГАП, соответственно. Кроме того, часть энергии при росте трещины тратилась на разрыв связей между ПЛА и ГАП. Образование этой связи связано с высокой адгезией между наночастицами гидроксиапатита и полилактидом.

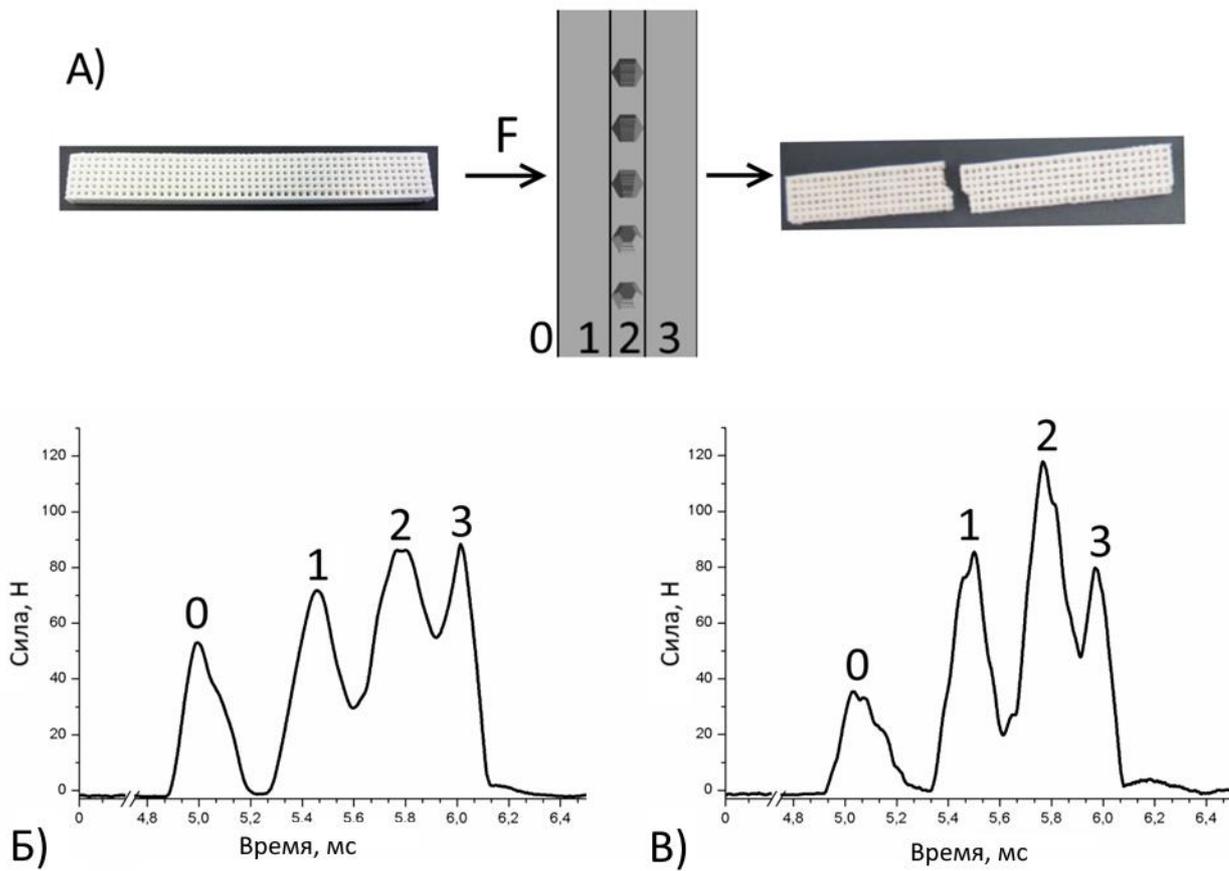


Рисунок 92 – Схема (А) и пример испытаний по методу Шарпи биомиметических каркасов ПЛА (Б) и ПЛА/ГАП (А) [66]

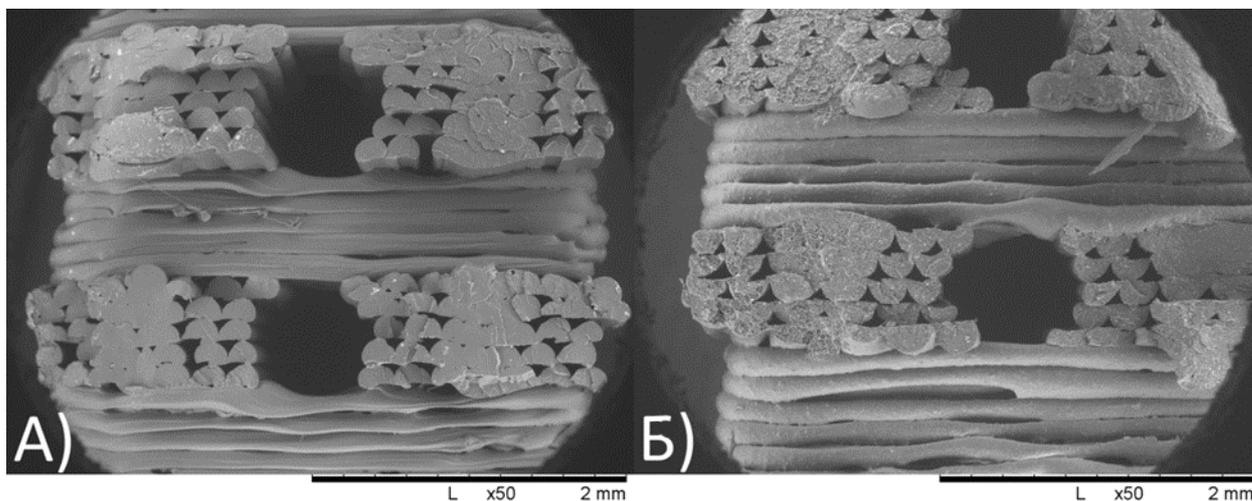


Рисунок 93 – Микроструктура биомиметических каркасов ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) после испытания на ударную вязкость [66]

Среднее значение ударной вязкости биомиметических структур составило для ПЛА - 5,33 кДж/м², для ПЛА/ГАП - 4,72 кДж/м². Снижение ударной вязкости после включения частиц ГАП в ПЛА-матрицу связано с уменьшением содержания пластичной фазы.

4.6.5 Исследование усталостного поведения пористых биомиметических каркасов на основе ПЛА

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 большое 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, и были подробно описаны в работе автора [63] в рамках исследований, выполненных на базе ЦКМ МИСИС совместно с к.т.н. Степашкиным А.А. и К.В.Няза.

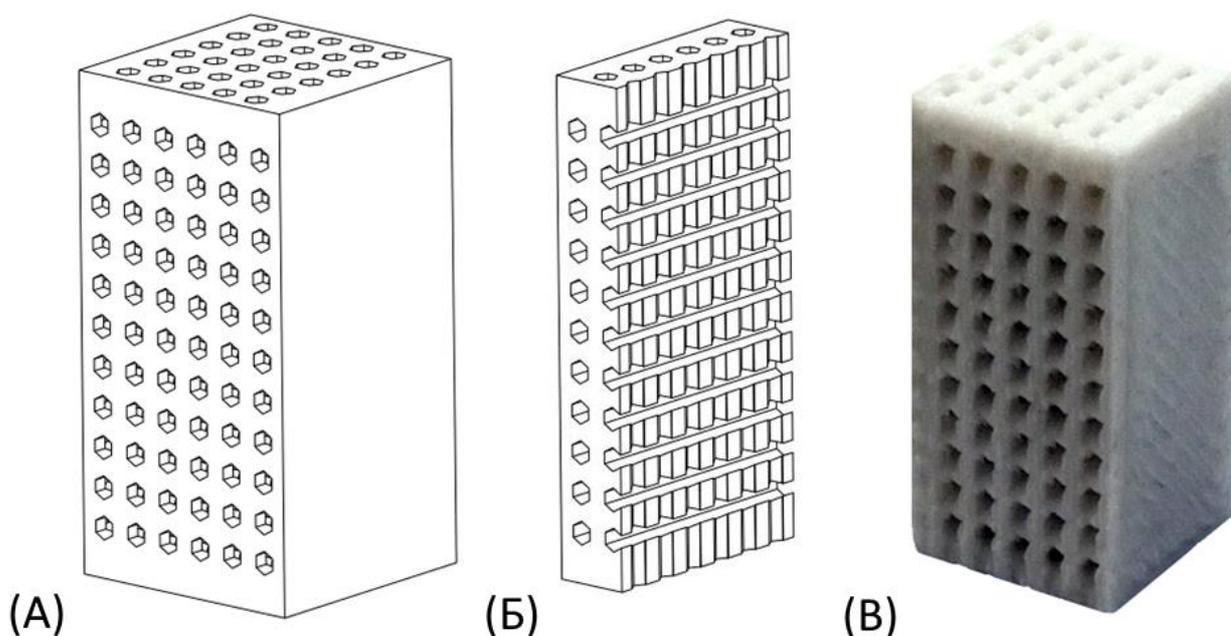


Рисунок 94 – Компьютерная модель (А), модель в разрезе (Б) и каркас на основе ПЛА, полученный методом 3D-печати (В) с размерами поперечного сечения 24×12,5 мм для испытаний на сжатие при циклическом нагружении и в статических условиях (ASTM D695) [63]

Средние предельные напряжения в статических условиях для образцов ПЛА и ПЛА/ГАП (Рисунок 94) составляют 30 МПа и 54 МПа, соответственно. Малоцикловые испытания на сжатие проводились при напряжениях 18, 21, 24, 27, 30, 33 МПа (Таблица 14). Испытания на малоцикловую усталость (более 1000 циклов) проводились на частоте 0,2 Гц в режиме «мягкого» цикла с контролем напряжений. Деформация измерялась датчиком деформации. Рассчитывался коэффициент симметрии петли:

$$R = \frac{\sigma_{\min}}{\sigma_{\max}}, \quad (31)$$

где $\sigma_{\min} = 2,8$ МПа, $\sigma_{\max} = 21$ МПа, $R=0,13$.

Таблица 14 – Напряжения при малоцикловых испытаниях на сжатие образцов ПЛА и ПЛА/ГАП [63]

Напряжение, МПа	Уровень напряжений		Напряжение с учетом пересчета поперечного сечения образцов, МПа	
	ПЛА	ПЛА/ГАП	ПЛА	ПЛА/ГАП
18	0,60 σ	-	21,8	-
21	0,70 σ	0,39 σ	25,4	27,5
24	0,80 σ	0,44 σ	29,0	31,4
27	0,90 σ	0,50 σ	32,7	35,4
30	-	0,55 σ	-	39,3
33	-	0,61 σ	-	43,2

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 95а).

Начальный уровень циклического нагружения для образцов выбран так, чтобы первая ступень находилась в области линейной деформации материала (в пределах области 2, Рисунок 95а), а вторая ступень немного ниже начала текучести (переход в область 3, Рисунок 95а). Таким образом, первые 1000 циклов для пористых каркасов из ПЛА и ПЛА/ГАП были выполнены при давлении 18 и 21 МПа, соответственно.

При циклическом нагружении в материале происходит накопление повреждений, таких как микрорасслоения по границам раздела слоев, микротрещины в слоях, а также накопление локальных пластических деформаций. Смещение петли гистерезиса (Рисунок 95б) позволяет оценить величину накопленных материалом деформаций к соответствующему циклу [251-252]. Изменение ширины и площади петли гистерезиса позволяет судить о величине обратимой деформации и рассеянной в процессе циклического нагружения энергии [251-252]. Энергия, рассеянная в образце в пределах цикла, расходуется на образование дефектов и выделяется в виде тепла [251-253]. В процессе циклического нагружения измеряли уменьшение общей высоты образца, изменение касательного модуля упругости, величину рассеянной в материале энергии и кинетику накопления деформаций.

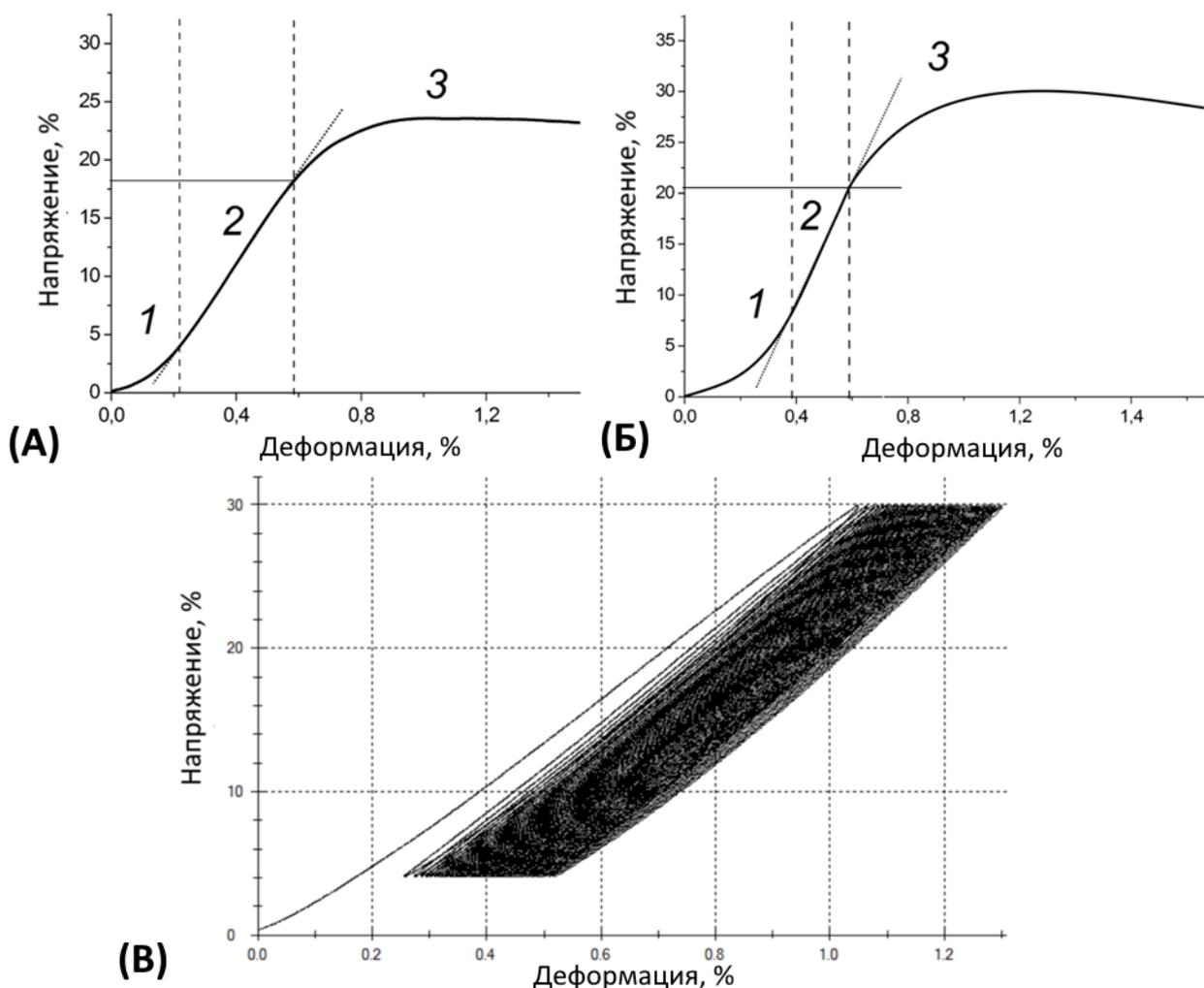


Рисунок 95 – Пример кривой «напряжение-деформация» в статических условиях для ПЛА (А) и композиционного материала ПЛА/ГАП (Б) и малоцикловых испытаний (В): 1 – область нелинейной деформации; 2 – линейный участок; 3 – область текучести [63]

Под действием циклических нагрузок в материале каркасов возникает сложное 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 95а, 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 (Рисунок 96).



Рисунок 96 – Микроструктура пористого каркаса на основе ПЛА до и после циклической нагрузки [63]

Формоизменения образца, в первую очередь изменение высоты (Рисунок 97), зависят от уровня прикладываемых максимальных напряжений цикла. При максимальных напряжениях цикла меньше предела текучести материала (в пределах области 2, Рисунок 95б) 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 97а) и 21 МПа в случае ПЛА/ГАП (Рисунок 97б). 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 97а) и 27 МПа для ПЛА/ГАП (Рисунок 97б). 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 97а). Наполнение ПЛА дисперсными частицами ГАП, снижающее текучесть материала, положительно влияет на устойчивость образца (Рисунок 97б).

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.

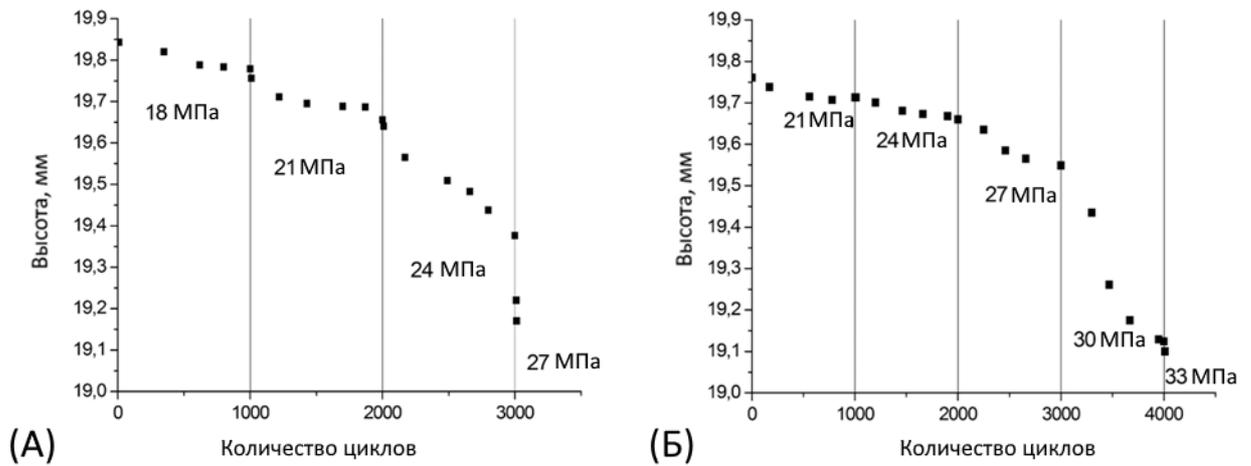


Рисунок 97 – Изменение высоты образцов пористого каркаса ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при различных нагрузках [63]

Перерыв в циклическом нагружении приводит к частичному восстановлению формы и размеров биомиметических каркасов, что обусловлено процессами релаксации напряжений в материале. На рисунке 79 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 98).

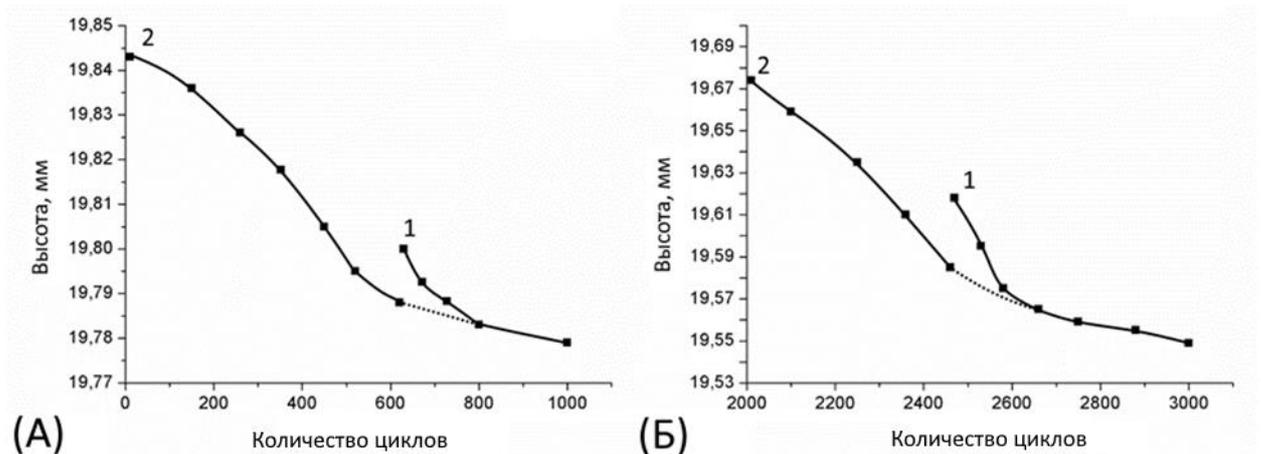


Рисунок 98 – Изменение высоты пористого каркаса ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при циклическом нагружении с (1) и без релаксации (2) [63]

Изменение модуля упругости (Рисунок 99) обусловлено с одной стороны закрытием микропор, уплотнением структуры конструкции, и с другой стороны накоплением

микрповреждений 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 упругости.

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 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.

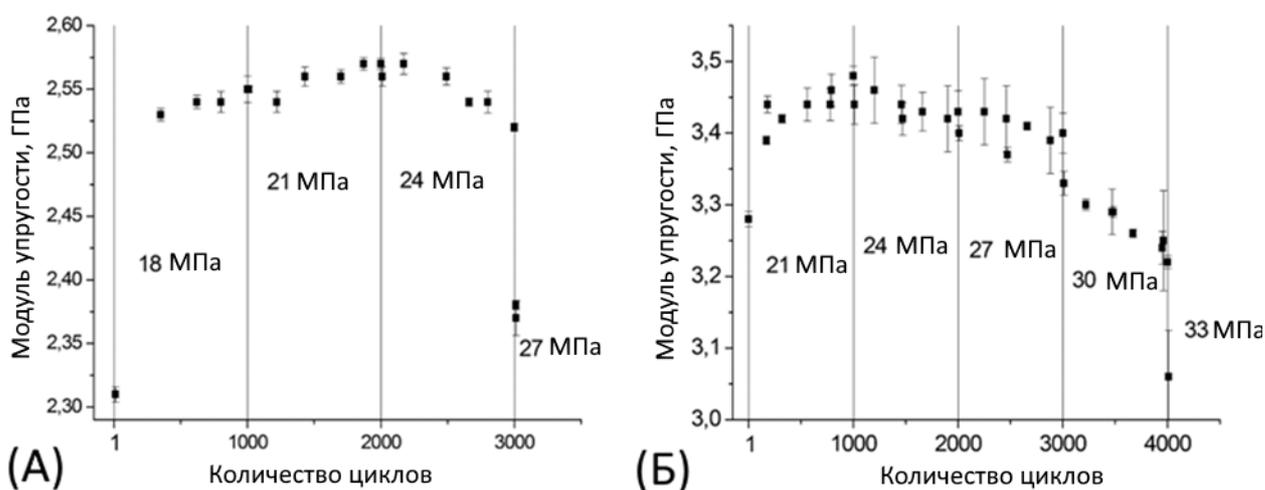


Рисунок 99 – Модуль упругости пористых каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при сжатии при различных нагрузках [63]

Деформационное поведение материала в процессе циклического нагружения показано на Рисунке 100. В пределах первых 40-100 циклов нагружения на каждой из ступеней наблюдается значительное возрастание величины накопленных деформаций (Рисунок 100, кривая А), после чего процессы накопления деформации уменьшаются 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 100, кривая Б). 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 100, кривая В) увеличивается. Как видно из полученных данных при достижении ею значений близких к началу течения материала в статических условиях (Рисунок 100, кривая Г) 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.

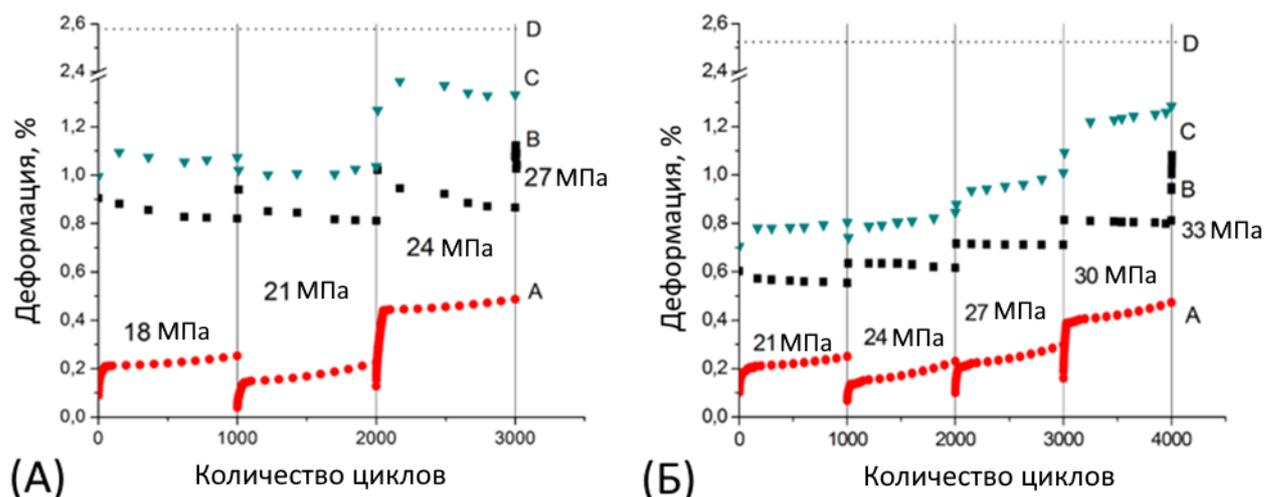


Рисунок 100 – Деформация пористых матриц каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (В) при различных нагрузках: А – накопленная деформация, Б – упругая деформация, В – общая деформация, Г – деформация при разрушении в статических условиях [63]

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 101.

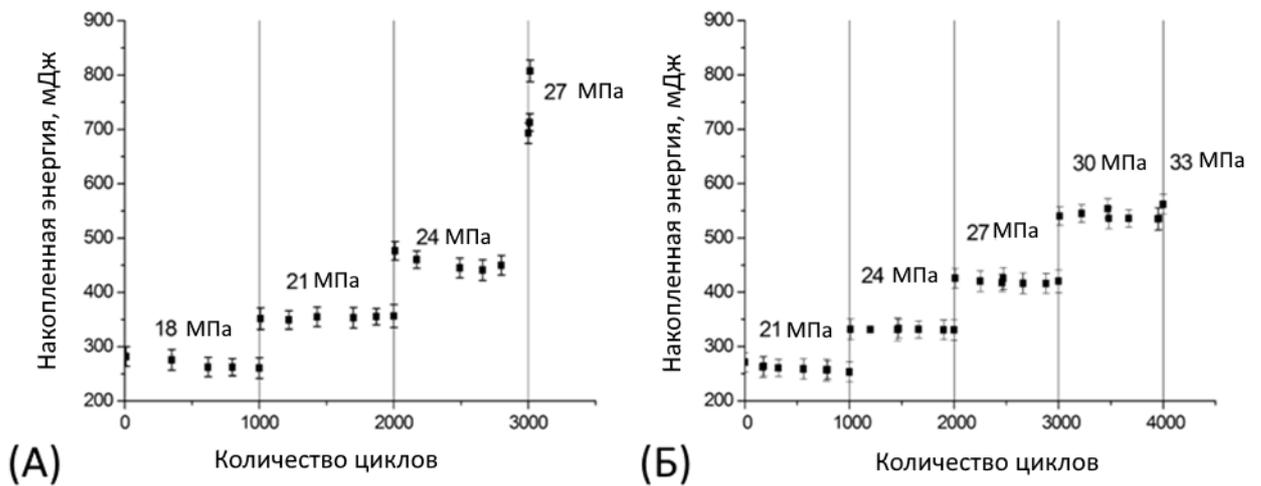


Рисунок 101 – Накопленная энергия пористых каркасов ПЛА (А) и ПЛА / ГАП (Б) при различных нагрузках [63]

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 Рисунках 102-103).

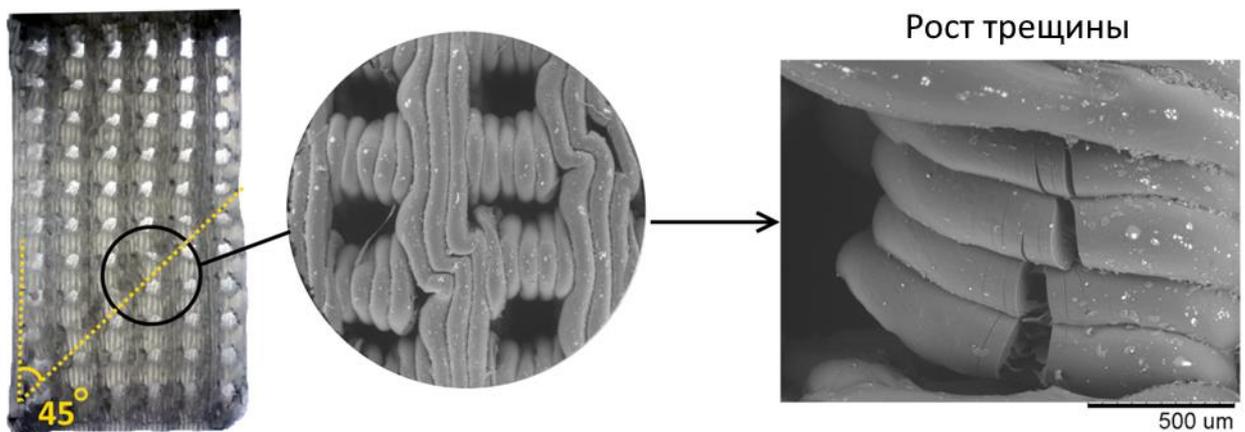


Рисунок 102 – Микроструктура пористого каркаса из ПЛА после циклического нагружения (4000 циклов) [63]

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 102-103). 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 на микрофотографии (Рисунок 103).



Рисунок 103 – Структура пористого каркаса ПЛА / ГАП после циклической нагрузки (4000 циклов) [63]

Полученные данные показывают, 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 для долгое время без изменений.

4.7 Влияние гидролиза на микроструктуру и свойства биомиметических конструкций на основе ПЛА

4.7.1 Влияние инкубации в культуральной среде на свойства биомиметических конструкций на основе ПЛА

Для обеспечения лучшей остеоинтеграции полимерный биомиметический каркас также должен 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. Было изучено на базе ЦКМ МИСИС влияние неферментативного гидролиза на механические и структурные свойства биомиметических каркасов на основе ПЛА [67].

При формировании клеточно-инженерных конструкций перед имплантацией биомиметические каркасы инкубируются с клетками в питательной культуральной среде. Для этих целей обычно используют среду RPMI-1640. В состав RPMI-1640 входят следующие вещества: неорганические соли $Ca(NO_3)_2$, $MgSO_4$, KCl , $NaHCO_3$, $NaCl$, Na_2HPO_4 ; 20 L-аминокислот; D-глюкоза; витамины: аминобензойная кислота, биотин, фолиевая кислота, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин, витамин B12; мио-инозитол, холин, восстановленный глутатион. Эти вещества необходимы для пролиферации клеток на имплантате при инкубации. Во время инкубации в объеме имплантата может диффундировать жидкость, что может приводит к гидролизу и к деструкции полимера, снижению механических свойств и т.д.

У широко применяемых полимеров с высокой скоростью биodeградации, таких как полилактид и полигликолид адсорбция воды составляет 8 г H_2O на 100 г полимера [254]. Разрушение часто является автокаталитическим процессом [254]. Деструкция толстых участков может происходить быстрее, чем тонких участков, из-за накопления молочной кислоты и локализованного низкого pH (3,2–3,4), сопровождающего разрушение внутри толщи полимера, что может приводить к быстрому выходу молочной кислоты и олигомеров

полилактида, вызывая токсическую реакцию со стороны окружающих имплантат тканей [254]. Быстрое уменьшение молекулярного веса полимера при разрушении приводит к заметному снижению прочности изделий [254].

Экспериментальные образцы биомиметических каркасов на основе ПЛА были помещены в культуральную среду RPMI-1640 (без клеток) при постоянной температуре 37 °С в течение двух недель. Время выдержки в среде было выбрано такое же, как при инкубации с клетками перед имплантацией. После инкубации образцы высушивались в течение двух часов в сушильном шкафу при температуре 80 °С. Для оценки влияния гидролиза на свойства конструкций был применен метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Измерения проводились для образцов на основе ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП до и после инкубации, соответственно. Исследование проводили на приборе NETSCH DSC 204 F1 в алюминиевых тиглях в токе инертного газа – аргона. Масса навески 15 мг. Температурный режим: нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 220 °С в течение 5 минут, охлаждение до 220 °С со скоростью 2 °С/ мин, выдержка образца при 35 °С в течение 5 минут, затем снова нагрев от 35 °С до 220 °С со скоростью 10 °С/ мин.

Таблица 15 – Влияние биорезорбции в жидкой среде на температурные переходы ПЛА [67]

	T _g , °С		T _{cc} , °С		T _{rc} , °С		T _m , °С		T _c , °С
	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_{cc} – температура холодной кристаллизации

T_{rc} – температура рекристаллизации

T_m – температура плавления

T_c – температура кристаллизации

В таблице 15 показаны температурные переходы в ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП до и после инкубации в культуральной среде RPMI-1640. Кривые ДСК для каркаса ПЛА/нано-ГАП до инкубации показаны на Рисунке 104а. Первый пик T_g соответствует переходу в высокоэластическое состояние. Следующий пик T_{cc} связан с холодной кристаллизацией, которая связана с упорядочением молекулярных цепей в кристаллической фазе за счет увеличения подвижности макромолекул 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 гидроксипатитом ПЛА/нано-ГАП. На рисунке 104б показаны кривые ДСК для материала каркаса ПЛА/нано-ГАП после инкубации. Температура холодной кристаллизации T_{cc} снижается после гидролиза, что является результатом диффузии жидкой фазы внутрь полимерной матрицы. Жидкая среда действовала как пластификатор, облегчая подвижность макромолекул с образованием мелких кристаллов с повышенной поверхностной энергией. Уменьшение T_{cc} является причиной появления точек рекристаллизации, приводящих к уменьшению полной внутренней энергии.

В ходе 1-го нагрева образца биомиметического каркаса ПЛА/нано-ГАП выявлены следующие фазовые превращения:

- 53,2 °С – начало стеклования с пиком около 61 °С. Известно, что на T_g влияют межмолекулярные взаимодействия, стерические эффекты, гибкость цепи, молекулярная масса, ветвление и плотность сшивки. При большой массовой доле наполнителя увеличивается количество аморфного ПЛА, контактирующего с ГАП. Это взаимодействие может вносить изменение в T_g [117].

- 88,5 °С (эндо) – холодная кристаллизация. При этой температуре происходит упорядочивание ламелей вследствие увеличения их подвижности, а также образование мелких кристаллитов на частицах нано-ГАП, которые выступают в качестве центров кристаллизации. Кристаллиты, образованные при данной температуре, обладают повышенной поверхностной энергией.

- 152,7 °С (эндо) – рекристаллизация. Происходит рост кристаллов, и снижение общей внутренней энергии за счет снижения поверхностной энергии.

- 170,4 °С – плавление. Температура плавления зависит от размера и совершенства кристаллических ламелей [122], которые могут образовываться на поверхности наночастиц ГАП.

В ходе охлаждения обнаружен только один фазовый переход, а именно кристаллизация при 106,5 °С.

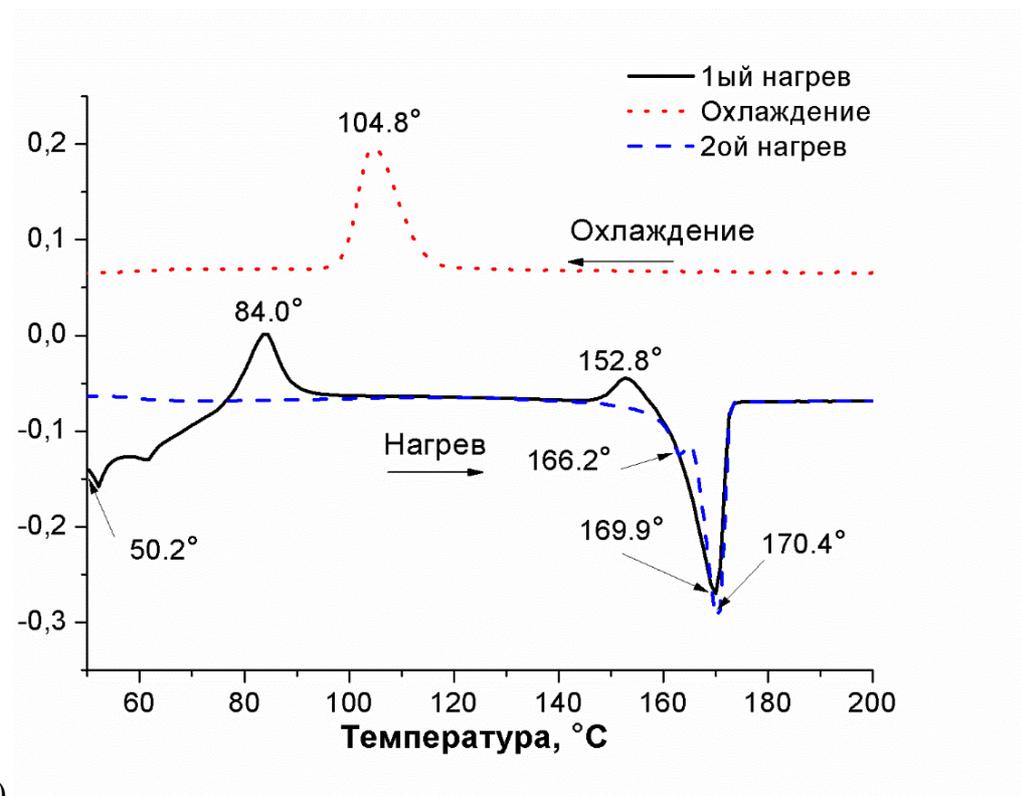
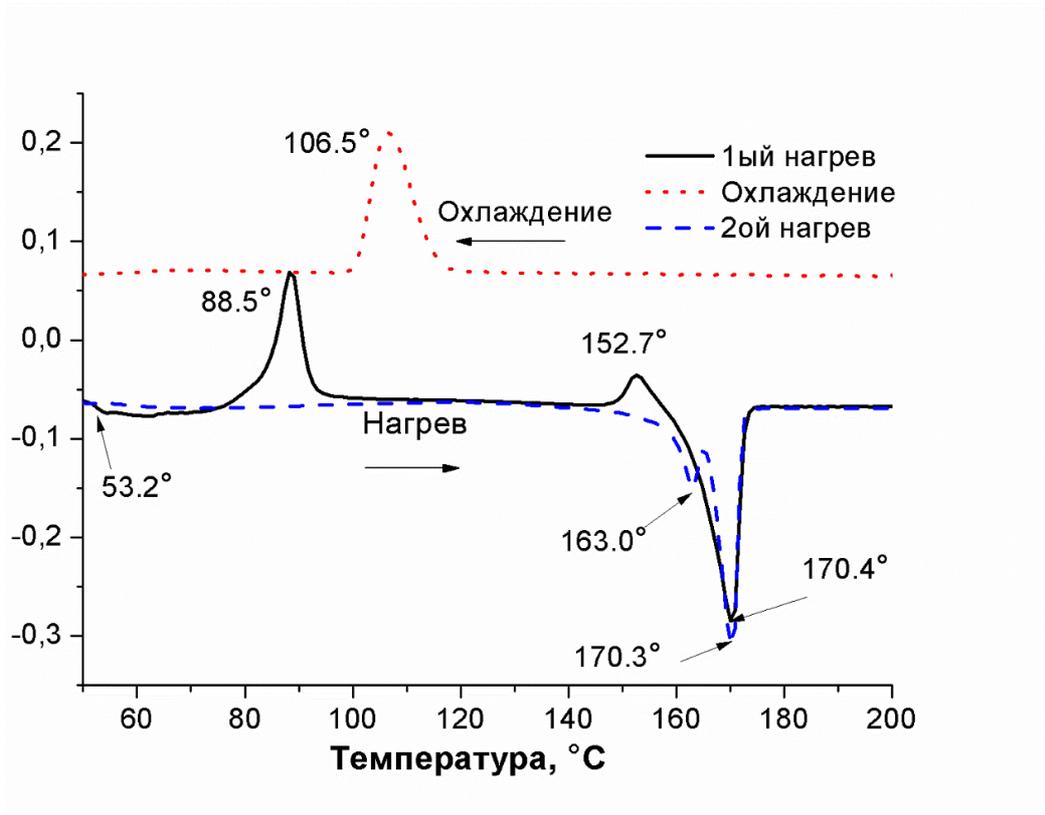


Рисунок 104 – Кривые ДСК для каркаса ПЛА/нано-ГАП перед (А) и после (Б) инкубации в течение 2 недель в RPMI-1640 (первый нагрев, охлаждение, второй нагрев)

В ходе 2-го нагрева выявлены обнаружен двойной пик плавления – 163,0 и 170,3 °С. Температура плавления зависит от размера и совершенства кристаллических ламелей, которые могут образовываться на поверхности наночастиц ГАП. Двойной пик обусловлен поэтапным плавлением ламелей разной толщины [121,123-125]. Второй пик характеризует более совершенные кристаллиты.

После инкубации наблюдаются следующие изменения:

- снижение температуры стеклования с 53,2 до 50,2 °С.
- смещение пика холодной кристаллизации с 88,5 до 84,0 °С. Данное явление обуславливается присутствием жидкости в объеме полимера. Жидкость выступает в качестве пластификатора. Жидкость увеличивает подвижность макромолекул, что приводит к образованию мелких кристаллитов с повышенной поверхностной энергией.

Инкубация в культуральной среде и связанный с ней гидролиз вызывают снижение механических свойств полимера, что ограничивает область применения таких матриц только ненагруженными дефектами, например, в челюстно-лицевой хирургии. Однако продемонстрировано, что каркас ПЛА/ГАП может не только поддерживать рост клеток, но и стимулировать активную пролиферацию клеток. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу разработки каркасов на основе ПЛА/ГАП для успешного замещения дефектов кости, хряща или других тканей, не подвергающихся нагрузкам.

Кривые напряжение-деформация для биомиметических каркасов ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП перед инкубацией в культуральной среде показаны на рисунке 105а. Модуль Юнга составлял 1,8 ГПа, 1,9 ГПа и 2,6 ГПа для каркасов ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП, соответственно. Кривые напряжение-деформация после инкубации в культуральной среде показаны на рисунке 105б. Модуль Юнга составлял 1,7 ГПа, 1,9 ГПа и 1,6 ГПа для каркасов 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. Смещение пика при максимальной нагрузке свидетельствовало о том, что материал стал более подвержен деформации. 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.

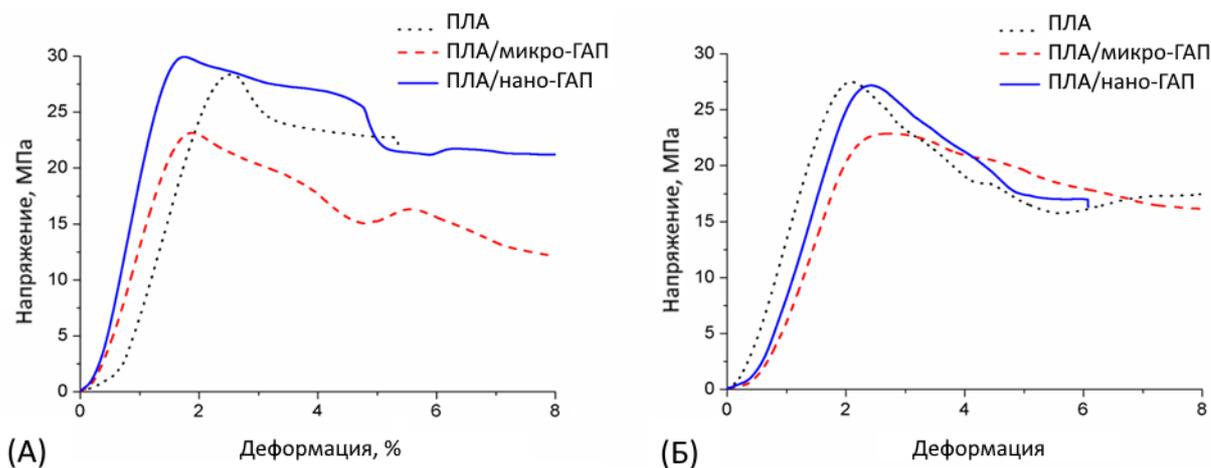


Рисунок 105 – Пример диаграмм деформации биомиметических каркасов ПЛА, ПЛА/микро-ГАП и ПЛА/нано-ГАП: А - до инкубации, Б - после инкубации [67]

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 (рисунок 106). 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 рН.

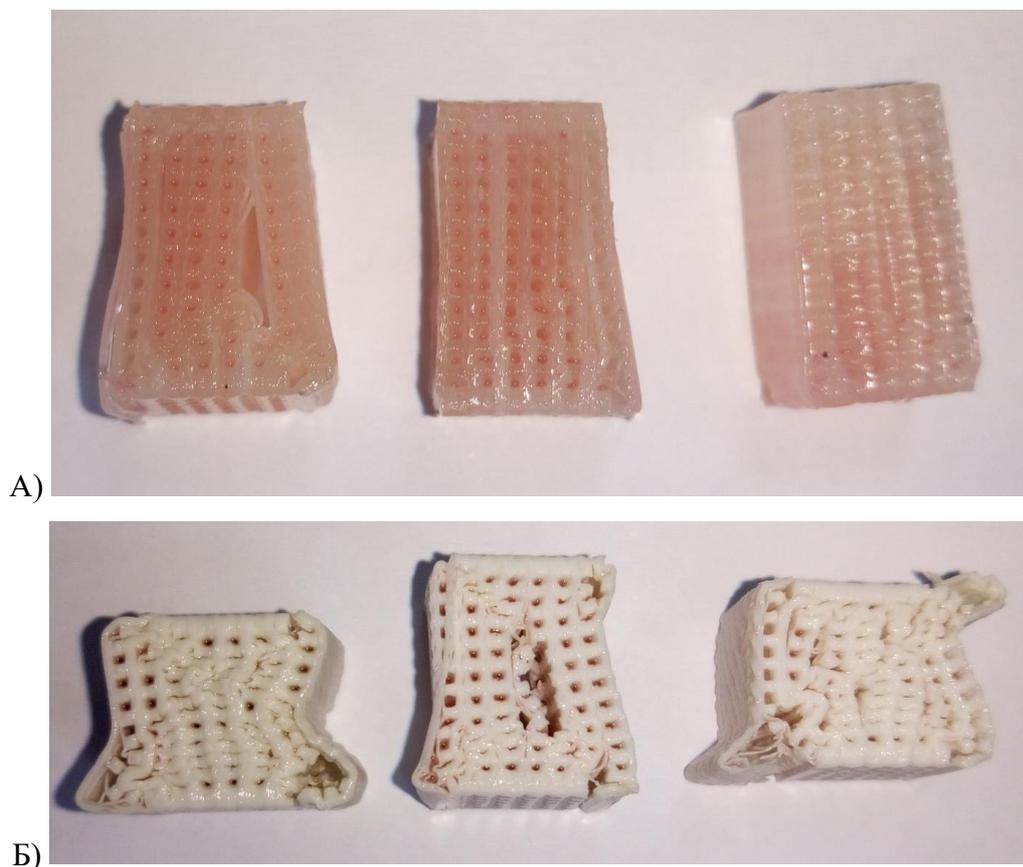


Рисунок 106 – Биомиметические каркасы ПЛА (А) и ПЛА/ГАП (Б) после инкубации в RPMI-1640 и сжатия [67]

4.7.2 Оценка деградации биомиметических каркасов на основе ПЛА в сыворотке крови

В цикле работ, подробно описанных в отчете о НИОКР [52], исследовалась потеря массы экспериментальных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА при инкубации в стандартизированной сыворотке крови. Работы проводились на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

Целью работы являлась оценка интенсивности биodeградации разработанных образцов в стерильной биологически активной среде, имитирующей внутреннюю среду тканей организма человека или животного. В качестве модельной системы использовали стерильную стандартизированную эмбриональную телячью сыворотку (ЭТС) крови (HyClone, Thermo). Перед погружением образцов в ЭТС определяли исходную массу каждого экспериментального образца на аналитических весах и стерилизовали их путем погружения в 60% этанол на 4 часа с последующим высушиванием в асептических условиях. Образцы помещали по одному в лунки 12-луночного планшета планшета (Falcon), затем добавляли по 5 мл ЭТС. Культивировали планшет с экспериментальными образцами в ЭТС

при 37 °С в атмосфере с 5% углекислого газа в течение 4 недель. ЭТС в в лунках с образцами заменяли через каждые 2 суток. Образцы из среды инкубации извлекали с интервалом 7 суток (по 2 образца на точку), промывали в проточной дистиллированной воде и высушивали в течение 2 суток в рабочей зоне ламинарного шкафа. Конечную массу каждого экспериментального образца определяли на аналитических весах. Затем производили расчет потери массы каждым образцом в процессе коинкубации с сывороткой крови относительно первоначального значения. Первичные данные представляли в формате среднего значения и стандартной девиации значений в группах (χ , SD). Результаты измерений приведены в Таблице 16.

Таблица 16 - Потеря массы биомиметических каркасов на основе ПЛА в процессе инкубации в сыворотке крови [52]

№ образца	Масса образцов, г					Масса образца, относительно исходного значения, %			
	исходно	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед
1	0,0932	0,093	-	-	-	99,8	-	-	-
2	0,0847	0,0841	-	-	-	99,3	-	-	-
3	0,1087	-	0,1079	-	-	-	99,3	-	-
4	0,0945	-	0,0934	-	-	-	98,8	-	-
5	0,1105	-	-	0,1077	-	-	-	97,5	-
6	0,0975	-	-	0,0958	-	-	-	98,3	-
7	0,1002	-	-	-	0,0965	-	-	-	96,3
8	0,1081	-	-	-	0,1002	-	-	-	92,7
χ						99,5	99,1	97,9	94,5
SD						0,3	0,3	0,6	2,6
Потеря массы относительно исходной, %						0,5	0,9	2,1	5,5

Приведенные исследования указывают на то, что скорость биodeградации исследованных экспериментальных образцов в сыворотке крови млекопитающих не превышала 1,4 % в неделю. В целом потеря массы в течение 4 недель соответствовала 5,5%.

4.7.3 Оценка деградации биомиметических каркасов на основе ПЛА под воздействием микроорганизмов различных видов

В цикле работ, подробно описанных в отчете о НИОКР [52], исследовалась потеря массы экспериментальных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА при инкубации в жидкой культуре грампозитивных бактерий *S. epidermidis* и дрожжевых грибов вида *S. cerevisiae*. Работы проводились на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

Целью работы являлась оценка интенсивности биodeградации разработанных образцов в нестерильной биологически активной среде, имитирующей среду тканей организма человека или животного, контаминированных микроорганизмами различной природы (бактерии и грибы). В работе руководствовались стандартными документами с методическими указаниями [255-257].

В качестве модельной системы использовали суспензию 18-20ч культур бактерий и дрожжей в бульоне Мюллера-Хинтона (Pronadisa, Spain), стандартизированных по шкале мутности – 1 McFarland. Перед погружением образцов в бактериальную суспензию их стерилизовали этанолом как описано выше и определяли исходную массу каждого экспериментального образца на аналитических весах. Образцы помещали по одному в лунки 12-луночного планшета планшета (Falcon), затем добавляли по 5 мл жидких культур бактерий или дрожжей. Экспериментальные образцы культивировали с *S. epidermidis* и *S. cerevisiae* в течение 14 суток в анаэробных условиях при 37 °С и в аэробных условиях при 20 °С, соответственно. Среда инкубации образцов заменяли каждые 2 суток. Через каждые 7 суток образцы извлекали из лунок с культурой, промывали в проточной дистиллированной воде, а затем высушивали в стерильной атмосфере. Определяли конечную массу каждого экспериментального образца на аналитических весах. Затем производили расчет потери массы каждым образцом в процессе коинкубации с микроорганизмами. Сбор и утилизацию биологических отходов и контаминированных образцов осуществляли в соответствии с санитарными правилами и нормами [258-259]. Первичные данные были представлены в виде среднего арифметического значения (χ) и стандартного отклонения (SD). Результаты измерений представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Потеря массы биомиметических каркасов на основе ПЛА в процессе инкубации в культуре микроорганизмов [52]

№ образца	Тест-культура	Масса образцов, г			Масса образца, относительно исходного значения, %	
		исходно	1 нед	2 нед	1 нед	2 нед
1	S.epidermidis	0,1198	0,1184	-	98,8	-
2		0,1082	0,1071	-	99,0	-
3		0,0999	-	0,0924	-	92,5
4		0,1184	-	0,1128	-	95,3
	χ				98,9	93,9
	SD				0,1	2,0
	Потеря массы относительно исходной, %				1,1	6,1
5	S. cerevisiae	0,1085	0,1071	-	98,7	-
6		0,1149	0,1137	-	99,0	-
7		0,1194	-	0,1176	-	98,5
8		0,1072	-	0,1059	-	98,8
	χ				98,8	98,6
	SD				0,2	0,2
	Потеря массы относительно исходной, %				1,2	1,4

Согласно представленным данным потеря 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, доказали, что потеря массы при инкубации в сыворотке крови или под воздействием микроорганизмов различных видов не превышала 10 % в неделю. Следовательно, образцы обладают способностью к длительному существованию в организме, как в стерильной среде, так и в присутствии микроорганизмов, за счет устойчивости к воздействию 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.

4.8 Влияние старения в жидкой среде на механическое поведение СВМПЭ при циклической нагрузке

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, мышелки большеберцовой и бедренной кости, а также случай тотального эндопротезирования крупных суставов. Однако существующие стандарты *in vitro* испытаний СВМПЭ касаются лишь начального этапа функционирования имплантата [260], и как метод не моделируют механизмы разрушения имплантата во время старения и имплантации в режиме реального времени [260].

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 (Рисунок 107). Испытания проводились в растворе, моделирующем жидкость организма (SBF) и имитирующем плазму крови человека, при температуре 37 °C. В ходе испытаний проводили ступенчатое увеличение нагрузки. Чтобы разделить влияние механической нагрузки и среды, контрольные испытания проводили при комнатной температуре без SBF. Испытания проводились на сервогидравлической испытательной системе с аксиально-крутильным нагружающим устройством (MTS 858, Берлин, Германия) с максимальной силой $F_{\max,axial} = \pm 25$ кН и крутящим моментом $M_{tors} = 200$ Н*м. В качестве материала ячейки, содержащей SBF, был выбран коррозионноустойчивый сплав X5CrNi18-10, чтобы предотвратить коррозионную деградацию под действием SBF.

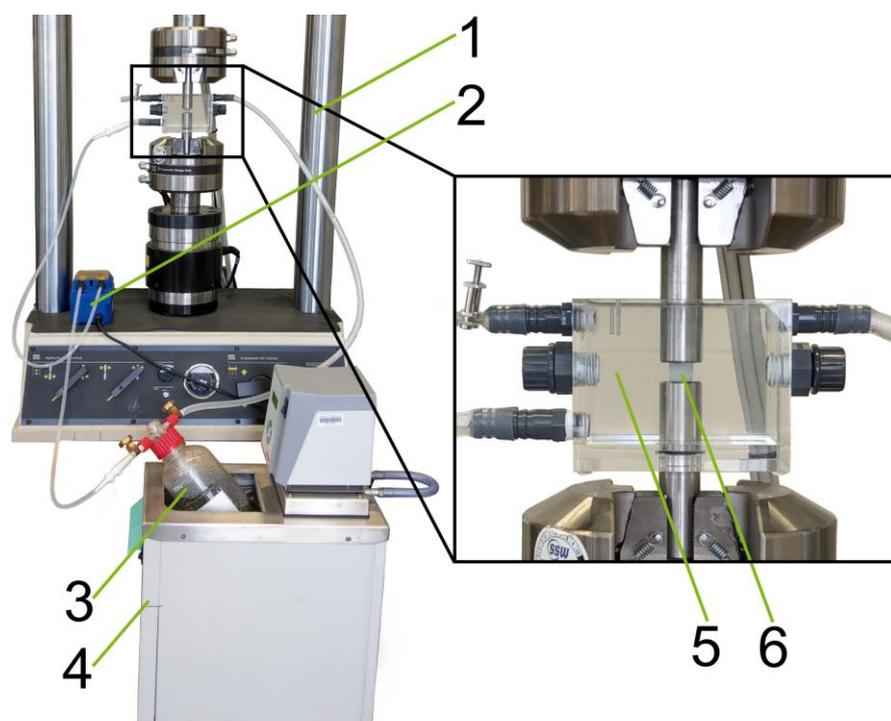


Рисунок 107 – Разработанная экспериментальная установка для испытаний на усталость при воздействии жидкой среды организма *in vitro* по методике, разработанной совместно с научной группой проф.Ф.Вальтера (Технический университет Дортмунда, Германия): 1) Сервогидравлическая испытательная система, 2) Перистальтический насос, 3) Имитация жидкости организма, 4) Термостат, 5) Коррозионная ячейка, 6) Образец [212]

Образцы подвергались сжимающей нагрузке и синусоидальной функции нагрузки-времени с частотой $f = 5$ Гц (Рисунок 108). Нагрузка увеличивалась ступенчато с $\Delta\sigma_{\max} = 2,5$ МПа после $\Delta N = 10^4$, начиная с $\sigma_{\max, \text{start}} = 2,5$ МПа до разрушения. 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. Учитывая предполагаемое применение в качестве имплантата, общее изменение смещения $\Delta S_{\max} = 2$ мм, соответствующее номинальной деформации 20 %, было выбрано в качестве предела испытаний.

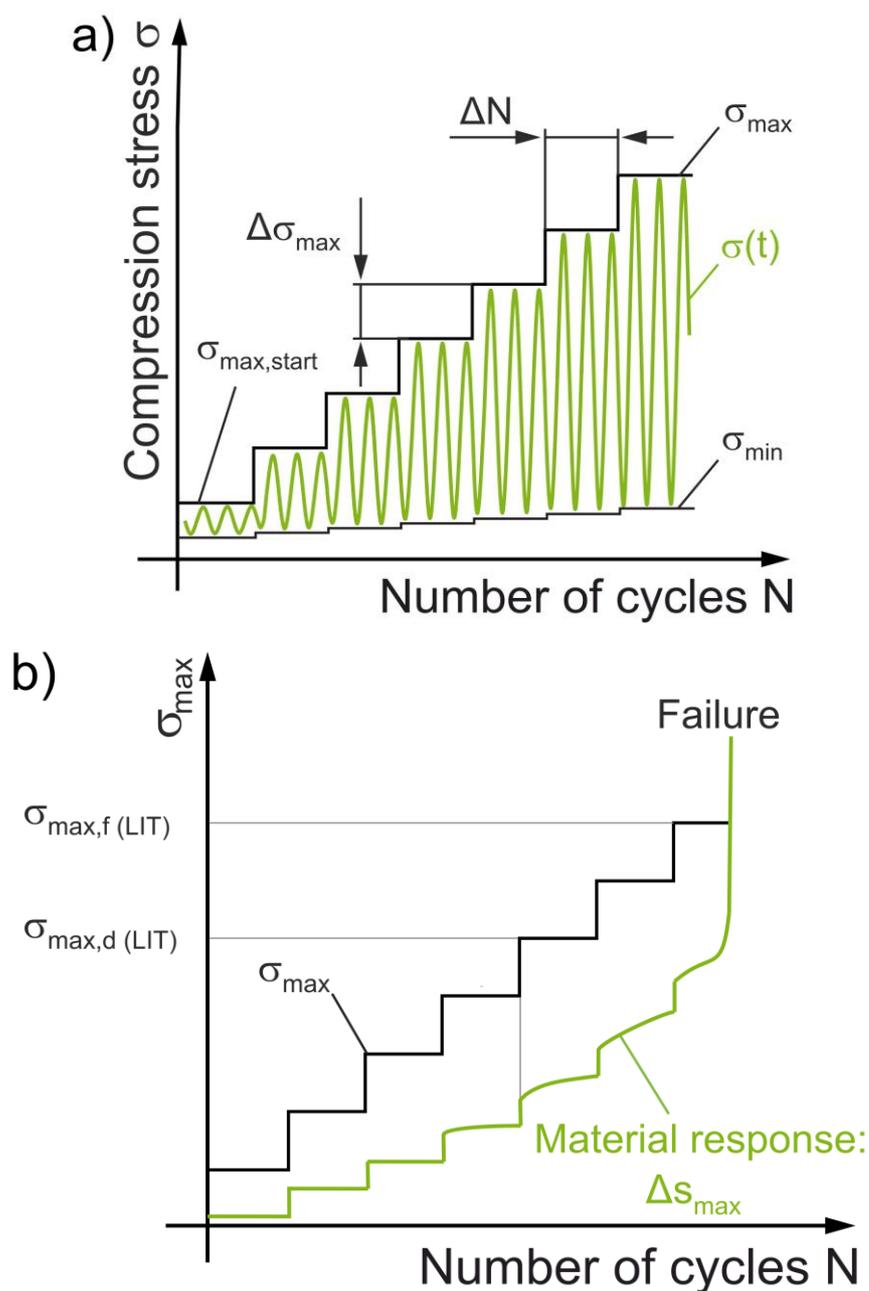


Рисунок 108 – а) Схема испытания со ступенчатым увеличением нагрузки, б) характеристика развития повреждений [212]

На Рисунке 109 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 . На Рисунке 109а показан результат испытаний при комнатной температуре. В этих исследованиях в качестве критерия возникновения повреждений было выбрано изменение ΔS_{\max} в пределах одного шага нагрузки более 0,1 мм. Как видно на Рисунке 109, изменение смещения $\Delta S_{\max} > 0,1$ мм, соответствующее номинальной деформации 1%, происходит на пятом этапе нагрузки при $\sigma_{\max,d} = 12,5$ МПа, определяемом как максимальное напряжение при повреждении. Общее

изменение смещения $\Delta S_{\max} = 2$ мм было достигнуто при максимальном напряжении сжатия $\sigma_{\max, f, \text{комн. темп.}} = 30$ МПа и цикле нагрузки при разрушении $N_{f, \text{комн. темп.}} = 110840$, определяемом как потеря устойчивости образца. Достигнутые значения $\sigma_{\max, d}$ и $\sigma_{\max, f, \text{комн. темп.}}$ показывают, что развитие повреждений в СВМПЭ начинается при существенно меньших нагрузках, чем окончательно происходит разрушение. Для сравнения, на Рисунке 109б показан график результатов испытаний с добавлением SBF. Видно, что в этом случае $\sigma_{\max, d}$ и $\sigma_{\max, f, \text{комн. темп.}}$ достигают меньших значений. На четвертом этапе нагружения при $\sigma_{\max, d} = 10$ МПа выбранный критерий начала разрушения был достигнут. Суммарное изменение смещения $\Delta S_{\max} = 2$ мм достигнуто при максимальном напряжении сжатия при разрушении $\sigma_{\max, f, \text{SBF}} = 22,5$ МПа ($N_{f, \text{SBF}} = 86510$).

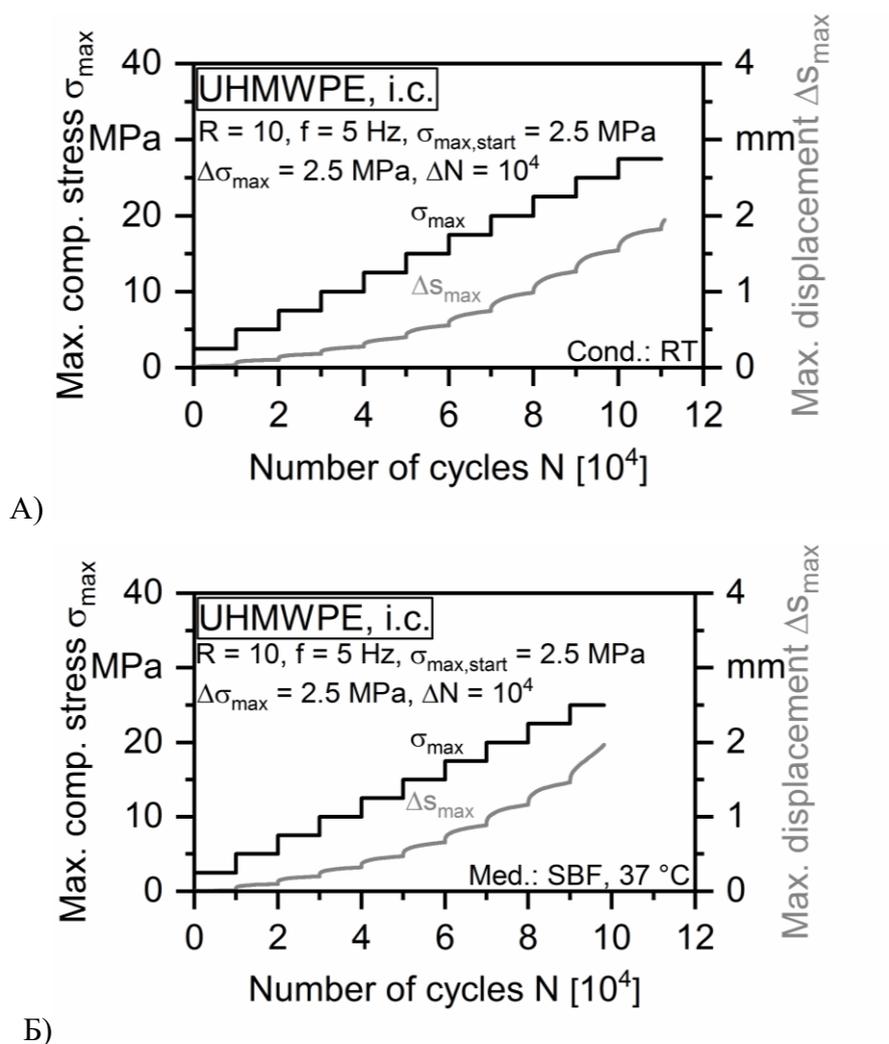


Рисунок 109 – Результат испытания со ступенчатым увеличением нагрузки на СВМПЭ:

А) при комнатной температуре, Б) с добавлением SBF [212]

На Рисунке 110 в качестве примера показаны результаты испытаний для образца, использованного в экспериментах *in vitro*, которые проводились при комнатной температуре без добавления SBF. Исследовалось влияние потенциального изменения химических связей на механические свойства из-за старения в жидкой среде. На графике 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 $\Delta S_{\max} > 0,1$ мм в пределах одного шага. Критерий разрушения полного смещения $\Delta S_{\max} = 2$ мм был достигнут после числа циклов $N_{f,192ч} = 110067$.

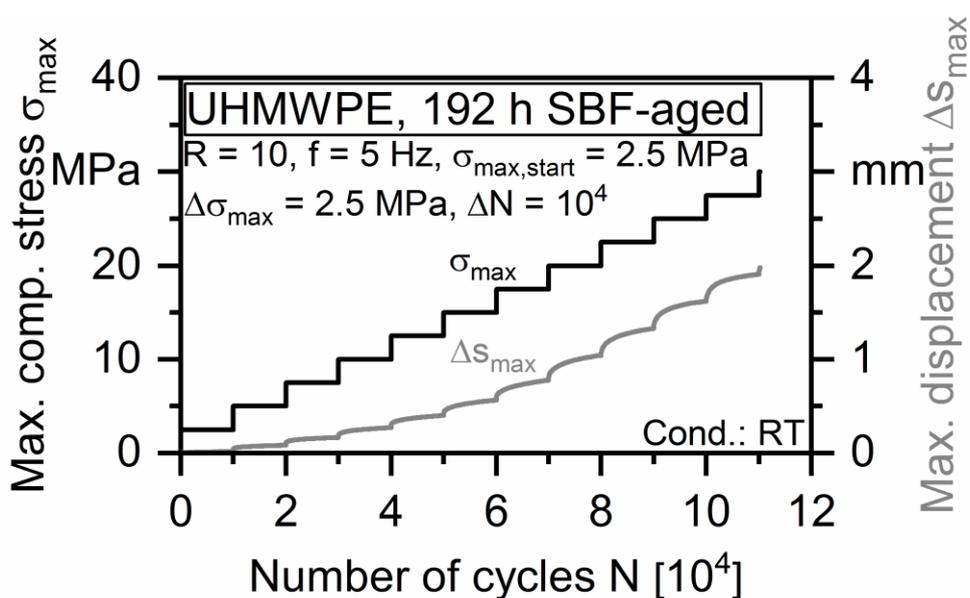
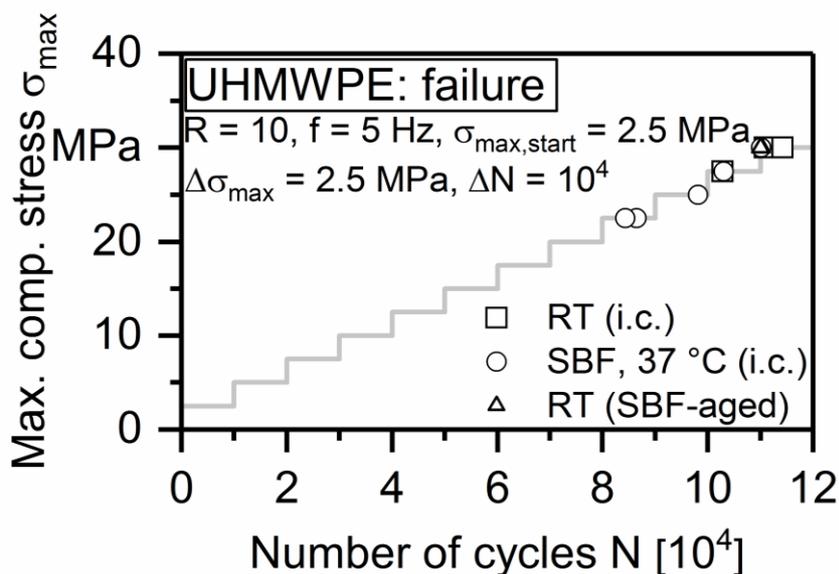


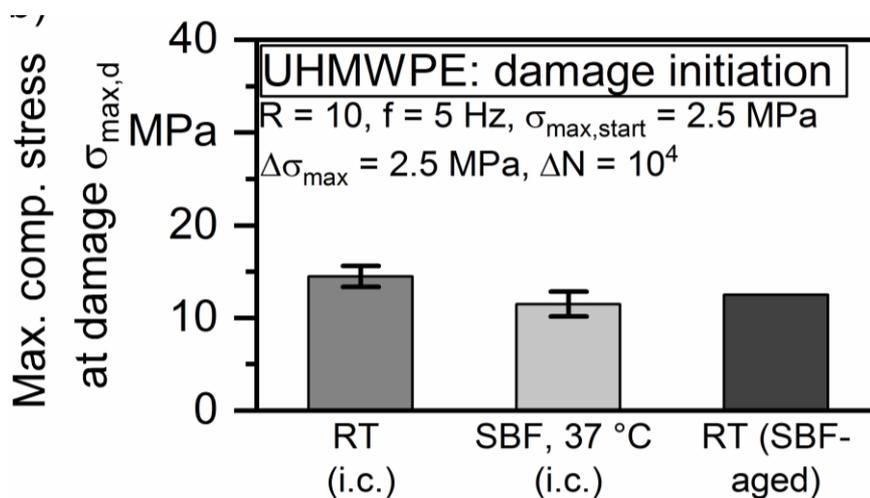
Рисунок 110 – Пример усталостных испытаний с увеличением нагрузки на СВМПЭ со старением в SBF в течение 192 часов при комнатной температуре [212]

Для обобщения результатов усталостных испытаний и проведения сравнительной оценки на Рисунке 111 показаны значения $\sigma_{\max,f}$ и $\sigma_{\max,d}$, полученных в различных экспериментах. На Рисунке 111а показано изменение σ_{\max} до разрушения ($\sigma_{\max,f}$ в виде точки на графике). Как можно видеть, результаты усталостных испытаний с добавлением SBF демонстрируют наибольший разброс. Разрушение СВМПЭ при усталостных испытаниях в среде SBF происходит раньше, чем при испытаниях при комнатной температуре или при выдержке в течение 192 часов в SBF. При этом нет существенной разницы между образцом, выдержанным 192 ч в SBF, и исходным СВМПЭ в отношении максимального напряжения при сжатии $\sigma_{\max,f}$ и цикла нагрузки при разрушении N_f . На Рисунке 111б показано среднее арифметическое и стандартное отклонение стадий нагрузки при начале усталостного повреждения материала для трех различных режимов нагружения. При усталостных

испытаниях в среде достигнуты значения $\sigma_{\max,d,комн.темп.} = 11,5$ МПа. При испытаниях без SBF достигнуты самые высокие значения, соответствующие $\sigma_{\max,d,комн.темп.} = 14,5$ МПа и $\sigma_{\max,d,192ч} = 12,5$ МПа, соответственно.



А)



Б)

Рисунок 111 – Усталостные испытания СВМПЭ при различных состояниях нагрузки:

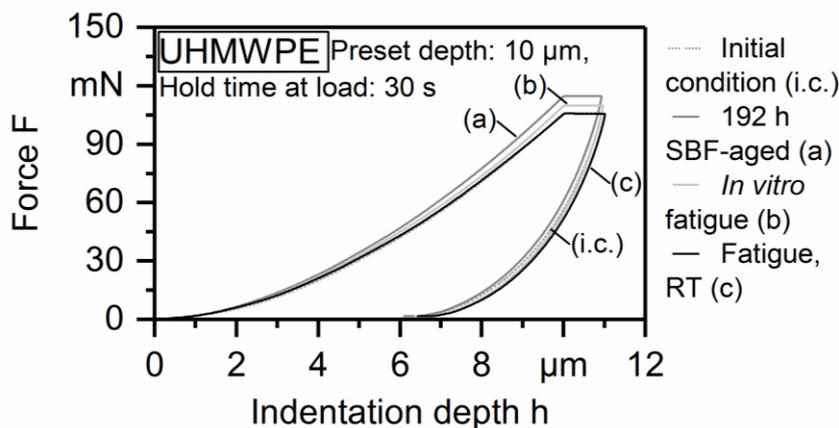
А) максимальное напряжение при разрушении $\sigma_{\max,f}$, Б) среднее максимальное напряжение при начале усталостного повреждения материала $\sigma_{\max,d}$ [212]

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

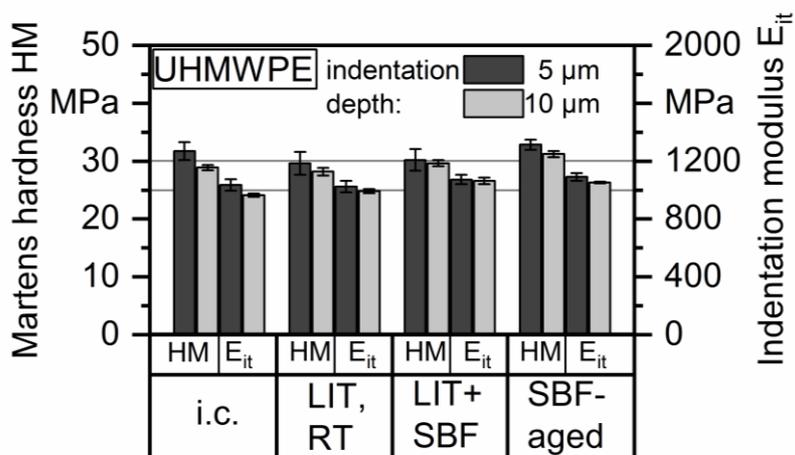
применении соответствующих условий среды с помощью метода мало- и среднецикловых усталостных испытаний *in vitro*. В связи с этим были реализованы испытания, которые позволяют оценить общее усталостное поведение материала за относительно короткое время и, кроме того, определить начальную реакцию материала 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.

Дополнительно после проведения усталостных испытаний оценивалась микротвердость в соответствии с DIN 14577 (DUN 211, Shimadzu, Дуйсбург, Германия). Такой подход позволяет точно проанализировать упругую составляющую деформации во время вдавливания. Было исследовано состояние образцов под нагрузкой после 192-часового старения в среде SBF. Глубина вдавливания составляла 5 и 10 мкм, чтобы оценить потенциальную диффузию SBF во внешние слои образцов. В случае абсорбции жидкостей следовало бы ожидать изменения значений твердости при вдавливании и модуля упругости при индентации в зависимости от глубины вдавливания.

На Рисунке 112 представлены результаты измерений микротвердости для исходного образца и после различных режимов нагружения. Были исследованы состояния образца после 192-часового SBF-старения, усталостных испытаний при комнатной температуре и в среде SBF. Глубина отпечатка 5 мкм и 10 мкм была выбрана для оценки влияния механической нагрузки и структурных изменений, вызванных потенциальной диффузией SBF во внешние слои образцов. На Рисунке 112а показаны примеры кривых для исходного состояния, SBF-состаренного в течение 192 часов образца, а также после усталостных испытаний при комнатной температуре и в среде SBF с максимальной глубиной отпечатка $h_{\max} = 10$ мкм. Для сравнения всех значений (твердость по Мартенсу и модуль упругости при индентации) на Рисунке 112б показано среднее арифметическое и стандартное отклонение пяти точек измерения для каждого состояния нагрузки и обеих глубин индентации.



А)



Б)

Рисунок 112 – Результаты измерения микротвердости СВМПЭ при различных состояниях нагрузки: А) кривые нагрузка-перемещение при глубине отпечатка 10 мкм, Б) усредненные значения твердости по Мартенсу и модуля упругости при индентации [212]

На Рисунке 113 показаны типичные ИК-спектры поглощения для образцов СВМПЭ, подвергнутых усталостным испытаниям в разных режимах. На Рисунке 113а показаны различные стадии старения (24, 48, 120, 192 ч при 37 °С) и исходное состояние материала. Пики в интервале 3000 – 2800 см^{-1} характерны для асимметричного (2915 см^{-1}) и симметричного (2846 см^{-1}) растяжения С-Н, а пик 717 см^{-1} относится к алифатическим связям. Пик 1470 см^{-1} относится к С-Н. 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 С-О- и О-С-О- 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 113а 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 $\text{R-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ в результате карбонильно-радикальной деградации СВМПЭ [261].

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, см. Рисунок 113в,г.

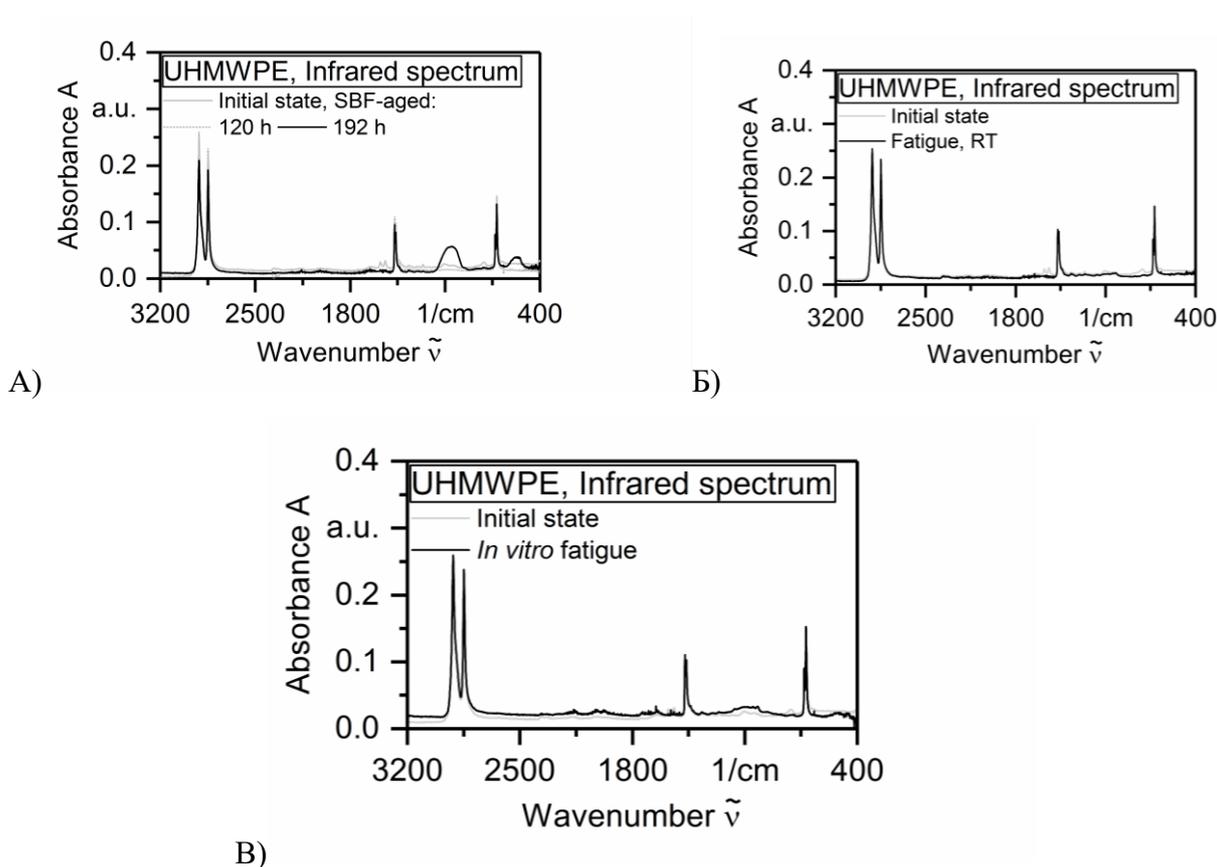


Рисунок 113 – ИК-спектры СВМПЭ: А) в исходном состоянии и после SBF-старения (120 и 192 ч) при 37°C в климатической камере, Б) в исходном состоянии и после усталостных испытаний при комнатной температуре, В) в исходном состоянии и после усталостных испытаний в среде [212]

ГЛАВА 5. Биосовместимость полимерных материалов с ЭПФ и клинические случаи применения биомиметических структур на их основе

В текущей главе 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.

Подробные результаты представлены в отчетах о НИОКР [48-55,75-76,82]. Разработанные материалы и медицинские изделия 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, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, клиники «Биоконтроль» в 2013-2023 гг.

5.1 Влияние топографии поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати, на адгезию клеток

Использование костных имплантатов, обладающих биоинертностью, приводит к образованию фиброзной ткани на границе раздела материал/кость, что в конечном итоге приводит к инкапсулированию имплантата и его асептической нестабильности. Современные костные имплантаты должны содержать биосовместимые биоматериалы, способные индуцировать специфическую клеточную активность, способствующую восстановлению функции поврежденного органа.. В частности, крайне важна адгезия клеток к поверхности материала, инициирующая формирование остеосинтеза, которая может контролироваться не только химическим составом, но и рельефом поверхности.

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 и подробно описан в отчетах о НИОКР [52].

На Рисунке 114 представлена микрофотография поверхности экспериментального образца биомиметического каркаса на основе ПЛА, полученная методом оптической микроскопии на микроскопе Carl Zeiss Axio Scope 40 (Германия). Видна слоистая структура с толщиной слоя 150 мкм, порами размером 700 мкм. Для обработки серии изображений с различным фокусным расстоянием, полученных для высокопористых экспериментальных образцов, применялась программа с открытым исходным кодом для анализа и обработки изображений ImageJ (Wayne Rasband (NIH)).

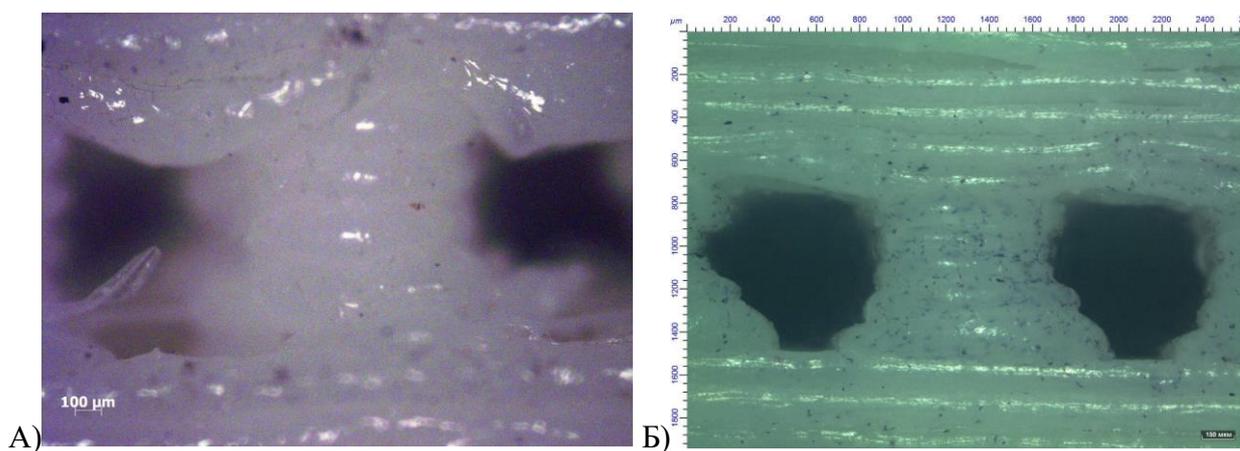


Рисунок 114 – Пример микрофотографий пористой поверхности экспериментального образца биомиметического каркаса на основе ПЛА, полученного методом 3Д-печати [52]

На Рисунке 115 представлены микрофотографии поверхности экспериментального образца биомиметического каркаса на основе ПЛА с ММСК, распределенными по поверхности образца и внутри порового пространства.

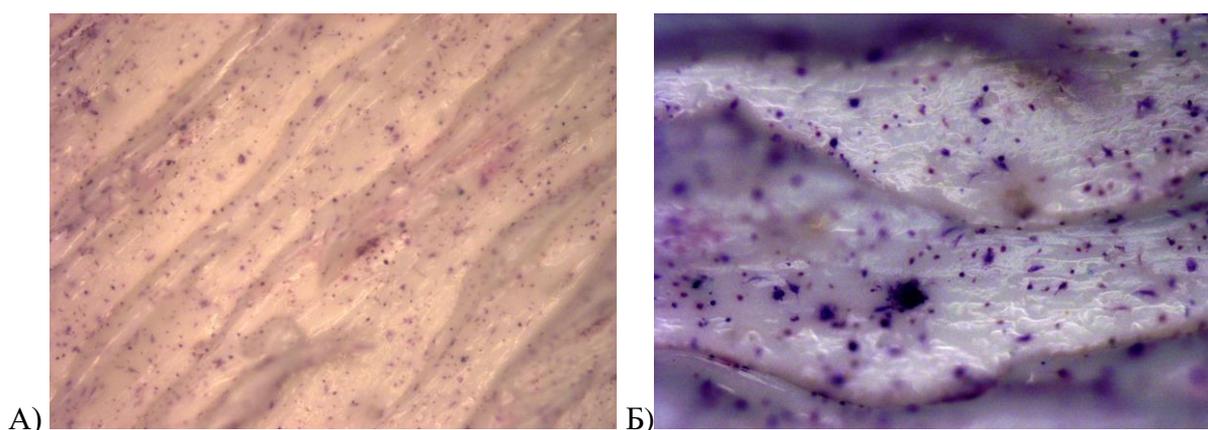


Рисунок 115 – Пример микрофотографий поверхности экспериментального образца биомиметического каркаса на основе ПЛА, индуцировавшего поверхностную адгезию ММСК (клетки окрашены гематоксилин-эозином) [52]

На Рисунке 116 представлены изображения топографии поверхности экспериментальных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати. Видна слоистая структура поверхности каркасов с клетками, вытянутыми вдоль слоев. Наибольшее число клеток наблюдается в местах углублений и пор, а также на выпуклых частях слоев, образованных при растекании полимера в ходе послойной 3Д-печати, как это видно на Рисунке 116а.

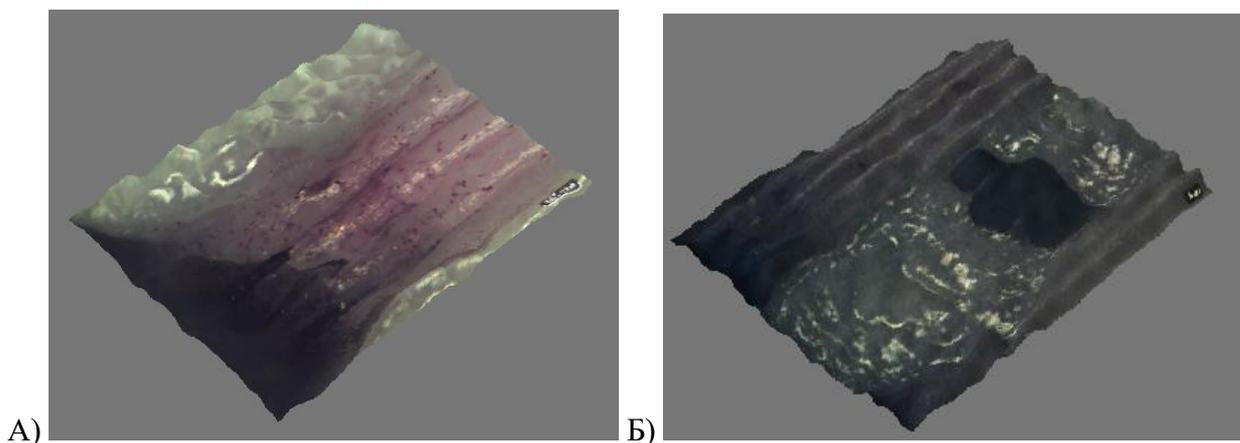


Рисунок 116 – Топография поверхности экспериментальных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати [52]

На геометрию пор наибольшее влияние оказывает толщина печатного слоя, который влияет на шероховатость поверхности внешнего и внутреннего порового пространства. Геометрия пор трехмерных каркасов, изготовленных методом 3D-печати, различается в зависимости от толщины слоев, формирующих образец, поскольку этот параметр определяет степень ассиметрии пор: чем толще слой, тем более уплощенной будет сформированная пора. Таким образом, между толщиной слоя, формирующей образец, и ассиметричностью его пор наблюдается обратная зависимость: при формировании образца тонкими слоями геометрия пор ближе к окружности или овалу; при утолщении слоя - геометрия пор ближе к продолговатой веретеновидной форме за счет уменьшения диаметра.

Были подготовлены образцы с различной толщиной слоя (50, 100, 150, 200, 250 мкм) и проведено их заселение ММСК в соответствии с Лабораторным регламентом получения ЛРЗ-0088-366, описанным в отчете о НИОКР [52].

В данной серии экспериментов были изучены адгезия ММСК мышей к поверхности и колонизация ими поверхности (качественный параметр), пролиферация клеток при контакте с образцом (количественный параметр). Образцы для испытаний представляли собой прямоугольные параллелепипеды, изготовленные методом 3D-печати, различающиеся толщиной слоя – 50, 150, 200, 250 мкм и простерилизованные водяным паром под давлением в режиме 2 атм в течение 20 минут. В качестве модельной тест-системы использовали культуру ММСК мышей, генерированную из костного мозга здоровых экспериментальных мышей. Как известно, ММСК обладают остеогенным

потенциалом поскольку способны дифференцироваться в остеобласты, стимулируя неоостеогенез [275].

ММСК экспрессируют на мембране молекулы интегринов в высокой концентрации, опосредующих активную клеточную адгезию к компонентам межклеточного матрикса. Клеточная адгезия играет значительную роль в жизненном цикле ММСК, стимулируя пролиферацию, миграцию или дифференцировку. Поэтому анализ влияния на стимуляцию адгезии и пролиферации ММСК такими параметрами поверхности трехмерной конструкции как смачиваемость, химический состав, заряд, шероховатость и твердость, важен для определения оптимальных свойств медицинского изделия.

Клеточная адгезия к синтетическим подложкам опосредована белками, следовательно, количество, тип и активность адсорбированных белков на поверхности материала являются значимым фактором создания биорезорбируемых каркасов. Адгезия клеток на синтетическую подложку происходит в два этапа. Первый этап заключается в адсорбции белка, которые селективно фиксируются на поверхности биоматериала. Продолжительность этого этапа составляет от нескольких секунд до нескольких минут [262]. На втором этапе происходит адгезия клеток на слой белков. Это более сложный процесс, с участием белков внеклеточного матрикса, белков клеточных мембран и цитоскелета клеток [263]. Белки клеточных мембран, в частности, интегрины, взаимодействуют со слоем адсорбированных белков, что способствует расплыванию клеток на поверхности образца материала, при этом отдельные аспекты взаимодействия белков и интегринов влияют на интенсивность адгезии, подвижность и конформацию сорбированных клеток. Многочисленные исследования показали, что характеристики адсорбированных белков и поведение клеток сильно зависят от поверхности материала, таких как гидрофильность, поверхностная энергия и топографии поверхности подложки [264].

Шероховатость и текстура представляют собой два параметра, которые наиболее сильно влияют на клеточную адгезию. С одной стороны, есть данные о взаимосвязи топографических особенностей шероховатости поверхности регулярного характера с ориентацией клеток и ограничением их подвижности. С другой стороны, известно, что более высокая шероховатость на поверхностях с анизотропной топографией, стимулирует лучшую адгезию остеобластов к синтетическим материалам. Это происходит благодаря тому, что адгезия остеобластов реализуется путем прикрепления их отростков к наиболее высоким точкам микрорельефа поверхности, расплываясь от одной вершины до другой. Тем не менее, размеры выступов рельефа должны быть сравнимы с размерами клеток [265]. Это означает, что шероховатость, то есть максимальные и минимальные величины высоты

и расстояния между вершинами / впадинами, должна быть в микрометровом диапазоне. Следовательно, необходимо учитывать не только амплитудные параметры шероховатости, но и пространственные параметры, определяющие клеточную адгезию.

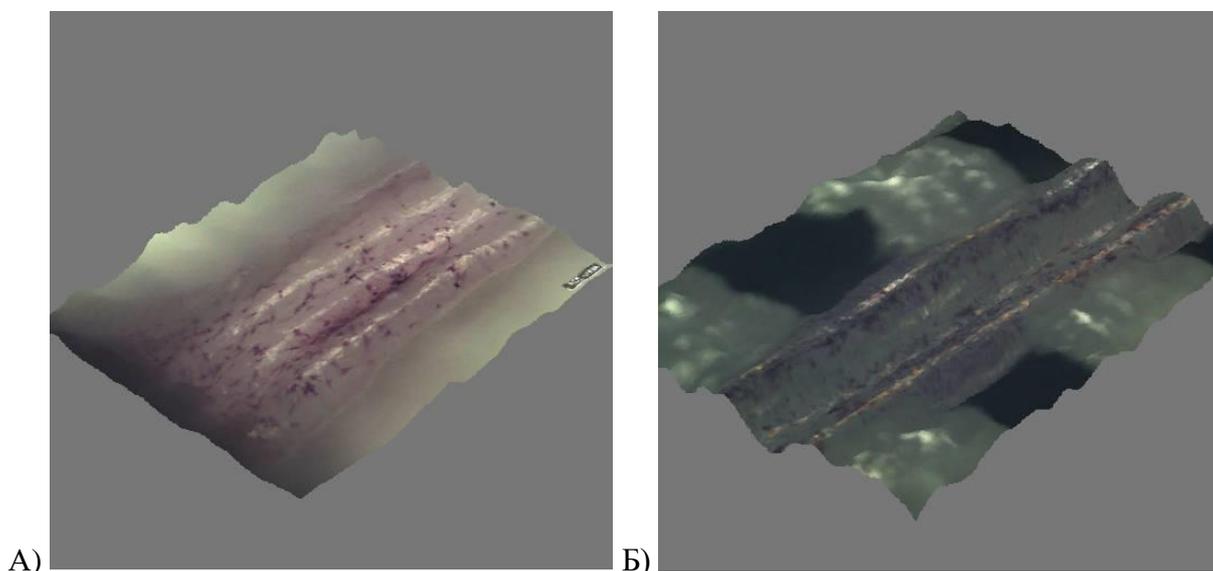


Рисунок 117 – Пример топографии и текстуры поверхности образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА с ММСК, с толщиной печатного слоя 150 мкм (А), 200 мкм (Б).

Клетки окрашены гематоксилин-эозином [52]

Диаметр «выступов», образованных слоями, составляет от 50 до 250 мкм в зависимости от модели, а высота - 10-30 мкм, что продемонстрировано на Рисунке 118 для биомиметических каркасов на основе ПЛА с ММСК с толщиной печатного слоя 150 мкм. Наблюдается слоистая поверхность конструкции с крупными поровыми пространствами (Рисунок 118а) и микрорельефом (Рисунок 118б). ММСК распределяются по поверхности «выступов», ориентируясь как вдоль слоев, так и поперек.

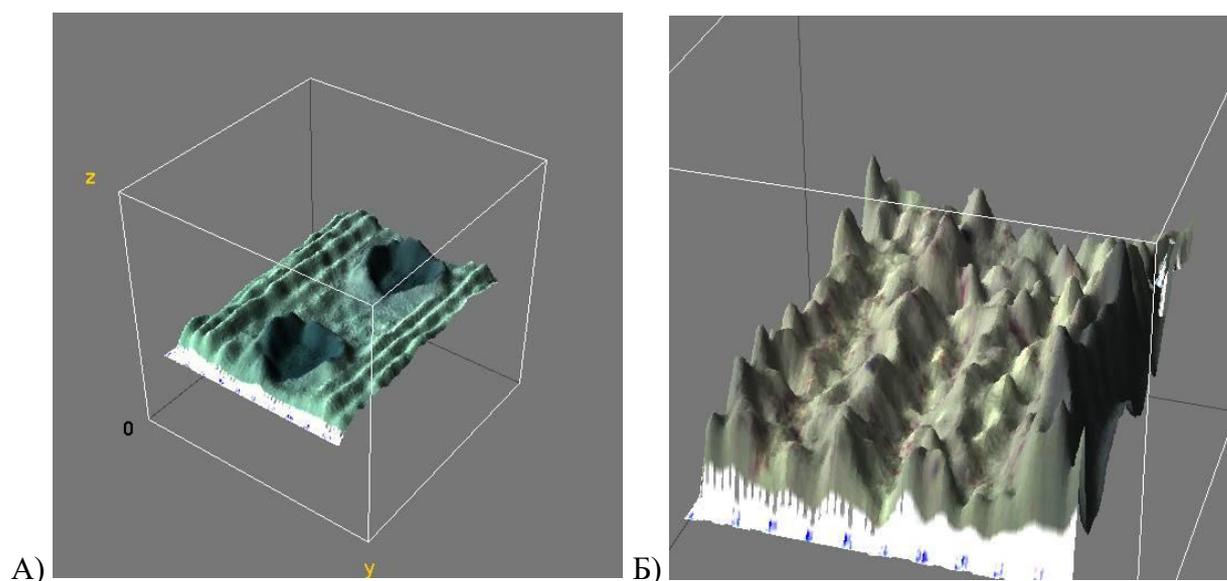


Рисунок 118 – Топография поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА с ММСК, с толщиной печатного слоя 150 мкм: боковая поверхность (А), верхняя часть (Б) [52]

Микротекстура или шероховатость материала могут оказывать существенный эффект на поведение клеток в области имплантата [266]. Поведение клеток, выращенных на поверхностях, имеющих бороздки или рисунки, отличается от поведения, наблюдаемого на гладкой поверхности [267]. Бороздки или пики служат точками прикрепления, к которым клетки могут прикрепляться и начинать распластываться. Разное поведение ММСК на поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА в зависимости от толщины слоя представлено на Рисунке 119. Наибольшая адгезия и пролиферация ММСК наблюдается на образцах биомиметических каркасов с толщиной слоя 150 и 200 мкм.

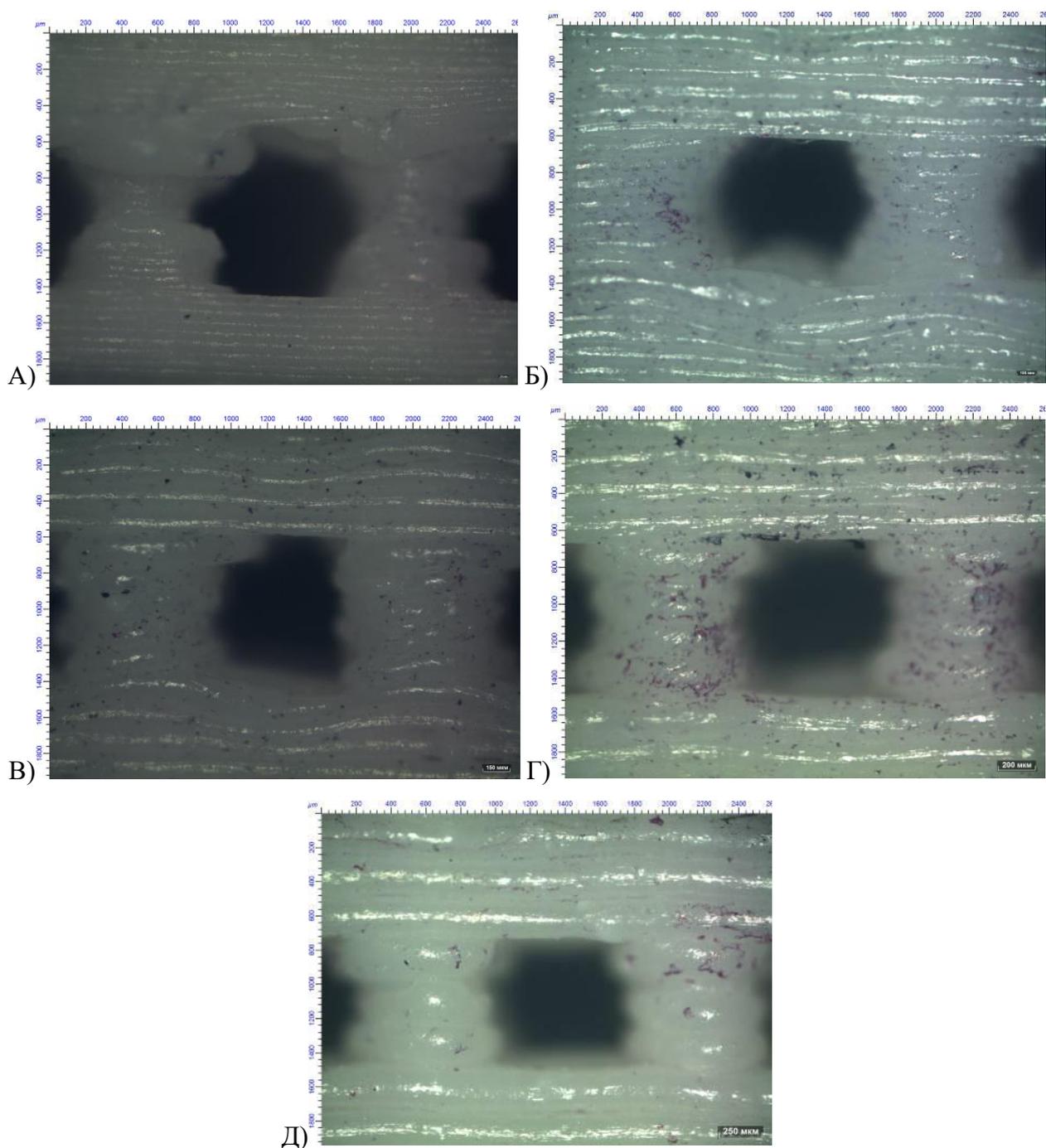


Рисунок 119 – Адгезия ММСК на поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА в зависимости от толщины слоя: 50 мкм (А), 100 мкм (Б), 150 мкм (В), 200 мкм (Г), 250 мкм (Д). Клетки окрашены гематоксилин-эозином [52]

Трехмерная структура костного имплантата способствует успешной реконструкции тканей [268]. Имитация морфологии и пористости нативной кости трехмерной конструкцией предложено использовать в качестве подхода для разработки наиболее оптимальных костных биоимплантатов [269]. Известно, что прорастание кости лучше всего происходит в пористых структурах со средним размером пор 300-450 мкм, а сосудистая

ткань идеально прикрепляется и растет в порах размером порядка 1000 мкм. В нашем случае, средний размер пор биомиметических каркасов составляет около 700 мкм, что пригодно как для прорастания костной ткани, так и васкуляризации. С помощью 3D-печати была образована структура, которая поддерживает заданное расстояние между клетками.

По мнению некоторых авторов, краевой угол смачивания и интенсивность стимуляции клеточной адгезии являются лучшими характеристиками смачиваемости, позволяющими прогнозировать взаимодействие между материалом и клетками в начальные моменты контакта [270-271]. Гидрофильность поверхности материалов рассматривается как основное требование для прогнозирования их взаимодействия с клетками и биологической средой. Различные исследования показали, что смачиваемость играет ключевую роль в определении способности костного каркаса стимулировать клеточную адгезию, пролиферацию и остеоинтеграцию кости [272-274]. Гидрофобная природа ПЛА ограничивает его применение в биомедицинской области. Таким образом, с целью повышения гидрофильности биомиметических каркасов на основе ПЛА были проведены исследования угла контакта воды с водой. Кальций-фосфатная керамика обладает гидрофильной поверхностью, поэтому в нашем случае добавление в ПЛА гидроксиапатита (ГАП) снижает гидрофобность полученного композиционного материала. Таким образом, изменяя степень наполнения композиционного материала, можно регулировать смачиваемость поверхности и получать различные степени гидрофильности. Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют об улучшении гидрофильности композитов. В Таблице 18 приведены значения угла смачивания всех образцов менее 90°. Кроме того, было обнаружено, что контактный угол уменьшается с увеличением содержания гидроксиапатита в каркасах. Например, поверхность чистого ПЛА имела угол смачивания водой $83,6 \pm 1,91$ °, а при добавлении 15 и 20 % гидроксиапатита в матрицу ПЛА угол смачивания падал до $64,6 \pm 1,87$ ° и $62,4 \pm 4,17$ ° соответственно. Данное наблюдение показывает уменьшение величины угла смачивания более чем на 20°. Потенциальная причина такого наблюдения заключается в том, что ГАП является гидрофильным биоматериалом, поскольку содержит гидроксильные (ОН) группы. Таким образом, включение гидроксиапатита в матрицу ПЛА способствовало повышению гидрофильности композитов. Это наблюдение можно соотнести с иллюстрацией, показанной на Рисунке 120, которая указывает на постоянное уменьшение угла смачивания композитов. Следовательно, гидрофобность поверхности полимерного каркаса может быть уменьшена путем изготовления биомиметических каркасов на основе композиционных материалов с гидроксиапатитом.

Таблица 18 – Значения углов смачивания поверхностей материалов на основе ПЛА [73]

Материал	Значение краевого угла смачивания, °
ПЛА	83,6 ± 1,91
ПЛА/ГАП 15 %	64,6 ± 1,87
ПЛА/ГАП 20 %	62,4 ± 4,17

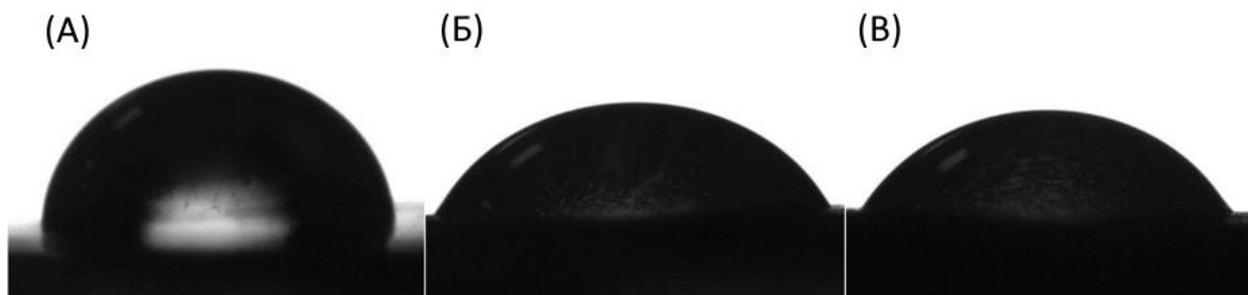


Рисунок 120 – Пример изображений каплей воды на поверхности образцов ПЛА (А), ПЛА/ГАП 15% (Б) и ПЛА/ГАП 20% (В) при исследовании угла смачивания [73]

Адгезию и колонизацию ММСК поверхности образцов биомиметических каркасов оценивали качественно с помощью витальной световой микроскопии. Клетки высаживали поверхность образцов и инкубировали в лунках планшета в полной питательной среде (ППС) на основе RPMI-1640, дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой, L-глутамином, 100 мкг/ мл пенициллина, 100 мкг/ мл стрептомицина., в течение 5 суток при 37 °С в атмосфере с 5% углекислого газа. Концентрация клеток в суспензии – $5,2 \times 10^5$ клеток в 1 мл ППС. Результаты документировали с использованием фото/видеосистемы оптического микроскопа после окраски по Романовскому, что подробно описано в отчете о НИОКР [52].

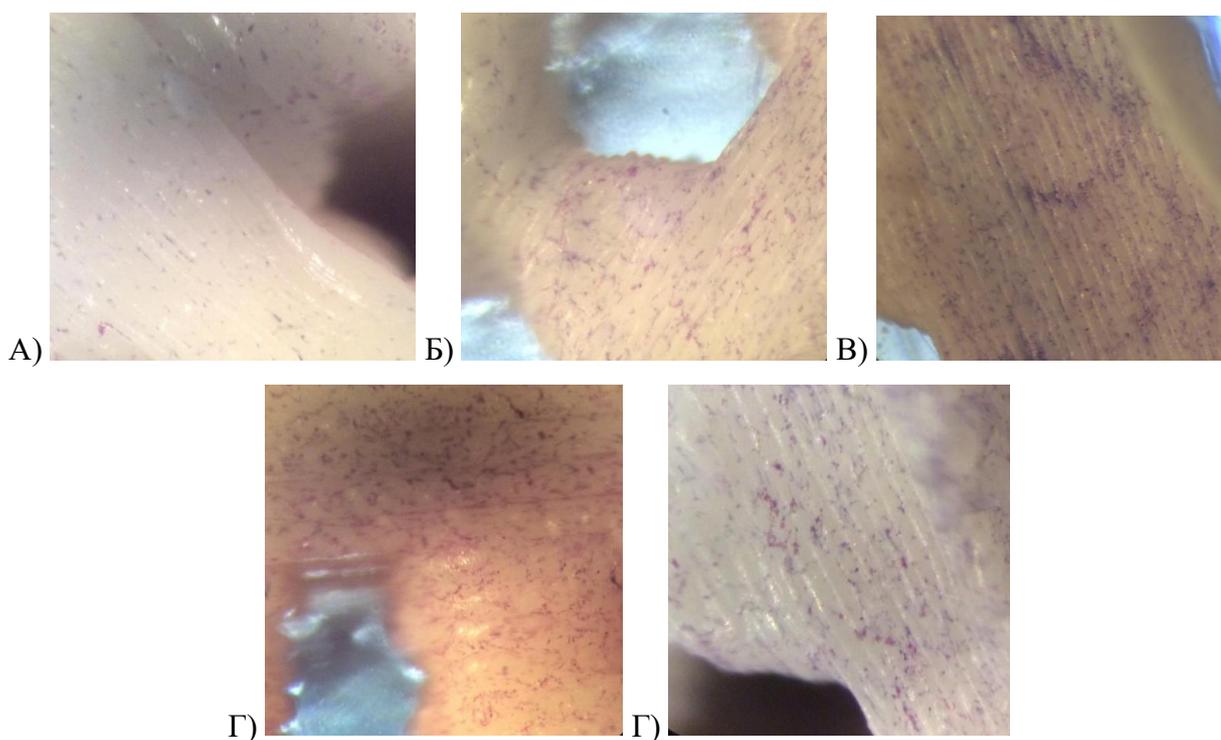


Рисунок 121 - Колонизация поверхности экспериментальных образцов биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати, различающихся толщиной слоя: 50 мкм (А); 100 мкм (Б); 150 мкм (В); 200 мкм (Г) и 250 мкм (Д). Окраска по Романовскому. Увеличение $\times 100$. Окраска клеток гематоксилин-эозином [52]

Количественную оценку количества клеток, адгезированных на поверхности образцов с различной толщиной слоя, проводили с определением оптической плотности (ОП) в МТТ-колориметрическом тесте. Результат оценивали по изменению индекса жизнеспособности (ИЖ) клеток в лунках с образцами (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка влияния толщины слоя при 3D-печати образцов трехмерных нанобиоконструкций на колонизацию ММСК по величине ИЖ культуры [52]

Размер пор образцов, мкм	ОП в триплете			ИЖ				
	1	2	3	1	2	3	χ	SD
Контроль ММСК	0,211	0,222	0,226	-	-	-	-	-
50	0,207	0,219	0,221	94,09	99,55	100,45	98,030	3,4
100	0,246	0,257	0,263	111,82	116,82	119,55	116,061	3,9
150	0,257	0,272	0,263	116,82	123,64	119,55	120,000	3,4
200	0,258	0,291	0,275	117,27	132,27	125,00	124,848	7,5
250	0,256	0,265	0,267	116,36	120,45	121,36	119,394	2,7

Результаты, представленные на Рисунок 121 и в Таблице 19, указывают на преимущественную адгезию клеток на образцах с толщиной слоя 150, 200 и 250 мкм, характеризующихся выражено ассиметричными порами продолговатой или веретеновидной формы. На этих образцах отмечали увеличение количества ИЖ – на 20, 25 и 19 % в сравнении с контролем без образца. Наименьший ИЖ, коррелирующий с количеством живых клеток (16 % с сравнением с интактным контролем), отмечали в лунке, содержащей образцы биомиметических каркасов с округлыми порами, сформированными слоями толщиной 50 мкм.

Более тщательное изучение характера адгезии клеток на образцах биомиметических каркасов с толщиной слоя 150 и 200 мкм показало, что клетки преимущественно были адгезированы на возвышенных местах поверхности образцов (Рисунок 122а,б), тогда как в ходе последующей колонизации наблюдалась колонизация внутренних стенок полостей, образованных открытыми уплощенными порами с высокой степенью ассиметрии (Рисунок 122в). Очевидно, что именно этим обусловлена преимущественная колонизация образцов с порами с порами продолговатой или веретенообразной формы, сформированными толстыми слоями материала при 3Д-печати (150 мкм и выше).

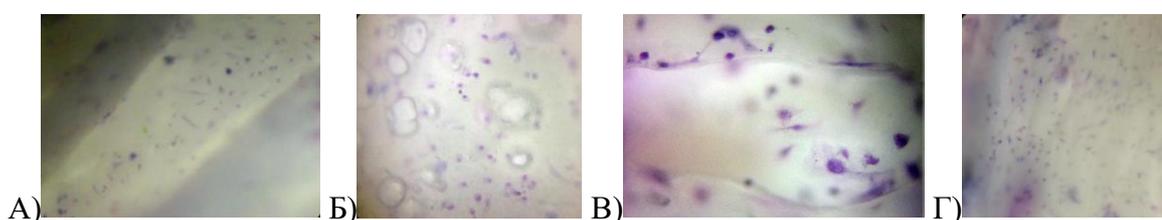


Рисунок 122 - Последовательная адгезия клеток на поверхности биомиметических каркасов на основе ПЛА, полученных методом 3Д-печати: возвышающихся участков поверхности (А и Б) с последующей колонизацией внутренних стенок крупных ассиметричных пор продолговатой формы (В и Г). Увеличение $\times 100$ (А, Б и Г); 200 (В).

Окраска гематоксилин-эозином [52]

Установлено, что наилучшие условия для адгезии и колонизации обеспечивают образцы с продолговатыми выражено ассиметричными порами, сформированными при 3Д-печати слоями от 150 до 250 мкм: ИЖ активных 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.

5.2 Исследование аспектов биосовместимости биомиметических каркасов *in vitro* и *in vivo*

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 3D-печати. 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 200 мкм (Рисунок 123). Толщина слоя и разрешение при 3D-печати ограничены вязкостью композиционного материала, которая зависит от содержания ГАП. Дефектов, связанных с растеканием полимера, не наблюдается. Слои прочно связаны друг с другом, о чем свидетельствуют результаты механических испытаний на сжатие, когда нагрузка прикладывалась параллельно направлению укладки. Наличие микрорельефа играет положительную роль в повышении адгезии клеток (Рисунок 94с). Таким образом, с помощью 3D-печати можно изготовить высокопористые каркасы с предварительно смоделированной структурой и биоактивным компонентом (ГАП). Каркасы характеризуются прочным сплавлением между слоями, а также хорошей точностью и воспроизводимостью размера пор и общей объемной пористости.

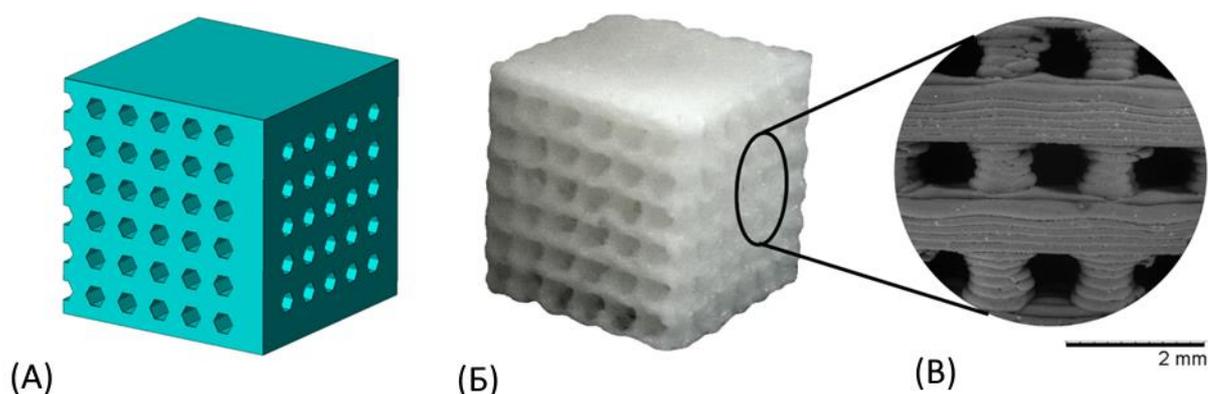


Рисунок 123 - 3D-модель каркаса (А), напечатанный на 3D-принтере элемент ПЛА/ГАП каркаса со средним размером пор 700 мкм (В) и СЭМ-изображение его структуры (С) [42]

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

по имплантации разработанных образцов лабораторным животным, 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 в периимплантационных тканях, что может быть следствием большей гидрофобности по сравнению с каркасами, содержащими ГАП (Рисунок 124).

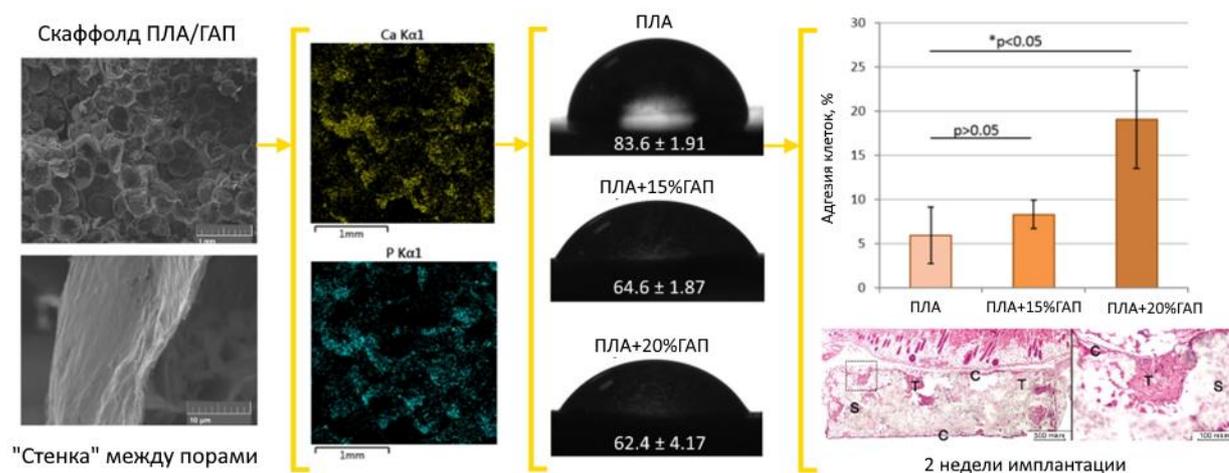


Рисунок 124 – Биомиметические каркасы на основе ПЛА/ГАП с повышенной гидрофильностью поверхности, способствующей адгезии клеток [73]

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. Биодegradация 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 (Рисунок 125). Инъектирование кровеносными сосудами пористого каркаса ПЛА/ГАП усиливает его биодegradацию.

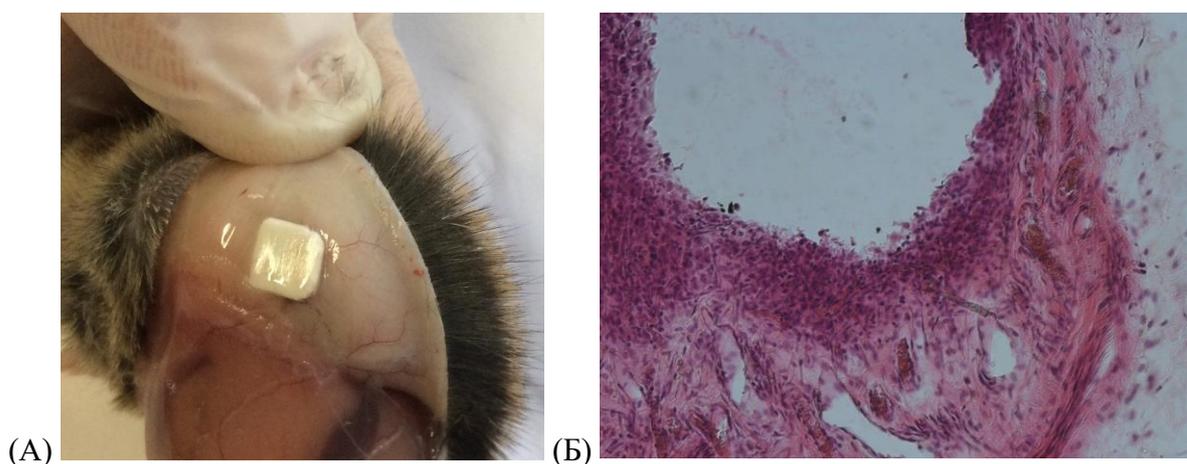


Рисунок 125 – (А) Каркас ПЛА/ГАП после гетеротопной имплантации мышцы.
(Б) Гистологическое исследование тканей, окружающих каркас ПЛА/ГАП после подкожной имплантации. Окрашивание HE, $\times 200$

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, подробно описанный в [72].

Для оценки качества остеоинтеграции чаще всего используются гистологический анализ (гистоморфометрия) и компьютерная томография (КТ). Исследование механических свойств может дать более полную картину результатов имплантации. Например, такое исследование позволяет напрямую оценить степень интеграции имплантата с окружающими тканями. Особенно важна такая оценка для материалов, которые

предназначены для обеспечения прочного сращения с костной тканью пациента, в частности для материалов для хирургии позвоночника или черепно-лицевой хирургии.

Метод испытаний на выталкивание и выдергивание был описан в различных работах [278-281] и использовался для количественной оценки прочности интерфейса кость-имплантат. В этих методах в кости формируется отверстие, в которое вставляется имплантат. Через определенное время, достаточное для наблюдения потенциальной остеоинтеграции, имплантат выталкивают или выдергивают. При испытаниях на выталкивание часто оценивают максимальную нагрузку и модуль упругости.

Использование комбинированных методов оценки остеоинтеграции, таких как механическое тестирование, гистология и микрокомпьютерная томография (микро-КТ), может дать полную картину взаимодействия кости и имплантата [282]. Такое сочетание обычно показывает коррелирующие результаты и помогает понять, как различные параметры (шероховатость поверхности, биоактивное керамическое покрытие, добавление ВМР-2 и т. д.) влияют на качество остеоинтеграции и общее выздоровление пациента [283-287].

Нагрузка биомиметических каркасов на основе СВМПЭ/ГАП ВМР-2 приводила к значительному увеличению количества костной ткани в зоне имплантации, особенно по краям дефекта, и увеличению значения BV/ TV (объем кости/общий объем ткани) по результатам микроКТ. Наблюдалась высокая корреляция значений BV/TV с максимальной нагрузкой и модулем упругости, измеренными во время испытания на выдавливание (Таблица 20).

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 126).

Таблица 20 - Значения полученных параметров модуля упругости, максимальной нагрузки и отношения объема костной ткани к общему объему ткани (BV/TV) [72]

	Модуль упругости, МПа	Максимальная нагрузка, Н	BV/TV
СВМПЭ/ГАП	2,36±0,91	12,34±3,51	1,33±0,56
СВМПЭ/ГАП + ВМР-2	24,81±16,39*	23,75±7,88*	12,18±5,55*

* – $p < 0,01$ по сравнению с соответствующей группой без ВМР-2

К ограничивающим факторам предложенной методики испытания на выталкивание на краниальной модели черепа мышей относятся: 1) возможное наличие деформации самого свода черепа под нагрузкой при выдавливании имплантата под действием штифта, а также (2) неравномерное отделение имплантата от окружающей кости. Первый фактор должен влиять на измеряемый модуль упругости. Действительно, необходимо отметить значительный разброс значений для разных образцов внутри группы, что также можно объяснить неравномерным ростом кости от краев имплантата. Однако увеличение среднего значения модуля упругости, а также максимальной нагрузки при введении BMP-2 хорошо коррелирует с данными, полученными при КТ, и согласуется с данными гистологии. Учитывая значительный разброс значений модуля упругости, значением, наилучшим образом отражающим срастание имплантата с окружающими тканями, является максимальная нагрузка.

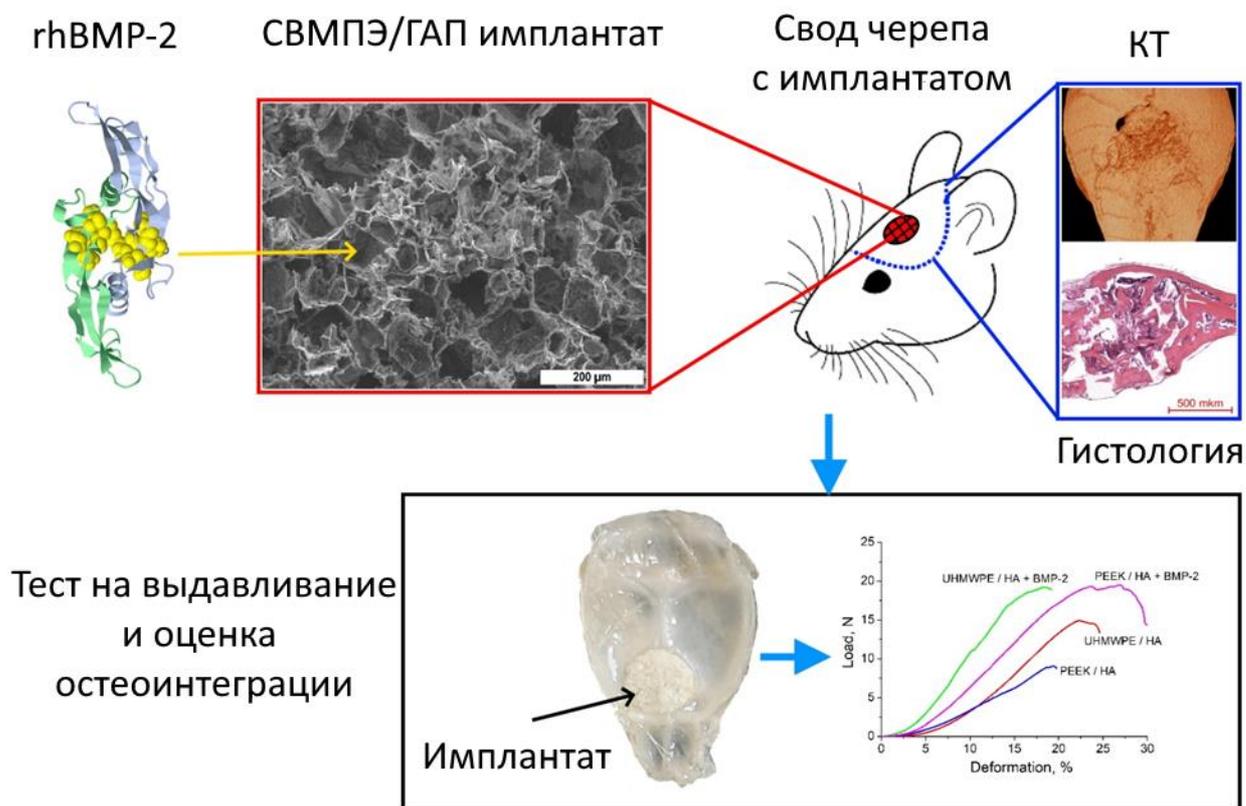


Рисунок 126 – Разработанный метод оценки остеоинтеграции на модели черепных дефектов критического размера (Совместно с научной группой проф.Лунина В.Г. и проф.Карягиной А.С. (НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи)) [72]

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 вrastания 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 (Рисунок 127а). 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 (Рисунок 127б).



Рисунок 127 – Примеры клинических случаев использования разработанного пористого СВМПЭ: биомиметический имплантат и тканеинженерная конструкция, имплантированная при резекции 65 мм кости при остеосаркоме, разработанная совместно с к.ф.-м.н. Максимкиным А.В., научной группой проф.Киселевского М.В. и проф.Анисимовой Н.Ю. (НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина) (А) и «самоустанавливающийся» стент с памятью формы с покрытием из биомиметического СВМПЭ, использованный при коллапсе гортани размера, разработанный совместно с д.т.н. Рыклиной Е.П., каф.ОМД (научной группой «Сплавы с памятью формы») и ветеринарной клиникой «Биоконтроль»

ВЫВОДЫ

В результате систематического совокупного комплексного исследования основ формирования нового класса материалов с эффектом памяти формы T_m - и T_g -типа и управления функциональными свойствами биомиметических структур биомедицинского назначения на их основе получены результаты, позволяющие сформулировать следующие 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 самоустанавливающихся 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 3D-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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Q. Meng, J. Hu. A review of shape memory polymer composites and blends/ *Composites: Part A* 40 (2009) 1661–1672
- 2 Gautrot J. E., Zhu X. X. Shape memory polymers based on naturally-occurring bile acids // *Macromolecules*. – 2009. – Т. 42. – №. 19. – С. 7324-7331.
- 3 Hornbogen E. Comparison of shape memory metals and polymers // *Advanced engineering materials*. – 2006. – Т. 8. – №. 1-2. – С. 101-106.
- 4 Wang L. et al. Actuating and memorizing bilayer hydrogels for a self-deformed shape memory function // *Chemical communications*. – 2018. – Т. 54. – №. 10. – С. 1229-1232.
- 5 Zhang L. et al. Highly recoverable rosin-based shape memory polyurethanes // *Journal of Materials Chemistry A*. – 2013. – Т. 1. – №. 10. – С. 3263-3267.
- 6 Ratna D., Karger-Kocsis J. Recent advances in shape memory polymers and composites: a review // *Journal of Materials Science*. – 2008. – Т. 43. – №. 1. – С. 254-269.
- 7 D.C. Lagoudas, *Shape Memory Alloys*, Springer US, Boston, MA, 2008
- 8 Y.S. Wong et al. / *Polymer* 52 (2011) 874-880
- 9 Gandhi MV, Thompson BS. *Smart materials and structure*. London: Chapman & Hall; 1992.
- 10 Otsuka K, Wayman CM. *Shape memory materials*. New York: Cambridge University Press; 2002
- 11 Lendlein A, Kelch S. *Angew Chem Int Ed* 2002;41:2034.
- 12 Liu CD, Chun SB, Mather PT. *Macromolecules* 2002;35:9868.
- 13 Yakacki CM, Shandas R, Lanning C, Rech B, Eckstein A, Gall K. *Biomaterials* 2007;28:2255.
- 14 Yakacki CM, Gall K. Shape-memory polymers for biomedical applications. In: *Advances in Polymer Science*. Springer; 2010. p. 148-175.
- 15 Venkatraman SS, Tan LP, Joso JFD, Boey YCF, Wang XT. *Biomaterials* 2006;27:1573.
- 16 Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57:2033-46.
- 17 Wong YS, Stachurski ZH, Venkatraman SS. *Acta Mater* 2008;56(18):5083-90.
- 18 Stachurski ZH. *Polymer* 2003;44(19):6067-76.
- 19 Beatty MF. *Math Mech Solids* 2005;10:176
- 20 Study on the Shape Memory Mechanism of SMPUs and Development of High-performance SMPUs, By Ji Fenglong/ A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy, 2009

- 21 Li W., Liu Y., Leng J. Shape memory polymer nanocomposite with multi-stimuli response and two-way reversible shape memory behavior //RSC advances. – 2014. – T. 4. – №. 106. – C. 61847-61854.
- 22 Wu L., Jin C., Sun X. Synthesis, properties, and light-induced shape memory effect of multiblock polyesterurethanes containing biodegradable segments and pendant cinnamamide groups //Biomacromolecules. – 2011. – T. 12. – №. 1. – C. 235-241.
- 23 Lendlein A. et al. Light-induced shape-memory polymers //Nature. – 2005. – T. 434. – №. 7035. – C. 879-882.
- 24 Lee K. M. et al. Light-activated shape memory of glassy, azobenzene liquid crystalline polymer networks //Soft Matter. – 2011. – T. 7. – №. 9. – C. 4318-4324.
- 25 Ma C. et al. Bioinspired anisotropic hydrogel actuators with on–off switchable and color-tunable fluorescence behaviors //Advanced Functional Materials. – 2018. – T. 28. – №. 7. – C. 1704568.
- 26 Gu X., Mather P. T. Water-triggered shape memory of multiblock thermoplastic polyurethanes (TPUs) //Rsc Advances. – 2013. – T. 3. – №. 36. – C. 15783-15791.
- 27 Wu T. et al. Poly (glycerol sebacate urethane)–cellulose nanocomposites with water-active shape-memory effects //Biomacromolecules. – 2014. – T. 15. – №. 7. – C. 2663-2671.
- 28 Wang L. et al. Multi-stimuli sensitive shape memory poly (vinyl alcohol)-graft-polyurethane //Polymer Chemistry. – 2013. – T. 4. – №. 16. – C. 4461-4468.
- 29 Quitmann D. et al. Solvent-sensitive reversible stress-response of shape memory natural rubber //ACS applied materials & interfaces. – 2013. – T. 5. – №. 9. – C. 3504-3507.
- 30 Liu Y. et al. Multi-stimulus-responsive shape-memory polymer nanocomposite network cross-linked by cellulose nanocrystals //ACS applied materials & interfaces. – 2015. – T. 7. – №. 7. – C. 4118-4126.
- 31 Ramdas M. R., Kumar K. S. S., Nair C. P. R. Heat and solvent responsive polytriazole: shape recovery properties in different solvents //RSC advances. – 2016. – T. 6. – №. 59. – C. 53602-53613.
- 32 Fang Z. et al. Programmable shape recovery process of water-responsive shape-memory poly (vinyl alcohol) by wettability contrast strategy //ACS applied materials & interfaces. – 2017. – T. 9. – №. 6. – C. 5495-5502.
- 33 Guo T. et al. Structure Memory Photonic Crystals Prepared by Hierarchical Self-Assembly of Semicrystalline Bottlebrush Block Copolymers //Macromolecules. – 2020. – T. 53. – №. 9. – C. 3602-3610.

- 34 Luo X. et al. Thermally stimulated shape-memory behavior of ethylene oxide-ethylene terephthalate segmented copolymer //Journal of Applied Polymer Science. – 1997. – T. 64. – №. 12. – C. 2433-2440.
- 35 Li J. et al. Shape-memory effects in polymer networks containing reversibly associating side-groups //Advanced Materials. – 2007. – T. 19. – №. 19. – C. 2851-2855.
- 36 Sobieraj M.C., Rimnac C.M. Ultra high molecular weight polyethylene: Mechanics, morphology, and clinical behavior // Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. 2009. P. 433-443
- 37 Kurtz S. The UHMWPE Handbook: Ultra-High Molecular Weight Polyethylene in Total Joint Replacement. Elsevier Science & Technology Books. 1st edition, Academic Press, 2004
- 38 Lin L., Argon A.S. Structure and plastic deformation of polyethylene // Journal of Materials Science. 1994. 29 (2), p. 294-323
- 39 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 10.1016/j.jallcom.2013.12.175
- 40 R.Xie et al. Self-fitting shape memory polymer foam inducing bone regeneration: A rabbit femoral defect study / Biochimica et Biophysica Acta, 1862(4),2018, 936-945
- 41 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
- 42 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
- 43 Y.S. Wong et al. / Polymer 52 (2011) 874-880
- 44 A.V. 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
- 45 Neuss, S., Blomenkamp, I., Stainforth, R., Boltersdorf, D., Jansen, M., Butz, N., Perez-Bouza, A., Knuchel, R., 2009. The use of a shape-memory poly(ϵ -caprolactone)dimethacrylate network as a tissue engineering scaffold. Biomaterials. 30, 1697– 1705.

- 46 Bencherif, S.A., Sands, R.W., Bhatta, D., Arany, P., Verbeke, C.S., Edwards, D.A., Mooney, D. J., 2012. Injectable preformed scaffolds with shape-memory properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 19590–19595.
- 47 Xu, J., Song J., 2015. Polylactic acid (PLA)-based shape-memory materials for biomedical applications, In *Woodhead Publishing Series in Biomaterials*, edited by L'Hocine Yahia, Woodhead Publishing, P.197-217, *Shape Memory Polymers for Biomedical Applications*
- 48 Отчет о НИОКР, грант РФФИ 15-03-08119 «Эффект памяти формы в ориентированном сверхвысокомолекулярном полиэтилене и композиционных материалах на его основе», 2019
- 49 Отчет о НИОКР, грант РФФИ 21-73-20205: «Исследование operando эволюции структурных элементов в композитных и гибридных полимер-матричных материалах в процессе развития эффекта памяти формы», 2022
- 50 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.513.11.0094 «Получение высокопрочных СВМПЭ-волокон методом гель-формования», 2013
- 51 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.578.21.0055 «Разработка бислойной биоинженерной конструкции на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена для репаративной хирургии плоских и трубчатых костей с использованием ростовых факторов и клеточных технологий», 2014-2016
- 52 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.575.21.0088 «Разработка пористых полимерных биоинженерных конструкций с биоактивным компонентом для тканевой инженерии с использованием технологий 3D печати», 2014-2016
- 53 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.578.21.0083 «Разработка принципов создания биосовместимых полимерных нанокомпозитов с программируемыми характеристиками для эндопротезирования крупных суставов», 2014-2016
- 54 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.578.21.0235 «Индивидуализированная клеточно-инженерная конструкция для остеопластики на основе гибридного полимерного каркаса, имитирующего структурные особенности костной ткани, импрегнированная антибактериальным препаратом», 2016
- 55 Отчет о НИОКР, грант РФФИ № 18-13-00145 «Фундаментальные основы формирования ячеистых структур в сверхвысокомолекулярном полиэтилене (СВМПЭ) как матриксов для моделирования 3D клеточной культуры», 2018
- 56 Jinho Kim, Sung Soo Kim, Minsoo Park, Moonseog Jang, Effects of precursor properties on the preparation of polyethylene hollow fiber membranes by stretching, *Journal of Membrane Science* 318 (2008) 201-209).
- 57 I.W. Hamley, *Introduction to Soft Matter*, 2007

- 58 Nikolic, L., Ristic, I., Adnadjevic, B., Nikolic, V., Jovanovic, J. and Stankovic, M., 2010, Novel Microwave-Assisted Synthesis of Poly(D,L-lactide): The Influence of Monomer/Initiator Molar Ratio on the Product Properties. *Sensors*, 10, 5063-5073.
- 59 Jahno, V. D., Ligabue, R., Einloft, S., Ribeiro, G. B. M., Santos, L.A., Ferreira, M. R. W. F. and Bombonato-Prado, K. F., 2010, Síntese e Caracterização do Poli (Ácido L-Láctico) e sua Avaliação em Culturas de Osteoblastos Humanos. In: Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais
- 60 Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications. Rafael A. Auras, Loong-Tak Lim, Susan E. M. Selke, Hideto Tsuji/ John Wiley & Sons, 2011
- 61 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
- 62 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
- 63 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
- 64 Няза К.В., Сенатов Ф.С., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Максимкин А.В., Чуков Д.И., Калешкин С.Д. Пористый каркас для замещения дефектов костной ткани, полученный методом 3D-печати / *Российский биотерапевтический журнал*. 2016. Т. 15. № 1. С. 79.
- 65 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
- 66 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
- 67 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
- 68 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
- 69 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
- 70 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
- 71 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
- 72 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
- 73 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
- 74 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)
- 75 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.А18.21.0115 «Остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства двухуровневых полимерных имплантатов костей лицевого скелета», 2012-2013
- 76 Отчет о НИОКР, ФЦП, №14.512.11.0009 «Разработка биорезорбируемого композиционного материала на основе полигидроксиалканоатов для тканевой инженерии», 2013

- 77 Y. Pang, X. Bao, J. Eur. Ceram. Soc. 23 (2003) 1697–1704.
- 78 M. Sadat-Shojai, M.T. Khorasani, A. Jamshidi, J. Cryst. Growth 361 (2012) 73–84
- 79 M. Sadat-Shojai, M. Atai, A. Nodehi, J. Braz. Chem. Soc. 22 (2011) 571–582.
- 80 M. Sadat-Shojai, et al. Nano-hydroxyapatite reinforced polyhydroxybutyrate composites: A comprehensive study on the structural and in vitro biological properties// Mater. Sci. Eng., C (2013)
- 81 L. Medvecky. Microstructure and Properties of Polyhydroxybutyrate-Chitosan-Nanohydroxyapatite Composite Scaffolds/ The Scientific World Journal, Vol.2012 (2012), Article ID 537973, p.8 doi:10.1100/2012/537973
- 82 Отчет о НИОКР, РНФ, № 16-15-00133 «Разработка новых имплантируемых материалов с rhBMP-2 и эритропоэтином для реконструктивной хирургии», 2019
- 83 Чердынцев В.В., Пустов Л.Ю., Калошкин С.Д., Томилин И.А., Шелехов Е.В. // Материаловедение. – 2000. - № 2. - С. 18 – 23
- 84 Suryanarayana C. // Progr. Mater. Sci. – 2001. – V. 46. – P. 1 – 1842.
- 85 Maurice D.R., Courtney T.H. // Metall. Trans. - 1990 - V. 21A - P. 289 - 303.
- 86 Bhattacharya A.K., Arzt E. // Scr. Met. Mater. - 1992. - V. 27. - P. 749 - 754.
- 87 Magini M., Colella C., Guo W., Iasonna A., Martelli S., Padella F. // Int. J. Mechanochem. witzMech. All. - 1994. - V. 1. - P. 14 - 25.
- 88 Calka A., Wexler D., Li Z.L.// Proc. 9th Int. Conf Rapidly Quenched and Metastable Materials, Bratislava, Slovakia, 25-30 Aug. 1996. - P. 191 – 194
- 89 Герасимов К.Б., Гусев А.А., Колпаков В.В., Иванов Е.Ю. // Сиб. хим. журнал. - 1991. - Вып. 3. - С. 140 – 145
- 90 Koch C.C. // Int. J. Mechanochem. Mech. All. - 1994. - V. 1. - P. 56 - 67.
- 91 Сенатов Ф.С., Кузнецов Д.В., Калошкин С.Д., Чердынцев В.В. Получение нанопорошков оксидов металлов из солей методом механохимического синтеза // Химия в интересах устойчивого развития. 2009. № 6. С. 641-646.
- 92 Чердынцев В.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Кузнецов Д.В. Механохимический синтез ультрадисперсных порошков оксидов марганца и цинка // Материаловедение. 2010. №3. С.19-24
- 93 V. V. Tcherdyntsev, F. S. Senatov, S. D. Kaloshkin, and D. V. Kuznetsov. Mechanochemical Synthesis of Ultradispersed Powders of Manganese and Zinc Oxides // Inorganic Materials: Applied Research, 2011, Vol. 2, No. 1, pp. 5–9
- 94 D.R. Witzke, Ph.D. thesis, Michigan State University, 1997

- 95 Yuzay IE, Auras R, Soto-Valdez H, Selke S. Effects of synthetic and natural zeolites on morphology and thermal degradation of poly(lactic acid) composites. *Polym Degrad Stab* 2010;95:1769–77
- 96 V. Fiore et al. / *Composites Science and Technology* 105 (2014) 110–117
- 97 Du Y, Wu T, Yan N, Kortschot MT, Farnood R. Fabrication and characterization of fully biodegradable natural fiber-reinforced poly(lactic acid) composites. *Compos B* 2014;56:717–23.
- 98 Celli A, Scandola M. *Polymer* 1992;33(13):2699-703.
- 99 Cai H, Dave V, Gross RA, MacCarthy SP. *J Polym Sci B Polym Phys* 1996;34(16):2701-8.
- 100 Tsuji H, Ikada Y. *Polym Degrad Stab* 2000;67(1):179-89
- 101 Almeida, A. S.; Tavares, M. I. B.; Silva, E. O.; Cucinelli Neto, R. P. & Moreira L. A. - *Polym. Test.*, 31, p.267 (2012)
- 102 D.L.P. Macuvele, J. Nones, J.V. Matsinhe, M.M. Lima, C. Soares, M.A. Fiori, H.G. Riella, Advances in ultra high molecular weight polyethylene/hydroxyapatite composites for biomedical applications: A brief review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 76 (2017) 1248–1262.
- 103 L. Fang, Y. Leng, P. Gao, Processing of hydroxyapatite reinforced ultrahigh molecular weight polyethylene for biomedical applications. *Biomaterials* 26 (2005) 3471–3478.
- 104 S.A. Mirsalehi, A. Khavandi, S. Mirdamadi, M.R. Naimi-Jamal, S.M. Kalantari. Nanomechanical and tribological behavior of hydroxyapatite reinforced ultrahigh molecular weight polyethylene nanocomposites for biomedical applications / *J. Appl. Polym. Sci.* 2015, 132, 42052. <https://doi.org/10.1002/app.42052>.
- 105 L. Fang, Y. Leng, P. Gao, Processing and mechanical properties of HA/UHMWPE nanocomposites, *Biomaterials* 27 (2006) 3701–3707.
- 106 Сенатов Ф.С. Микроструктура и свойства композитов медицинского назначения на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена / диссертация канд.физ-мат.наук, 2013
- 107 Zhou, C. et al. Direct investigations on strain-induced cold crystallization behavior and structure evolutions in amorphous poly(lactic acid) with SAXS and WAXS measurements. *Polymer*, 90, 111-121 (2016).
- 108 Zhou, C. et al. Thermal strain-induced cold crystallization of amorphous poly(lactic acid), *CrystEngComm.*, 18, 3237-3246 (2016).
- 109 Kojio, K. et al. Simultaneous small-angle X-ray scattering/wide-angle X-ray diffraction study of the microdomain structure of polyurethane elastomers during mechanical deformation. *Polym J.*, 43, 692–699 (2011).

- 110 Zhang, H. et al. Strain induced nanocavitation and crystallization in natural rubber probed by real time small and wide angle X-ray scattering. *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.* 51, 1125–1138 (2013)
- 111 Boote, C. et al., Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 44, 2941-2948 (2003).
- 112 Goderis, B. et al., Temperature Reversible Transitions in Linear Polyethylene Studied by TMDSC and Time-Resolved, Temperature-Modulated WAXD/SAXS, *Macromolecules*, 34, 1779–1787 (2001)
- 113 Lai, S.-M., Lan, Y.-C. 2013. Shape memory properties of melt-blended polylactic acid (PLA)/thermoplastic polyurethane (TPU) bio-based blends. *J Polym Res.* 20, 140
- 114 Yan, B., Gu, S., Zhang., Y., 2013. Polylactide-based thermoplastic shape memory polymer nanocomposites. *European Polymer Journal.* 49, 366–378
- 115 Hu, J., Zhu, Y., Huang, H., Lu, J., 2012. Recent advances in shape–memory polymers: Structure, mechanism, functionality, modeling and applications. *Progress in Polymer Science.* 37, 1720–1763
- 116 Senatov, F., Gorshenkov, M., Tcherdyntsev, V., Kaloshkin, S., Sudarchikov, V., 2014. Fractographic analysis of composites based on ultra high molecular weight polyethylene. *Composites Part B.* 56, 869–875.
- 117 Krishnamachari, P., Zhang, J., Lou, J., Yan, J., & Uitenham, L. (2009). Biodegradable poly(lactic acid)/clay nanocomposites by melt intercalation: A study of morphological, thermal, and mechanical properties. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 14, 336–350
- 118 Ray SS, Yamada K, Okamoto M, Fujimoto Y, Ogami A, Ueda K. New polylactide/layered silicate nanocomposites. 5. Designing of materials with desired properties, *Polymer.* 2003;44:6633-46
- 119 Nam JY, Ray SS, Okamoto M. Crystallization behavior and morphology of biodegradable polylactide/layered silicate nanocomposite. *Macromolecules* 2003;36:7126-713
- 120 Di YW, Iannace S, Di Maio E, Nicolais L. Poly(lactic acid)/organoclay nanocomposites: Thermal, rheological properties and foam processing. *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2005;43:689-698.
- 121 Pluta M, Paul MA, Alexandre M, Dubois P. Plasticized polylactide/clay nanocomposites. I. The role of filler content and its surface organo-modification on the physico-chemical properties. *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2006;44:299-311 Kang, Lee, Lee, Narayan, & Shin, 2008

- 122 Liu, Y., & Donovan, J. A. (1995). Miscibility and crystallization of semicrystalline nylon 6 and amorphous nylon 6/CoT blends. *Polymer*, 36, 4797–4803
- 123 He, Y., Fan, Z., Wei, J., & Li, S. (2006). Morphology and melt crystallization of poly(lactide) obtained by ring opening polymerization of l-lactide with zinc catalyst. *Polymer Engineering and Science*, 46, 1583–1589;
- 124 Sim, K. J., & Han, S. O. (2010). Dynamic mechanical and thermal properties of red algae fiber reinforced poly(lactic acid) biocomposites. *Macromolecular Research*, 18, 489–495;
- 125 Suksut, B., & Deeprasertkul, C. (2011). Effect of nucleating agents on physical properties of poly(lactic acid) and its blend with natural rubber. *Journal of Polymers and the Environment*, 19, 288–296
- 126 D. Shumigin, E. Tarasova, A. Krumme, P. Meier, Rheological and Mechanical Properties of Poly(lactic) Acid/Cellulose and LDPE/Cellulose Composites, *Mater. Sci.* 17(1) (2011).
- 127 X. Zheng, S. Zhou, X. Li, J. Wenig, Shape memory properties of poly(D,L lactide)/hydroxyapatite composites, *Biomaterials*. 27 (2006) 4288–4295
- 128 R. Mangal, S. Srivastava, LA Archer. Phase stability and dynamics of entangled polymer nanoparticle composites. *Nature Communications*. 2015;6:7198. doi:10.1038/ncomms8198.
- 129 R. Mangal, Y.H. Wen, S. Choudhury, L.A. Archer. Multiscale Dynamics of Polymers in Particle-Rich Nanocomposites, *Macromolecules* 2016 49 (14), 5202-5212 DOI: 10.1021/acs.macromol.6b00496
- 130 X. Luo, P.T. Mather, Conductive shape memory nanocomposites for high speed electrical actuation, *Soft. Matter*. 6 (2010) 2146–2149.
- 131 V. A. Bershtec̄en and V. M. Egorov, *Differential Scanning Calorimetry in Physics and Chemistry of Polymers* (Khimiya, Leningrad, 1990).
- 132 A. I. Slutsker, Yu. I. Polikarpov, and K. V. Vasil'eva. On the Determination of the Energy of Activation of Relaxation Transitions in Polymers by Differential Scanning Calorimetry / *Technical Physics*, Vol. 47, No. 7, 2002, pp. 880–885
- 133 Liu YP, Gall K, Dunn ML, Greenberg AR, Diani J. Thermomechanics of shape memory polymers: uniaxial experiments and constitutive modeling. *Int J Plast* 2006;22:279–313.
- 134 Nguyen TD, Qi HJ, Castro F, Long KN. A thermoviscoelastic model for amorphous shape memory polymers: Incorporating structural and stress relaxation. *J Mech Phys Solids* 2008;56:2792–814
- 135 Y.-C. Chen, D.C. Lagoudas, A constitutive theory for shape memory polymers. Part I, *J. Mech. Phys. Solids* 56(5) (2008) 1752-1765.
- 136 Y.-C. Chen, D.C. Lagoudas, A constitutive theory for shape memory polymers. Part II, *J. Mech. Phys. Solikafkads* 56(5) (2008) 1766-1778.

- 137 H.J. Qi, T.D. Nguyen, F. Castro, C.M. Yakacki, R. Shandas, Finite deformation thermo-mechanical behavior of thermally induced shape memory polymers, *J. Mech. Phys. Solids* 56(5) (2008) 1730-1751.
- 138 S. Reese, M. Böl, D. Christ, Finite element-based multi-phase modelling of shape memory polymer stents, *Comput. Method. Appl. M.* 199(21) (2010) 1276-1286
- 139 B.L. Volk, D.C. Lagoudas, Y.C. Chen, Analysis of the finite deformation response of shape memory polymers: II. 1D calibration and numerical implementation of a finite deformation, thermoelastic model, *Smart Mater. Struct.* 19(7) (2010) 1-4.
- 140 K.N. Long, M.L. Dunn, H.J. Qi, Mechanics of soft active materials with phase evolution, *Int. J. Plasticity* 26(4) (2010) 603-616
- 141 W. Xu, G. Li, Constitutive modeling of shape memory polymer based self-healing syntactic foam, *Int. J. Solids Struct.* 47(9) (2010) 1306-1316.
- 142 P. Gilormini, J. Diani, On modeling shape memory polymers as thermoelastic two-phase composite materials, *Comptes Rendus Mécanique* 340(4-5) (2012) 338-348.
- 143 M. Baghani, J. Arghavani, R. Naghdabadi, A finite deformation constitutive model for shape memory polymers based on Hencky strain, *Mech. Mater.* 73(1) (2014) 1-10.
- 144 J. Gu, H. Sun, C. Fang, A phenomenological constitutive model for shape memory polyurethanes, *Journal of Intelligent Material Systems & Structures* 26(5) (2014).
- 145 S. Moon, F. Cui, I.J. Rao, Constitutive modeling of the mechanics associated with triple shape memory polymers, *Int. J. Eng. Sci.* 96 (2015) 86-110.
- 146 Q. Yang, G. Li, Temperature and rate dependent thermomechanical modeling of shape memory polymers with physics based phase evolution law, *Int. J. Plasticity* 80 (2015) 168-186.
- 147 Y. Li, J. Hu, Z. Liu, A constitutive model of shape memory polymers based on glass transition and the concept of frozen strain release rate, *Int. J. Solids Struct.* 124 (2017) 252-263
- 148 Lin JR, Chen LW. *J Appl Polym Sci* 1999;73(7):1305-19
- 149 Khonakdar HA, Jafari SH, Rasouli S, Morshedian J, Abedini H. *Macromol Theory Simul* 2007;16(1):43-52
- 150 Bhattacharyya A, Tobushi H. *Poly Eng Sci* 2000;40(12):2498-510
- 151 Tobushi H, Okumura K, Hayashi S, Ito N. Thermomechanical constitutive model of shape memory polymer. *Mech Mater* 2001;33:545-54
- 152 Morshedian J, Khonakdar HA, Rasouli S. *Macromol Theory Simul* 2005;14 (7):428-34
- 153 Tobushi H, Hashimoto T, Hayashi S, Yamada E. Thermomechanical constitutive modeling in shape memory polymer of polyurethane series. *J Intell Mater Syst Struct* 1997;8:711-8.

- 154 Tobushi H, Ito N, Takata K, Hayashi S. Thermomechanical constitutive modeling of polyurethane-series shape memory polymer. *Shape Mem Mater* 2000;327–3:343–6.
- 155 Castro F, Westbrook KK, Long KN, Shandas R, Qi HJ. Effects of thermal rates on the thermomechanical behaviors of amorphous shape memory polymers. *Mech Time-Depend Mater* 2010;14:219–41.
- 156 J, Liu YP, Gall K. Finite strain 3D thermoviscoelastic constitutive model for shape memory polymers. *Polym Eng Sci* 2006;46:486–92.
- 157 Kafka V. Shape memory polymers: a mesoscale model of the internal mechanism leading to the SM phenomena. *Int J Plast* 2008;24:1533–48.
- 158 Bol M, Reese S. Computer simulations of temperature induced shape memory polymers by means of the finite element method. In: Boukamel A, Laiarinandrasana L, Meo S, Verron E, editors. *Constitutive models for rubber V*. London: Taylor & Francis Group; 2008. p. 93–9.
- 159 Bol M, Reese S. Micromechanical modelling of shape memory polymers. *Adv Sci Tech* 2009;54:137–42.
- 160 Baghani M, Naghdabadi R, Arghavani J, Sohrabpour S. A thermodynamically-consistent 3D constitutive model for shape memory polymers. *Int J Plast* 2012;35:13–30.
- 161 Baghani M, Naghdabadi R, Arghavani J. A large deformation framework for shape memory polymers: constitutive modeling and finite element implementation. *J Intell Mater Syst Struct* 2013;24:21–32.
- 162 Srinivasa AR, Gosh P. A simple, Gibbs potential based multi network model for shape memory polymers. *AIP Conf Proc* 2008;1029:58–74.
- 163 Ghosh P, Srinivasa AR. A Two-network thermomechanical model of a shape memory polymer. *Int J Eng Sci* 2011;49:823–38.
- 164 Ghosh P, Reddy JN, Srinivasa AR. Development and implementation of a beam theory model for shape memory polymers. *Int J Solids Struct* 2013;50:595–608.
- 165 Ghosh P, Srinivasa AR. A two-network thermomechanical model and parametric study of the response of shape memory polymers. *Mech Mater* 2013;60:1–17.
- 166 Shi GH, Yang QS, He XQ. Analysis of intelligent hinged shell structures: deployable deformation and shape memory effect. *Smart Mater Struct* 2013;22:125018/1–125018.
- 167 Shi GH, Yang QS, He XQ, Liew KM. A three-dimensional constitutive equation and finite element method implementation for shape memory polymers. *CMES—Comp Model Eng* 2013;90: 339–58.
- 168 Balogun O, Mo C. Shape memory polymers: three-dimensional isotropic modeling. *Smart Mater Struct* 2014;23:045008/1–45008.

- 169 Ghosh P, Srinivasa AR. Development of a finite strain two-network model for shape memory polymers using QR decomposition. *Int J Eng Sci* 2014;81:177–91
- 170 Li Y, Liu Z, A novel constitutive model of shape memory polymers combining phase transition and viscoelasticity, *Polymer* 143, 2018, 298–308.
- 171 R. Huang, S. Zheng, Z. Liu, T.Y. Ng, Recent advances of the constitutive models of smart materials - hydrogels and shape memory polymers, *Int. J. Appl. Mech.* 12 (2020), 2050014.
- 172 Li, Y. X., Guo, S. S., He, Y. H. and Liu, Z. S. [2015] “A simplified constitutive model for predicting shape memory polymers deformation behavior,” *International Journal of Computational Materials Science and Engineering* 4(1), 1550001
- 173 Pan, Z. Z. and Liu, Z. S. [2018] “A novel fractional viscoelastic constitutive model for shape memory polymers,” *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics* 56(16), 1125–1134
- 174 Liu, Y. P., Gall, K., Dunn, M. L., Greenberg, A. R. and Diani, J. [2006] “Thermomechanics of shape memory polymers: Uniaxial experiments and constitutive modeling,” *International Journal of Plasticity* 22(2), 279–313
- 175 Li, Y. X., He, Y. H. and Liu, Z. S. [2017] “A viscoelastic constitutive model for shape memory polymers based on multiplicative decompositions of the deformation gradient,” *International Journal of Plasticity* 91, 300–317
- 176 Arruda EM, Boyce MC. *J Mech Phys Solids* 1993;41:389-412.
- 177 Buckley CP, Jones DC. *Polymer* 1996;37:2403-14.
- 178 Haward RN, Thackray G. *Proc R Soc A* 1968;302:453-72.
- 179 Sweeney J, Shirataki H, Unwin AP, Ward IM. *J Appl Polym Sci* 1999;74:3331-41
- 180 Mattice WL, Suter UW. *Conformational theory of large molecules and rotational isomeric state model in macromolecular systems*. New York: John Wiley & Sons; 1994
- 181 Pellicer J, Manzanares JA, Zúñiga J, Utrillas P, Fernández J. *J Chem Educ* 2001;78(2):263
- 182 Halsey G, White HJ, Eyring H. *Text Res J* 1945;15(9):295-311
- 183 ГОСТ Р 55135-2012 «Пластмассы. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). Часть 2. Определение температуры стеклования»
- 184 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
- 185 Peponi, L.; Sessini, V.; Arrieta, M. *Thermally-activated shape memory effect on biodegradable nanocomposites based on PLA/PCL blend reinforced with hydroxyapatite*. *Polym. Degrad. Stab.* 2018, 151, 36–51.

- 186 Huang, M.H.; Li, S.; Vert, M. Synthesis and degradation of PLA–PCL–PLA triblock copolymer prepared by successive polymerization of ϵ -caprolactone and dl-lactide. *Polymer* 2004, 45, 8675–8681.
- 187 Molavi, F.K.; Ghasemi, I.; Messori, M.; Esfandeh, M. Nanocomposites based on poly(L-lactide)/poly(ϵ -caprolactone) blends with triple-shape memory behavior: Effect of the incorporation of graphene nanoplatelets (GNPs). *Compos. Sci. Technol.* 2017, 151, 219–227.
- 188 Navarro-Baena, I.; Sessini, V.; Dominici, F.; Torre, L.; Kenny, J.M.; Peponi, L. Design of biodegradable blends based on PLA and PCL: From morphological, thermal and mechanical studies to shape memory behavior. *Polym. Degrad. Stab.* 2016, 132, 97–108
- 189 Haq, R. H. A., Rahman, M. N. A., Ariffin, A. M. T., Hassan, M. F., Yunus, M. Z., & Adzila, S. (2017, August). Characterization and Mechanical Analysis of PCL/PLA composites for FDM feedstock filament. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 226, No. 1, p. 012038). IOP Publishing.
- 190 Elzein, T., Nasser-Eddine, M., Delaite, C., Bistac, S., & Dumas, P. (2004). FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. *Journal of colloid and interface science*, 273(2), 381-387
- 191 Moraczewski, K., Rytlewski, P., Malinowski, R., & Żenkiewicz, M. (2015). Comparison of some effects of modification of a polylactide surface layer by chemical, plasma, and laser methods. *Applied Surface Science*, 346, 11-17.
- 192 Pandele, A. M., Constantinescu, A., Radu, I. C., Miculescu, F., Ioan Voicu, S., & Ciocan, L. T. (2020). Synthesis and characterization of pla-micro-structured hydroxyapatite composite films. *Materials*, 13(2), 274
- 193 Chee, W. K., Ibrahim, N. A., Zainuddin, N., Abd Rahman, M. F., & Chieng, B. W. (2013). Impact toughness and ductility enhancement of biodegradable poly (lactic acid)/poly (ϵ -caprolactone) blends via addition of glycidyl methacrylate. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2013.
- 194 Åkerlund, E. (2019). Development of polymer based composite filaments for 3D printing
- 195 Сенатов Ф.С., Баранов А.А., Максимкин А.В., Копылов А.Н., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Перспективный нанокompозитный материал на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена для замещения дефектов хрящевой ткани. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. Т. 11. № 2. С. 47а
- 196 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
- 197 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
- 198 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.
- 199 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
- 200 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
- 201 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
- 202 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
- 203 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
- 204 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.
- 205 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

- 206 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
- 207 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
- 208 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
- 209 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
- 210 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
- 211 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
- 212 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,
- 213 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
- 214 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
- 215 Alexei I. Salimon, Eugene S. Statnik, Michael Yu. Zadorozhnyy, Fedor S. Senatov, Dmitry D. Zhrebtsov, Alexander A. Safonov, Alexander M. Korsunsky. Porous Open-Cell

- UHMWPE: Experimental Study of Structure and Mechanical Properties / *Materials* 2019, 12, 2195
- 216 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
- 217 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
- 218 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
- 219 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
- 220 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
- 221 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>
- 222 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
- 223 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
- 224 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
- 225 Ostrovskiy, S.D., Krotenko, I.A., Stepashkin, A.A., Zadorozhnyy M.Yu, Kiselev D. A., Plina 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
- 226 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
- 227 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
- 228 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
- 229 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
- 230 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
- 231 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 нанокomпозиционный материал триботехнического назначения с ориентированной структурой (Приоритет от 17.11.2015), РФ
- 232 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

- 233 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 нанокomпозиционного материала (Приоритет от 13.12.2016), РФ
- 234 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
- 235 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
- 236 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
- 237 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 нанокomпозиционного материала. (Приоритет от 13.12.2016 г.)
- 238 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
- 239 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.)
- 240 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.)

- 241 Патент РФ на изобретение №2708528 от 09.12.2019: Максимкин А.В., Сенатов Ф.С., Калошкин С.Д., Чуков Д.И., Салимон А.И., Нязя К.В. Гибридная металлополимерная конструкция медицинского назначения, РФ (Приоритет от 17.12.2018 г.)
- 242 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)
- 243 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
- 244 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
- 245 Патент Евразийский №036376 от 02.11.2020: Сенатов Ф.С., Нязя К.В., Чердынцев В.В., Калошкин С.Д., Эстрин Ю.З. «Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий»
- 246 A. Fukuda, M. Takemoto, T. Saito, S. Fujibayashi, M. Neo, D.K. Pattanayak, T. Matsushita, K. Sasaki, N. Nishida, T. Kokubo, T. Nakamura, Osteoinduction of porous Ti implants with a channel structure fabricated by selective laser melting, *Acta Biomater.* (2011). <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.01.037>.
- 247 V. Karageorgiou, D. Kaplan, Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis, *Biomaterials.* (2005). <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.02.002>.
- 248 J. Zhang, L. Wu, D. Jing, J. Ding, A comparative study of porous scaffolds with cubic and spherical macropores, *Polymer* (Guildf). (2005). <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.02.120>
- 249 Guarino, V., Ambrosio, L., 2008. The synergic effect of polylactide fiber and calcium phosphate particle reinforcement in poly e-caprolactone-based composite scaffolds. *Acta Biomater.* 4, 1778–1787.
- 250 J.O. Akindoyo, M.D.H. Beg, S. Ghazali, H.P. Heim, M. Feldmann, Effects of surface modification on dispersion, mechanical, thermal and dynamic mechanical properties of injection molded PLA-hydroxyapatite composites, *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.* (2017)
- 251 Штремель, М. А. Разрушение. В 2 кн. Кн. 1. Разрушение материала : монография / М. А. Штремель. - Москва : Изд. Дом МИСиС, 2014. - 670 с

- 252 Rie KT. *Low Cycle Fatigue and Elasto-Plastic Behaviour of Materials*. Netherlands: Springer, 1987.
- 253 Schijve J. *Fatigue of Structures and Materials*. Netherlands: Springer, 2009.
- 254 Волова Т.Г. Современные биоматериалы: мировые тренды, место и роль микробных полигидроксиалканоатов // Журнал СФУ. Биология. 2014. №2.
- 255 «Методическими указаниями по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения», МЗ РФ №МУ-287-113 от 30.12.1998 03), РТМ 42-2-4-80;
- 256 СП 1.2.731-99г. «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности и гельминтами»
- 257 Методические рекомендации МР 2.2.9.2242-07 «Гигиенические и эпидемиологические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих работы, связанные с риском возникновения инфекционных заболеваний. Методические рекомендации»
- 258 СанПиН N2.1.7.2790-10 от 12 декабря 2010 года "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами"
- 259 СанПиН 2.1.7.728-99 Правила сбора, хранения и удаления отходов лечебно-профилактических учреждений
- 260 ASTM F2003-02 (2015)
- 261 Kuptsov, A.N., Zhizhin, G.N., 1998. Handbook of fourier transform Raman and infrared spectra of polymers. Elsevier, Amsterdam9780080531946
- 262 Meyer AE, Beyer RE, Naatiella JR, Meenaghan MA (1988) J Oral Implantol 14:363
- 263 Lüthen F, Lange R, Becker P, Rychly J, Beck U, Nebe B (2005) Biomaterials 26:2423
- 264 Boyan BD, Dean DD, Lohmann CH, Cochran DL, Sylvia VL, Schwartz Z (2001) The titanium bone-cell interface in vitro: the role of the surface in promoting osseointegration. Titanium in Medicine, 561–585
- 265 Boyan BD, Schwartz Z (1999) Modulation of osteogenesis via implant surface design. In: Davies JE (ed) Bone engineering. Em squared, Toronto, p 232
- 266 Lanza R.P., Langer R. and Vacanti J. Principles of Tissue Engineering, 2nd edition, San Diego, California, Academic Press, 2000.
- 267 Amstein C. and Hartman P. 'Adaptation of plastic surfaces for tissue culture by glow discharge', J Clin Microbiol, 1975 2 46-55.
- 268 Brodtkin K.R., Garcia A.J. and Levenston M.E. 'Chondrocyte phenotypes on different extra cellular matrix monolayers', Biomaterials, 2004 25 5929-5938.

- 269 Coombes A.G.A., Rizzi S.C., Williamson M., Barralet J.E., Downes S. and Wallace W.A. 'Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery', *Biomaterials*, 2004 25 315-325.
- 270 Vogler EA (1993) Interfacial chemistry in biomaterials science. In: Berg JC (ed) *Wettability, surfactant science series*. Dekker, New York, chap 4, p 183
- 271 Lampin M, WarocquierClerout R, Legris C, Degrange M, SigotLuizard MF (1997) *J Biomed Mater Res* 36:99
- 272 J. Ganeles, A. Zöllner, J. Jackowski, C. Ten Bruggenkate, J. Beagle, F. Guerra, Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface (SLActive) in the posterior mandible and maxilla: 1-Year results from a prospective multicenter study, *Clin. Oral Implants Res.* (2008)
- 273 V. V. Divya Rani, L. Vinoth-Kumar, V.C. Anitha, K. Manzoor, M. Deepthy, V.N. Shantikumar, Osteointegration of titanium implant is sensitive to specific nanostructure morphology, *Acta Biomater.* (2012).
- 274 L. Zhao, L. Hu, K. Huo, Y. Zhang, Z. Wu, P.K. Chu, Mechanism of cell repulsion on quasi-aligned nanowire arrays on Ti alloy, *Biomaterials.* (2010)
- 275 Wei X, Yang X, Han Z, Qu F, Shao L, Shi Y. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34:747–54.
- 276 Design of Wear-Resistant UHMWPE-Based Composites Loaded with Wollastonite Microfibers Treated with Various Silane Coupling Agents / S. V. Panin, Huang Qitao, V. O. Aleksenko [et al.] // *Applied Sciences* . — 2020 . — Vol. 10, iss. 13 . — [4511, 30 p.]
- 277 Panin, Sergey V. et al. "Increasing Wear Resistance of UHMWPE by Loading Enforcing Carbon Fibers: Effect of Irreversible and Elastic Deformation, Friction Heating, and Filler Size." *Materials* 13 (2020)
- 278 J.D. Kretlow, P.P. Spicer, J.A. Jansen, C.A. Vacanti, F.K. Kasper, A.G. Mikos, Uncultured marrow mononuclear cells delivered within fibrin glue hydrogels to porous scaffolds enhance bone regeneration within critical-sized rat cranial defects, *Tissue engineering: Part A* 16(12) (2010) 3555–3568.
- 279 J. Brandt, C. Bierögel, K. Holweg, W. Hein, W. Grellmann, Extended push-out test to characterize the failure of bone-implant interface, *Biomed. Tech. (Berl)*. 50(6) (2005) 201–206.
- 280 Perényi J, Bene L, Radnai M, Fazekas A. Model investigation of push-out test used for quantitative evaluation of dental implant osseointegration / *Fogorv Sz.* 2002 Jun;95(3):105-11.

- 281 P.P. Spicer, J.D. Kretlow, S. Young, J.A. Jansen, F.K. Kasper, A.G. Mikos, Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect, *Nat. Protoc.* 7(10) (2012) 1918–1929.
- 282 G. Giavaresi, M. Fini, A. Cigada, R. Chiesa, G. Rondelli, L. Rimondini, P. Torricelli, N.N. Aldini, R. Giardino, Mechanical and histomorphometric evaluations of titanium implants with different surface treatments inserted in sheep cortical bone, *Biomaterials* 24(9) (2003) 1583–1594.
- 283 M. Fini, A. Cigada, G. Rondelli, R. Chiesa, R. Giardino, G. Giavaresi, N.N. Aldini, P. Torricelli, B. Vicentini, In vitro and in vivo behaviour of Ca-and P-enriched anodized titanium, *Biomaterials* 20(17) (1999) 1587–1594.
- 284 P. Pebé, R. Barbot, J. Trinidad, A. Pesquera, J. Lucente, R. Nishimura, H. Nasr, Countertorque testing and histomorphometric analysis of various implant surfaces in canines: a pilot study, *Implant dentistry* 6(4) (1997) 259–265.
- 285 G. Giavaresi, M. Fini, R. Chiesa, L. Rimondini, G. Rondelli, V. Borsari, L. Martini, N.N. Aldini, G.A. Guzzardella, R. Giardino Osseointegration of sandblasted or anodised hydrothermally-treated titanium implants: mechanical, histomorphometric and bone hardness measurements. *Int J Artif Organs.* 25(8) (2002) 806–813.
- 286 L. Hong, H. Xu, K. De Groot, Tensile strength of the interface between hydroxyapatite and bone, *Journal of biomedical materials research*, 26.1 (1992) 7–18.
- 287 S. Overgaard, M. Lind, H. Glerup, C. Bünger, K. Søballe, Porous-coated versus grit-blasted surface texture of hydroxyapatite-coated implants during controlled micromotion: mechanical and histomorphometric results, *The Journal of arthroplasty* 13(4) (1998) 449–458.

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 нанокompозитный 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. Нязя 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-

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](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

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](https://doi.org/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 07.12.2017: 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 нанокomпозиционный 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 (приоритет 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 нанокomпозиционного 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 наноконпозиционного 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»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2637841

Биоактивная полимерная нить для осуществления послойной 3D-печати

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Сенатов Фёдор Святославович (RU), Няза Кирил Вячеславович (RU), Максимкин Алексей Валентинович (RU), Чердынцев Виктор Викторович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Эстрин Юрий Захарович (AU)*

Заявка № 2015149042

Приоритет изобретения 17 ноября 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 07 декабря 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 17 ноября 2035 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2603477

СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ (ВАРИАНТЫ)

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015156787

Приоритет изобретения 29 декабря 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 02 ноября 2016 г.

Срок действия патента истекает 29 декабря 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Изrael



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2600652

СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ БИОАКТИВНОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА НА ПОЛИМЕРНЫЕ ПОРИСТЫЕ КОНСТРУКЦИИ

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015149043

Приоритет изобретения 17 ноября 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 03 октября 2016 г.

Срок действия патента истекает 17 ноября 2035 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2625454

Полимерный нанокompозиционный материал триботехнического назначения с ориентированной структурой

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Национальный исследовательский технологический
университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов
Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич
(RU), Чердынцев Виктор Викторович (RU), Чуков Дилюс
Ирекович (RU)*

Заявка № 2015149047

Приоритет изобретения 17 ноября 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 июля 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 17 ноября 2035 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Изrael



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2631890

Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Сенатов Фёдор Святославович (RU), Няза Кирилл Вячеславович (RU), Медведев Виктор Вячеславович (RU), Чердынцеv Виктор Викторович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Эстрин Юрий Захарович (AU)*

Заявка № 2016149740

Приоритет изобретения 19 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 сентября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 декабря 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2631889

Вкладыш ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, выполненный из полимерного наноконпозиционного материала

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Национальный исследовательский технологический
университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов
Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич
(RU), Чердынцев Виктор Викторович (RU), Чуков Дилюс
Ирекович (RU), Мостовая Ксения Сергеевна (RU)*

Заявка № 2016148881

Приоритет изобретения 13 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 сентября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2036 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2665175

Биоактивный полимерный пористый каркас

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Сенатов Фёдор Святославович (RU), Няза Кирилл Вячеславович (RU), Максимкин Алексей Валентинович (RU), Анисимова Наталья Юрьевна (RU), Киселевский Михаил Валентинович (RU), Чердынцев Виктор Викторович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Эстрин Юрий Захарович (AU), Медведев Виктор Вячеславович (RU)*

Заявка № 2016123094

Приоритет изобретения 10 июня 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 августа 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 июня 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2632785

Гибридная пористая конструкция для замещения костно-хрящевых дефектов

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Сенатов Фёдор Святославович (RU), Максимкин Алексей Валентинович (RU), Анисимова Наталья Юрьевна (RU), Киселевский Михаил Валентинович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Чердынцев Виктор Викторович (RU)*

Заявка № 2016125647

Приоритет изобретения 28 июня 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 октября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 28 июня 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2634860

Биоинженерная конструкция с антибактериальным покрытием для замещения костно-хрящевых дефектов

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016149738

Приоритет изобретения 19 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 07 ноября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 декабря 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2646205

**Металлополимерные подшипники скольжения,
выполненные из ориентированного полимерного
нанокомпозиционного материала**

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Национальный исследовательский технологический
университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов
Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич
(RU), Чуков Дилюс Ирекович (RU), Данилов Владимир
Дмитриевич (RU)*

Заявка № 2016148880

Приоритет изобретения 13 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 01 марта 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2651448

Компрессионная одежда, выполненная с использованием синтетических искусственных мышц

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017122065

Приоритет изобретения 23 июня 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 19 апреля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 23 июня 2037 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Излиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2664962

Способ получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров и устройство для его осуществления (варианты)

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Салимон Алексей Игоревич (RU), Сенатов Фёдор Святославович (RU), Максимкин Алексей Валентинович (RU), Чуков Дилюс Ирекович (RU), Степашкин Андрей Александрович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU)*

Заявка № 2017144568

Приоритет изобретения 19 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

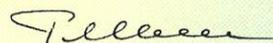
Российской Федерации 23 августа 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 декабря 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2677143

Способ получения трехмерных изделий сложной формы из высоковязких полимеров

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018113315

Приоритет изобретения 12 апреля 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 12 апреля 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2708528

Гибридная металлополимерная конструкция медицинского назначения

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Чуков Дилюс Ирекович (RU), Салимон Алексей Игоревич (RU), Няза Кирилл Вячеславович (RU)*

Заявка № 2018144661

Приоритет изобретения 17 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 декабря 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 17 декабря 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2708589

Способ получения трехмерных изделий сложной формы со структурой нативной трабекулярной кости на основе высоковязкого полимера

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Булыгина Инна Николаевна (RU), Сенатов Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Максимкин Алексей Валентинович (RU), Анисимова Наталья Юрьевна (RU), Киселевский Михаил Валентинович (RU)*

Заявка № 2019131540

Приоритет изобретения 07 октября 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 декабря 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 07 октября 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2725063

**Полимерный вкладыш ацетабулярного компонента
эндопротеза с биоактивным пористым слоем для
остеосинтеза**

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Национальный исследовательский технологический
университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов
Фёдор Святославович (RU), Колошкин Сергей Дмитриевич
(RU), Чуков Дилюс Ирекович (RU)*

Заявка № 2019143652

Приоритет изобретения 25 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

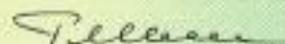
Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 29 июня 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 25 декабря 2039 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Низиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2743108

Гибридная пластина для краниопластики

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС" (RU)*

Авторы: *Максимкин Алексей Валентинович (RU), Сенатов Фёдор Святославович (RU), Калошкин Сергей Дмитриевич (RU), Чуков Дилюс Ирекович (RU), Анисимова Наталья Юрьевна (RU), Киселевский Михаил Валентинович (RU)*

Заявка № 2019143651

Приоритет изобретения 25 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 февраля 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 25 декабря 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 036376

Название изобретения:

«ПОЛИМЕРНЫЙ КОМПОЗИТ С ЭФФЕКТОМ ПАМЯТИ
ФОРМЫ ДЛЯ 3D-ПЕЧАТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ»

Патентовладелец (лицы):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ "МИСиС" (RU)

Изобретатель (и):

Сенатов Федор Святославович, Нязя Кирилл Вячеславович,
Черлышев Виктор Викторович, Калошкин Сергей Дмитриевич (RU),
Эстрин Юрий Захарович (AU)

Заявка №: 201900311
Дата подачи заявки: 11 декабря 2017 г.
Дата выдачи патента: 02 ноября 2020 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан
на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене
Евразийского патентного ведомства «Изобретения
(евразийские заявки и патенты)» № 11 / 2020 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент
действует на территории государств - участников
Евразийской патентной конвенции - Азербайджанской
Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения,
Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики
Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ТЛЕВЛЕСОВА Сауле Январбековна
Президент Евразийского патентного ведомства



Общество с ограниченной ответственностью
«Ветеринарный онкологический научный центр»

(ООО «ВОНЦ»)

115522 Москва Каширское шоссе, 24 строение 10

ИНН 9724012487 КПП 772401001

тел: +7 495 989 11 41

bio@biocontrol.ru

АКТ

об использовании результатов докторской диссертации Сенатова Фёдора Святославовича «Микроструктура и физико-механические свойства полимерных композиционных материалов с эффектом памяти формы T_m - и T_g - типа и биомиметических структур на их основе»

Настоящий акт подтверждает использование результатов докторской диссертации Сенатова Фёдора Святославовича «Микроструктура и физико-механические свойства полимерных композиционных материалов с эффектом памяти формы T_m - и T_g - типа и биомиметических структур на их основе», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук.

По результатам работы были предложены и использованы гибридные биомиметические структуры в ходе операций в 7 клинических случаях замещения расширенных дефектов костной ткани и увеличения дыхательного просвета при коллапсе гортани у собак.

Главный врач, к.б.н.



Корнюшенков Е.А.