



Ольхов Анатолий Александрович

**ГЕТЕРОГЕННЫЕ МАТРИЧНО-ФИБРИЛЯРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ
ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТА: СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ**

1.4.7 – высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва 2023 г.

Работа выполнена в лаборатории диффузионных явлений в полимерных системах
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научный консультант:

Иорданский Алексей Леонидович
доктор химических наук, главный научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Далинкевич Андрей Александрович
доктор химических наук, Акционерное общество
«Центральный научно-исследовательский институт специального
машиностроения», главный научный сотрудник

Кирш Ирина Анатольевна
доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), кафедра
промышленного дизайна, технологии упаковки и экспертизы,
заведующий кафедрой

Марков Анатолий Викторович
доктор технических наук, профессор Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ-МИРЭА),
институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, кафедра
химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов,
профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина
(Технологии. Дизайн. Искусство)»

Защита диссертации состоится «__» октября 2023 г. в «_____» часов на заседании
диссертационного совета 24.1.243.01 на базе Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н.
Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) по адресу: 119991, г. Москва, ул.
Косыгина, д. 4.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФИЦ ХФ
РАН: <http://www.chph.ras.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 119991, г. Москва,
ул. Косыгина, д. 4, ФИЦ ХФ РАН, диссертационный совет 24.1.243.01 и по e-mail:
tladygina@gmail.com. В отзыве указываются (полностью) фамилия, имя, отчество, почтовый
адрес, телефон и адрес электронной почты (при наличии), наименование организации и
должность лица с указанием структурного подразделения, представившего отзыв (п. 28
Положения о присуждении учёных степеней).

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.243.01, кандидат химических наук

Татьяна Александровна Ладыгина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Современный прогноз экспертов свидетельствует об уменьшении запасов нефти и газа – основных сырьевых источников для производства конструкционных и функциональных пластиков. Альтернативным источником сырья для синтеза полимеров являются соединения природного происхождения, которые производятся растениями и микроорганизмами. Эти материалы могут заменить практически все виды традиционных термопластов и реактопластов. Вследствие своих уникальных свойств биополимеры могут образовывать композиции с искусственными полимерами, придавая им дополнительные полезные для эксплуатации свойства. Поэтому разработка новых биополимерных многокомпонентных и высокопористых композиционных материалов для упаковочной промышленности, сельского хозяйства (создание экологически безопасной саморазрушающейся упаковки, пленок и нетканых волокнистых материалов различного назначения) и особенно для медицины (биосовместимые, тромборезистентные и биорезорбируемые материалы, полностью резорбируемые в живом организме; матричные и наноразмерные платформы для контролируемой доставки лекарств, эффективные биосорбенты и пр.) представляет чрезвычайно важную научно-техническую задачу современной полимерной науки.

В настоящее время широкое распространение получили биополимеры класса полигидроксиалканоатов (ПГА). Наиболее востребованном в медицине, экологии, гигиене и в упаковочной индустрии стал основной представитель ПГА - поли-3-гидроксibuтират (ПГБ), сложный природный полиэфир. ПГБ обладает уникальным сочетанием физических и физико-химических свойств, позволяющих эффективно применять его во многих отраслях народного хозяйства. Его главными положительными характеристиками являются технологичность, термопластичность, высокие механические показатели, пьезоэлектрические свойства, умеренная гидрофобность, высокие биосовместимость, тромборезистентность и экологичность, биорезорбируемость и полная контролируемая биodeградация в условиях окружающей среды до нетоксичных конечных продуктов - углекислого газа и воды. Однако гомополимерные системы, получаемые в виде пленок, пластин, микрофибриллярных изделий и т.п., на основе ПГБ имеют определенные недостатки, существенно ограничивающие область применения этого биополимера, среди которых следует отметить: низкие показатели ударной прочности, относительного удлинения и диффузионно-транспортные свойства, являющиеся следствием высокой кристалличности (65-85%) и жесткости полимерной цепи в аморфных областях. Одним из экономически и технологически целесообразных направлений улучшения его характеристик является модификация ПГБ путем создания смесей и композитов с полимерами другого типа, имеющих свое происхождение в результате химического или биохимического синтеза,

например гетерогенные композиции пленочного или волокнистого типа. Поэтому разработка многокомпонентных гетерогенных пленочных и волокнистых систем на основе ПГБ является актуальным направлением современного материаловедения.

Степень разработанности темы исследования. В мировой практике, благодаря приемлемым механическим характеристикам, высокой биосовместимости и биодegradации, ПГБ и другие полиоксиалканоаты продолжительное время использовались преимущественно в медицинских целях для производства мембранных материалов и широкого ассортимента хирургических конструкций, таких как биорезорбируемые винты, пластины, штифты, скобы, патчи, пародонтологические мембраны, шовные нити, хирургические сетчатые эндопротезы, протезы сосудов, кардиоваскулярные стенты-эндопротезы, каркасные проводники для регенерации нервов, искусственные клапаны сердца и др. Их функциональное действие было рассмотрено и объяснено в работах таких исследователей, как: Бонарцев А.П., Воинова В.В., Волков А.В., Мураев А.А., Бойко Е.М., Венедиктов А.А., Диденко Н.Н., Долгалев А.А. и др.

Широкий диапазон эксплуатации биомедицинских материалов основан на тщательном анализе физико-механических, диффузионно-транспортных, термических, технологических, и биодegradационных явлений, проведенном лидерами в области биоразлагаемых полимеров и их композитов, такими как: Берлин А.А., Волова Т.Г., Бонарцева Г.А., Шайтан К.В., Шишацкая Е.И., Кирпичников М.П., Ong, S.Y.; Chee, J.Y.; Sudesh, K. Zhila, N.O. и рядом других. Технологии физической модификации ПГБ и его структурная эволюция под действием внешних агрессивных факторов наиболее углубленно проанализированы в работах Чвалуна С.Н., Иорданского А.Л., Прута Э.В, Роговиной С.З., Чалых А.Е. и др. Разработка композитов с целью улучшения параметров ПГБ считается наиболее эффективным с учетом технико-экономических показателей. Создание смесей и композитов, включающих в себя субмикронные или наноразмерные частицы, а также высокопористых материалы нетканого типа на основе ультратонких и наноразмерных фибрилл открывает дополнительные перспективы использования материалов на основе ПГБ в медицине, гигиене, пищевой упаковке, сельском хозяйстве и экологии.

К настоящему времени опубликовано большое количество работ по смесям и композитам на основе ПГБ. В большинстве исследований рассматриваются некоторые структурные особенности и функциональные свойства материалов на основе бинарных и тройных смесей. Как правило, в смесях ПГБ используют полимеры различной гидрофильности (полярности). В этих публикациях авторами не дана глубоко проработанная научная оценка влияния межмолекулярных взаимодействий на формирование иерархической структуры материала. При рассмотрении нетканых волокнистых материалов на основе ПГБ авторами многочисленных статей также не рассматривается многоуровневая структурная

организация материала на уровне моноволокна и нетканого материала в целом. А именно такое цельное представление материала, как иерархически организованной полимерной системы дает наиболее глубокое понимание механизма структурообразования и кинетики диффузионно-транспортных и деградационных процессов. Благодаря своей многоуровневой иерархической организации структуры данные материалы обладают оптимальным сочетанием свойств и возможностью контроля физико-химических и технологических характеристик, например при варьировании соотношения компонентов. Применяя полимеры с различной степенью гидрофильности (полярности), можно регулировать уровень межфазного взаимодействия и влиять на фазовую структуру в смесях и композитах. Направленное изменение морфологии полимерных композитов открывает широкие возможности для программирования функциональных свойств конечного материала, контроля кинетики диффузионно-транспортных и биодеградабельных процессов, а также позволяет регулировать его жизненный эксплуатационный цикл и пути последующей утилизации в естественных или искусственных условиях без нарушения состояния окружающей среды.

Цель и задачи исследования. Целью исследования является разработка новых биоразлагаемых композиционных систем в пленочной и фибриллярной формах на основе ПГБ как одного из перспективных материалов природного происхождения. На базе полученных систем в виде микроскопических объектов (пленок) и наноструктурированных композиционных волокон предложить основные принципы их функционирования в исходном и модифицированном состоянии при различных условиях эксплуатации

Для достижения поставленной цели следует решить следующие задачи:

1. С целью рассмотрения роли полярности (гидрофильности) макромолекул в бинарной смеси получить пленочные гидрофобные материалы, сформированные на основе макромолекул близкой полярности ПЭНП и ПГБ. Определить фазовые переходы в системе, ее степень гетерогенности как факторы определяющие физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства нового пленочного композита;

2. Для анализа поведения макромолекул в смесях, имеющих различную степень гидрофильности исследовать структуру пленочных материалы на основе СПУ и ПГБ разного состава. Выявить влияние гетерогенной структуры и морфологии на физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства, их прямую связь с фазовыми переходами в смеси;

3. Расширить представления о роли различия в гидрофильности составляющих компонентов в композите С этой целью изучить влияния полярности на морфологию и функциональное поведение в системе полиамида (ПА-66) – ПГБ.. Показать особенности

механического, диффузионного и физико-химического поведения системы в условиях обращения фаз;

4. Завершить рассмотрение полимерных смесей, где полимерные компоненты максимально различаются по степени гидрофильности. На примере ПВС-ВА и ПГБ, провести анализ структурного состояния данной бинарной смеси. Исследовать структуру, физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства материалов на основе данной смеси ;

5. Инновационным методом электроформования получить нетканые волокнистые матрицы на основе ПГБ. Исследовать влияние характеристик формовочного раствора на морфологию материала, разработать оптимальную технологию получения ультратонких волокон.

6. Расширить представления о новейшем классе разлагаемых бионаноконкомпозитов. Для этого на основе ультратонких волокон ПГБ получить нетканые волокнистые матрицы (маты), модифицированные наночастицами Si и TiO₂. Изучить структуру произведенных материалов и их биосовместимость.

7. С целью практической реализации модельных представлений о бионаноконкомпозитах ПГБ совместно с Центром травматологии и ортопедии Дорожной клинической больницы им. Н.А Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД» изготовить искусственный имплантат ахиллова сухожилия на основе нетканого волокнистого матрикса ПГБ и изучить его функциональное поведение *in vivo* на лабораторных животных, получить соответствующих патент изобретения;

8. Для внедрения инновационных терапевтических платформ на основе ПГБ получить нетканые волокнистые матрицы содержащие лекарственное соединение - дипиридамол (ДПД). Изучить структуру материалов, механизм и диффузионную кинетику контролируемого высвобождения ДПД;

9. Расширить область использования ультратонких волокон ПГБ путем их наполнения антибактериальными веществами (метало комплексами тетрафенилпорфирина). Изучить влияние их модификации на физико-химические характеристики и биоцидные свойства. ПВС-ВА и ПГБ.

Научная новизна работы.

- Для биodeградируемых композиционных систем, полученных в виде пленочных материалов и ультратонких волокон ПГБ, установлены корреляционные зависимости между их функциональным поведением и первичной химической структурой (степенью гидрофильности), уровнем межмолекулярного взаимодействия, особенностью гетерофазного строения, а также кристаллической организацией.

- Показано влияние межфазной границы и ориентации элементов надмолекулярной структуры на процессы сорбции и диффузионного транспорта в гетерофазных матрицах на основе ПГБ и в смесях с полимерами различной степени гидрофильности, а также продемонстрирована роль релаксационных процессов на кинетику паропроницаемости пленочных материалов.

- Впервые для разработанных смесевых композиций дан количественный анализ диффузии и сорбции воды в матрицах на основе комбинации ПГБ и умеренно гидрофильных полимеров (СПУ, ПА) в зависимости от соотношения полимерных компонентов.

- Установлены особенности структурного формирования композитов при комбинации в смеси полимеров резко различающихся по степени гидрофильности, например, молекулы ПГБ при взаимодействии с молекулами гидрофильных полимеров формируют сетку водородных связей, приводящую к усилению межсегментального взаимодействия и уплотнению аморфной фазы, вызывая тем самым, снижение сорбционной емкости и падению диффузионных характеристик.

- В рамках развития нанотехнологии электроформования волокон ПГБ, впервые научно обоснована и экспериментально подтверждена роль параметров формовочного раствора на морфологию, геометрию (beds on string) и функциональное поведение ультратонких и нано-размерных волокон ПГБ. Совместно с ИФХЭ РАН и А.Е.Чалых разработаны математические модели диффузионно-транспортных процессов высвобождения модельного лекарственного вещества из ультратонких фибриллярных матриц ПГБ.

- Впервые разработаны и исследованы гибридные фибриллярные матрицы ПГБ с включением наночастиц оксида титана и кремния и установлены закономерности влияния наноразмерных частиц на структурно-динамические параметры волокон.

- Впервые методом электроформования получены композитные фибриллярные маты ПГБ с инкапсулированными в них металлокомплексами (Fe^{3+} , Sn^{4+}) тетрафенилпорфирина, обладающими антимикробными свойствами, что потенциально позволит использовать их в упаковочной промышленности и биомедицине.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы представляют оригинальное, комплексное и систематическое исследование структуры и функций полимерных смесей и композитов на основе поли-3-гидроксипропирата (ПГБ), образующих матрично-фибрилярные системы с высоким потенциалом инновационного применения. Изменение степени гидрофильности полимеров, образующих с ПГБ бинарные смеси, позволило разработать уникальные качественные пленочные и фибриллярные системы широкого спектра использования в биомедицине, упаковочной промышленности и для защиты окружающей среды. Используя структурно-динамический метод на базе ЭПР стабильных радикалов, проведены оригинальные исследования надмолекулярной структуры

фибрилярных матриц ПГБ при воздействии внешних агрессивных факторов: температуры, воды, УФ и озона. В результате было показано изменение плотности аморфной фазы от вида воздействия и времени экспозиции.

На основании комплексного исследования структурной организации и функциональных параметров в гетерогенных пленках и ультратонких волокнах на основе ПГБ были разработаны оригинальные материалы и изделия, имеющие высокую практическую перспективу:

- на основе умеренно гидрофобного ПГБ и гидрофобного полиэтилена были разработаны биodeградируемые материалы для применения в качестве экологически безопасных упаковочных и сельскохозяйственных пленок различного назначения, например, водоупорных экранов в подпахотный горизонт почвы, что позволяет оптимизировать контур распространения влаги в корнеобитаемом слое почвы и гарантировать обеспечение влагой как прорастающих семян, так и вегетирующих растений.

- разработаны и получены уникальные нетканые нановолокнистые материалы на основе ПГБ, которые могут применяться для фильтрации различных сред, выращивания живых клеток, создания пористых матриц для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов и др. В качестве структурных модификаторов были использованы нанокристаллический кремний и наноразмерный карбид кремния. Полученные биополимерные нетканые композиционные материалы обладают повышенной прочностью и стойкостью к УФ-излучению.

- на основе разработанного ультра- и нановолокнистого материала ПГБ был предложен способ повышения регенерационного потенциала имплантатов для восстановительной хирургии соединительной ткани, в частности для восстановления ахиллова сухожилия.

- используя свойство биосовместимости и биорезорбируемости нано- и ультратонких волокон ПГБ, был разработан способ повышения регенерационного потенциала имплантируемого материала для восстановительной хирургии.

- получен новый нетканый ультраволоконный материал с высоким антибактериальным эффектом на основе полигидроксibuтирата, полилактида или их смесей с комплексами марганца(III) с тетрафенилпорфирином.

- создан эффективный биodeградируемый сорбирующий материал для сбора нефти и нефтепродуктов на основе нетканых волоконистых матриц ПГБ, полилактида и их смесей.

Практическая значимость диссертации подтверждена 8 патентами Российской Федерации.

Методы исследования. Пленки на основе смесей полимеров и нетканые волоконистые материалы, полученные в работе, были исследованы с использованием современных физико-

химических методов: дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгенофазового анализа, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, электронного парамагнитного резонанса, сканирующей электронной микроскопии, оптической микроскопии. Были исследованы физико-механические, диффузионно-транспортные, медико-биологические свойства.

Положения, выносимые на защиту.

Структура гетерогенных пленочных материалов на основе ПГБ и синтетических полимеров различной гидрофильности (полярности). Формирование надмолекулярной структуры в смесях полимеров различной гидрофильности коррелирует со степенью межмолекулярного взаимодействия, что находит отклик на зависимостях физико-механических и сорбционно-диффузионных свойств.

Гетерогенные фибриллярные матрицы на основе ультратонких и нановолокон ПГБ. Влияние основных технологических характеристик полимерного раствора на электроформование и структуру волокон ПГБ. Способность полимеров образовывать волокна обусловлена молекулярными характеристиками полимера, наиболее значимыми из которых являются молекулярная масса и количество узлов зацеплений. Эффективность процесса электроформования находится в прямой зависимости от вязкости и электропроводности полимерного раствора.

Структура и диффузионный транспорт лекарственного вещества в гетерогенных фибриллярных матрицах на основе ПГБ.

Структура гетерогенных ультраволокнистых матриц с антибактериальным эффектом на основе ПГБ и металлокомплексов тетрафенилпорфирина.

Закономерности формирования структуры ультратонких волокон ПГБ для создания биорезорбируемых тканеинженерных конструкций. Влияние наночастиц на структурообразование полимерных волокон. Модель искусственного биорезорбируемого имплантата и его апробация *in vivo*.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов и достоверность выводов работы обеспечена использованием теоретически обоснованных и практически подтвержденных методов, а также статистической воспроизводимостью. Полученные результаты и сделанные выводы не противоречат основным научным концепциям, принятым в научном сообществе. Все полученные в работе экспериментальные результаты и их интерпретация опубликованы в рецензируемых отечественных и международных журналах, главах, книгах и патентах, представлены на научных конференциях и согласованы и приняты научным сообществом.

Личный вклад автора. Автор определил направление исследования, сформулировал основные задачи работы, провел анализ литературных источников, обобщил полученные

экспериментальные результаты. Представленные в работе экспериментальные результаты были получены автором лично и совместно с сотрудниками лаборатории диффузионных явлений в полимерных системах, а также коллегами из других научных организаций. Большинство экспериментальных результатов были получены лично автором.

Апробация результатов. По материалам настоящей работы были представлены доклады на следующих Российских и Международных научных конференциях: Ежегодная международная молодежная конференции ИБХФ РАН–ВУЗы «Биохимическая физика» (Москва, 2010-2020), Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, посвященной памяти профессора А.Н. Горячева, «Риски в современной травматологии и ортопедии» (Омск. 2013), Второй российско-германский медицинский форум «Пути интеграции в здравоохранении» (Москва. 2013), Ежегодная научная конференция Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция Динамика химических и биологических процессов (Москва, 2002-2015), X юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Москва, 2014), Second International Conference on Nanostructured Materials and Nanocomposites (ICNM 2014). Mahatma Gandhi University (Kottayam, India. 2014), Петряновские и Фуксовские чтения (Москва, 2015, 2017, 2019), Международная конференция «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций» (Томск, 2015-2020), Международный научно-практический форум «Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX) (Иваново, 2016-2020), International Conference: Times of Polymers (TOP-2016) (Italy: Naples. 2016), 4th International Conference on Competitive Materials and Technology Processes (Miskolc-Lillafüred, Hungary, 2016), 5-th International conference on polymer processing and characterization (Gdansk, Poland, 2017), Международная конференция с элементами научной школы для молодежи «Современные технологии и материалы новых поколений» – Национальный исследовательский Томский политехнический университет (Томск, 2017), Ежегодная научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (Москва, 2017 – 2023), XII Международная конференция «Биокатализ. Фундаментальные основы и применение» («БИОКАТАЛИЗ-2019») (Москва, 2019), International conference Fluoropolymers: research, production problems, new areas of application (Киров, 2020), Международная конференция «Материалы с многоуровневой иерархически организованной структурой и интеллектуальные производственные технологии» (Томск, 2021).

Публикации. Результаты работы в полной мере отражены в 53 публикациях: 42 статьях, опубликованных в российских и международных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, индексируемых в РИНЦ, Web of Science и Scopus, 3 монографиях

и сборниках, 8 патентах РФ на изобретение, 45 тезисах международных и российских конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, двух разделов, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 418 страницах, содержит 96 рисунков, 22 таблицы и 594 литературных источника.

Работа была выполнена при поддержке грантов № 14-03-01086-а «Структура и свойства биоразлагаемых волокнистых нанокomпозиционных систем для направленного транспорта лекарственных веществ», № 15-59-32401-РТ-оми «Новые multifункциональные наноструктурированные полимерные материалы» и № 18-29-05017 – мк «Новые биоразлагаемые нанофибриллярные композиты для селективной очистки сточных вод» Российского Фонда Фундаментальных Исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен литературный обзор, в котором даны общие сведения о синтезе, структуре, технологии и функционализации поли-3-гидроксibuтирата, смесевых и композиционных материалов на его основе. Рассмотрено применение ПГБ и материалов на его основе в медицине, сельском хозяйстве, упаковке, решении экологических проблем. Обсуждается проблема изменения структуры ПГБ материалов под воздействием факторов окружающей среды и живых системах. Показана перспективность материалов на основе ПГБ. На основе обзора литературы сделан вывод об актуальности настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе представлены характеристики исходных веществ, методики приготовления и определения свойств образцов материалов: поли-3-гидроксibuтират (ПГБ) фирмы "Biomer" (Германия) с $M_n = 2,5 \cdot 10^5$, $3,0 \cdot 10^5$, $4,6 \cdot 10^5$. Растворители химически чистые — диоксан, хлороформ, муравьиная кислота и дихлорэтан. Тетрабутиламмоний йодид (ТБАИ) $\{[CH_3(CH_2)_3]_4N\}$ и муравьиная кислота служили процессинговыми добавками в процессе электроформования для увеличения электропроводности формовочного раствора. Полиэтилен низкой плотности (ПЭНП) марки 15803-020 (в виде гранул) с $M_n = 2,0 \cdot 10^5$ (Россия); термопластичный полиуретан (ТПУ) марки Витур Т-1413-85 (Россия); сополимер полиамида 54С (Смола ПА54С) представляет собой сополимер гексаметиленадипината и ϵ -капролактама (1:1) с $M_n = (1,94 \pm 0,06) \cdot 10^4$ г/моль, содержание амидных групп 38%, содержание концевых групп NH_2 $(5,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$ и групп $COOH$ $(5,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$ г-экв/кг (Россия); сополимер винилового спирта с винилацетатом (ПВС-ВА) марки 8/27 (Россия) с содержанием ВА 27%, $M = 3,8 \times 10^4$.

Смеси на основе ПГБ и синтетических полимеров готовили с использованием обогреваемых смесительных валцов при 125-170 °С при скорости тихоходного валка 8

об/мин с фрикцией 1,4. Полученное полотно измельчали на ножевой дробилке до частиц с размером 2-3 мм. Из композиций формовали пленки толщиной 40-60 мкм методами прямого горячего прессования или экструзии (на экструзионном агрегате марки АРП-20 при температурах и временах экструзии, соответствующих условиям термостабильности ПГБ до 190 °С). Некоторые пленки из смесей полимеров (ПГБ-ПА) формовали методом полива полимерного раствора на стеклянную подложку. Электроформование (ЭФВ) нетканых волокнистых материалов на основе ПГБ осуществляли на опытной лабораторной установке при динамической вязкости раствора в хлороформе 9-11 Пз (0,9-1,1 Па*с), удельной объемной электропроводности $\sim 10^{-3}$ (Ом·м)⁻¹, объемном расходе формовочного раствора 10-12·10⁻⁵ г/сек, напряжении электрического поля 15-20 кВ, расстоянии между электродами 18 – 20 см, диаметре капилляра 0,1 мм. В качестве модельного лекарственного вещества было использовано антиагрегационное, антиадгезивное средство дипиридабол – (2,2',2'',2''')-[(4,8-ди-1-пиперидинилпиримидо [5,4-d] пиримидин- 2,6-диил) динитрило] тетракис [этанол]) («хч») с молекулярной массой 504,53 г/моль. Модифицирующими добавками служили: диоксид титана двух модификаций (η -TiO₂) со средним размером частиц 60 нм и удельной поверхностью 100 м²/г и (TiO₂-анатаз) со средним размером частиц 28 нм и удельной поверхностью 171 м²/г, которые были получены на кафедре физики и химии твердого тела МИТХТ, и нанокристаллический кремний состава nc-Si/защитная оболочка (SiO₂) со средним диаметром частиц 5-7 нм (диаметр ядра кремния 1.5-3.5 нм) и удельной поверхностью 260-300 м²/г, тетрафенилпорфирин (ТФП), комплекс хлорида железа с тетрафенилпорфирином (FeCl-ТФП) и комплекс бихлорида олова с тетрафенилпорфирином (SnCl₂-ТФП). Формовочные растворы ПГБ и ПГБ/ТФП, ПГБ/FeCl-ТФП, ПГБ/SnCl₂-ТФП в хлороформе готовили при температуре 60°С используя автоматическую магнитную мешалку. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7 мас. %, содержание ТФП, FeCl-ТФП, SnCl₂-ТФП – 1, 3 и 5 мас. % относительно массы ПГБ. Отжиг образцов проводили при температуре 140±1°С в термошкафу. После прогрева волокна резко охлаждали до комнатной температуры. Действие на образцы дистиллированной воды изучали при 70±1°С. Перед введением радикала образцы, подвергнутые воздействию воды, были высушены до постоянной массы. Озонолиз образцов проводили в газовой фазе. Концентрация озона составляла 4·10⁻⁵ моль/л.

Методы исследования: ЭПР спектры (X-диапазона) регистрировались на автоматизированном ЭПР спектрометре ЭПР-В (ИХФ РАН, Москва). В качестве зонда использовали стабильный нитроксильный радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО). Радикал вводили в волокна из газовой фазы при температуре 50 °С в течение часа. Концентрацию радикала в полимере определяли путем двойного интегрирования спектров

ЭПР; эталоном служил вакуумированный раствор ТЕМРО в CCl_4 с концентрацией радикала $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Исследование образцов методом ДСК было проведено на приборе DSC 204 F1 фирмы Netzsch в инертной среде аргона (Ar) со скоростью нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Геометрию волокнистых материалов исследовали методами световой (оптический микроскоп МБИ-6) и электронной микроскопии с помощью сканирующего электронного микроскопа “Hitachi TM-1000” (Япония) при ускоряющем напряжении 20 кV. На поверхность образца нетканого волокнистого материала напыляли слой золота толщиной 100-200 Å. Сорбцию паров воды волокнистыми материалами исследовали методом изотермической вакуумной гравиметрии на вакуумных весах Мак-Бена с кварцевой спиралью с чувствительностью 0.68 мг/мм при температуре 23°C . Оптическую регистрацию перемещения спирали с подвешенным образцом осуществляли с помощью катетометра КМ-6 (Россия). Кинетику высвобождения ДПД изучали на УФ-спектрофотометре фирмы “Beckman DU-65” (США).

Степень анизотропии волокон (ориентация) была определена методами двойного лучепреломления (фактор ориентации F) и ИК-спектроскопии с поляризацией луча (дихроизм R). Инфракрасные спектры получали на ИК-спектрофотометре с Фурье-преобразованием IFS-48 фирмы «Bruker» (США). Прочность волокнистых материалов из ПГБ изучена на разрывной машине РМ-3-1 по ТУ 25.061065-72 на образцах размером 4×1 см, Надмолекулярную структуру образцов изучали рентгенографическим методом, используя дифрактометры HZG-4 (Ni-фильтр) и ДРОН-3М (графитовый плоский монохроматор) на CuK_α -излучении (съемка на отражение; вращение образца, пошаговый режим: время набора импульсов 10 с, величина шага 0.02°). Для оценки биосовместимости полимерных матриц использовали метод культивирования клеток на поверхности матриц. Были использованы мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани человека («Биолот», Россия). Клетки культивировали в среде DMEM (Dubecco's Modified Eagle Medium, Invitrogen, США) с повышенным содержанием глюкозы (4.5 г/л), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Invitrogen, США). Выживаемость и пролиферацию клеток контролировали с помощью теста, основанного на реакции преобразования нерастворимой соли тетразолиума в растворимую окрашенную соль формазана, осуществляемой активными митохондриальными ферментами клеток (ХТТ Cell Proliferation Kit, Biological Industries, Израиль). Измерения проводили на планшетном спектрофотометре «Zenyth 3100 Microplate Multimode Detector» («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия) при длине волны 450 нм против 620 нм. Количество живых клеток определяли по стандартной калибровочной прямой для теста ХТТ.

Озонное окисление образцов проводили в атмосфере озонно-кислородной смеси с парциальной концентрацией озона 5×10^{-5} моль/л.

Исследование регенерационного потенциала разрабатываемых сухожильных имплантатов проводили на модели тотального дефекта ахиллова сухожилия у крыс породы Wistar, который создавали иссечением ахиллова сухожилия от икроножной мышцы и от пяточного бугра. Исследования регенерационного потенциала разрабатываемых сухожильных имплантатов проводили на модели ортотопической имплантации в область тотального 1,5-2-сантиметрового дефекта ахиллова сухожилия у крыс линии Wistar (самцы, 180 -200 г, условия содержания: ad libitum). В эксперименте дефект ахиллова сухожилия, создаваемый иссечением сухожилия от икроножной мышцы до пяточного бугра, восполняли имплантатом из нановолокон ПГБ, фиксированных на двух полиамидных нитях. Фиксация имплантата осуществлялась путем крепления мононитей к икроножной мышце и к пяточному бугру классическим хирургическим швом. В контрольной группе дефект ахиллова сухожилия замещали только двумя полиамидными мононитями без ПГБ-волокон. Эксплантацию материала выполняли на сроках 2, 6 и 13 нед имплантации. Для всех экспериментов количество повторов — не менее шести ($n > 6$). Анализ результатов осуществляли с помощью визуальной оценки использования прооперированных конечностей крысами на всех сроках наблюдения, и с помощью комплексного макро- и микроскопического анализа тотальных препаратов и криосрезов образцов флуоресцентной микроскопии и результатов измерения минерализованного кальция методом адсорбционной спектроскопии.

Для оценки бактерицидных свойств использовали микробиологический метод посева на поверхность. В качестве тест-культур были использованы *S.aureus* p 209 (Золотистый стафилококк), *S. typhimurium* (Сальмонелла тифимуриум), *E. coli* 1257(Эшерихия коли).

В третьей главе представлено обсуждение результатов экспериментальных исследований.

В Разделе I описана структурная организация и диффузия воды в гетерофазных бикомпонентных пленочных матрицах на основе полигидроксibuтирата и синтетических полимеров различной гидрофильности.

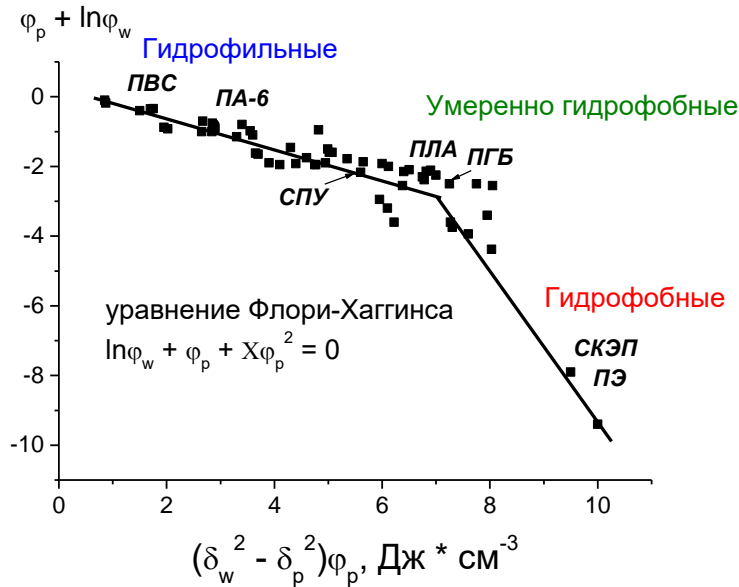


Рисунок 1 - Зависимость степени гидрофильности полимеров, выраженной в объемных долях сорбированной воды от параметра растворимости в координатах уравнения Флори-Хаггинса.

На зависимости (рис. 1) представлена значительная часть известных полимеров, контактирующих с водной средой. Как видно из рисунка, представленный ход зависимости в виде двух пересекающихся прямых, позволяет разделить все полимеры на три характерных группы. Восходящая левая прямая относится к классу гидрофильных полимеров с высоким содержанием воды (φ_w — объемная доля воды в полимерной системе). Здесь находятся такие типичные гидрофильные полимеры как ПВС, поливинипирролидон, целлюлоза и т. п. Величина φ_w здесь занимает диапазон 0.95 — 0.10. Правая нисходящая ветвь характеризует характерные гидрофобные полимеры, такие как ПП, ПЭНП, полифториды и др. с низкой сорбцией влаги $\varphi_w < 0.01$. На пересечении этих 2-х кривых находится множество точек, принадлежащие промежуточному классу умеренно гидрофильных полимеров, где вклад гидрофобных взаимодействий компенсируется гидрофильными взаимодействиями. К этому классу относятся белки, многие полиамиды, сегментированные полиуретаны и такие полиэфиры как полилактид, поликапролактон, полибутиленадипат и ПГБ. В смесях полимеров различной гидрофильности (полярности) структурообразование и степень гетерогенности будет определяться уровнем меомолекулярного взаимодействия полимерных фаз. Такие важные эксплуатационные свойства как физико-механические параметры и диффузионно-транспортные характеристики, являющиеся структурно-динамическими показателями, будут, несомненно, в первую очередь зависеть от степени гетерогенности смесевых материалов. Поэтому в работе были рассмотрены бинарные системы на основе полимеров различной степени гидрофильности на основе биополимера ПГБ.

1. Смеси на основе ПГБ и полиэтилена низкой плотности ПЭНП.

Эта система на основе полимеров умеренно гидрофобного (ПГБ) и гидрофобного ПЭНП. Данные смеси характеризуются отсутствием межмолекулярного взаимодействия, что

приводит к формированию наиболее гетерогенной структуры при получении пленок. Как показано на рис. 2, плотность материалов много ниже аддитивной величины для данного показателя. На микрофотографиях видна грубодисперсная структура смесей ПЭНП-ПГБ (8-32 масс.%). Фаза ПГБ в виде микроволокон сложной геометрии свободно располагается в матрице ПЭНП. Отсутствие адгезионного контакта по всей границе фаз подтверждается свободной кристаллизацией обоих полимеров в смесях, высокой относительной пористостью материала и низким уровнем прочностных свойств, как продемонстрировано на рис. 3 и 4. Мы наблюдаем отсутствие зависимости температур плавления и кристаллизации от состава смесей (рис. 3). Зависимости относительного удлинения при растяжении и прочности при разрыве относительно аддитивного вклада падают с ростом содержания ПГБ. У пленок ПГБ прочность лежит в диапазоне 40-50 МПа. Данные зависимости объясняются наличием дефектов структуры, проявляющиеся в отслоении матрицы от дисперсной фазы при растяжении.

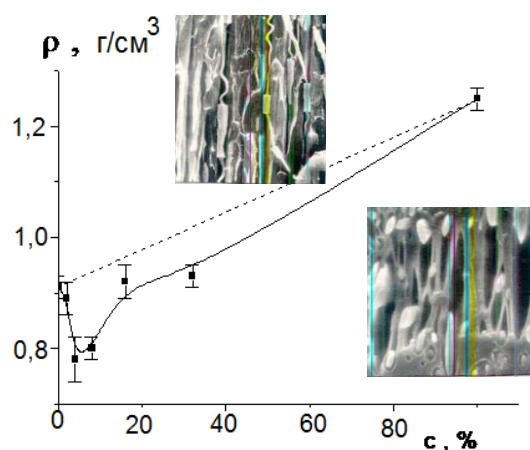


Рисунок 2 - Зависимость плотности пленок ПЭНП-ПГБ от содержания ПГБ.

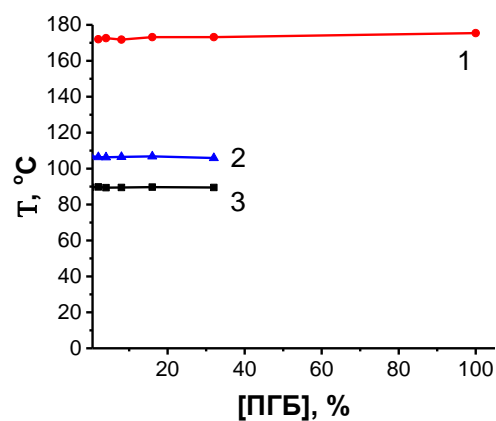


Рисунок - 3. Зависимости температуры плавления ПГБ (1), ПЭНП (2) и кристаллизации ПЭНП (3) в смесевых пленках от содержания ПГБ.

Диффузионно транспортные параметры паров воды через смесевые пленки определяются в основном границей раздела фаз, которая вследствие плохой межфазной адгезии, является каналами, по которым происходит диффузия паров.

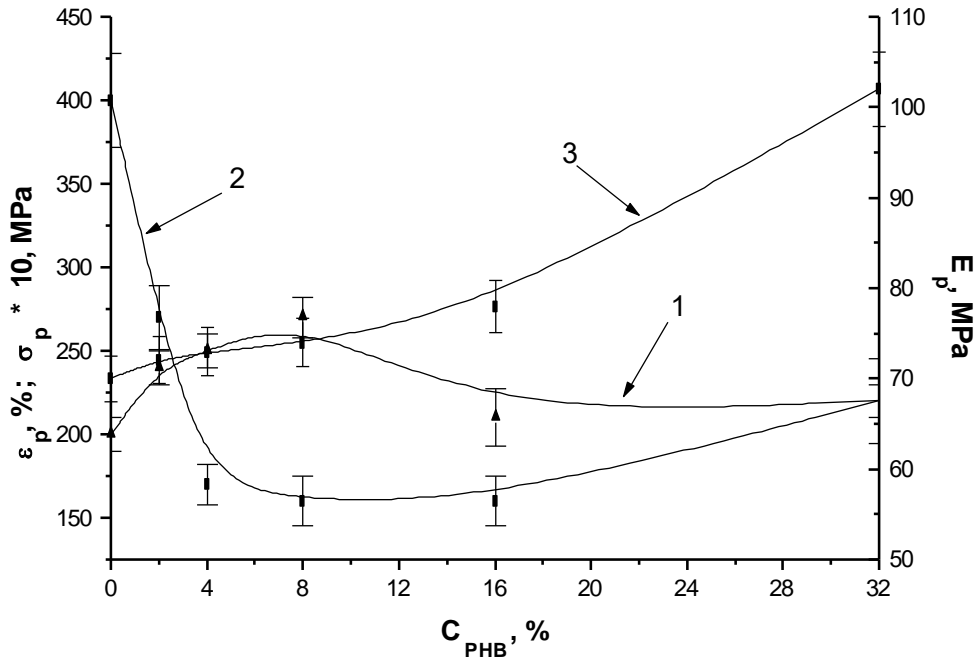


Рисунок 4 - Зависимость разрушающего напряжения при растяжении (\square р)-1, относительного удлинения при разрыве (\square р)-2 и модуля упругости при растяжении (E_p)-3 пленок от состава (вдоль направления экструзии).

Это хорошо иллюстрируется зависимостями удельной поверхности дисперсной фазы ПГБ и паропроницаемости от состава пленок (рис. 5, 6).

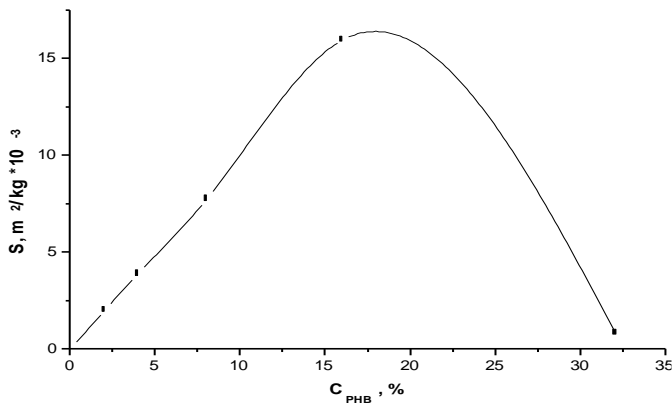


Рисунок 5 - Зависимость величины удельной поверхности раздела фаз (S) от концентрации ПГБ (C) смесевых пленок ПЭНП/ПГБ

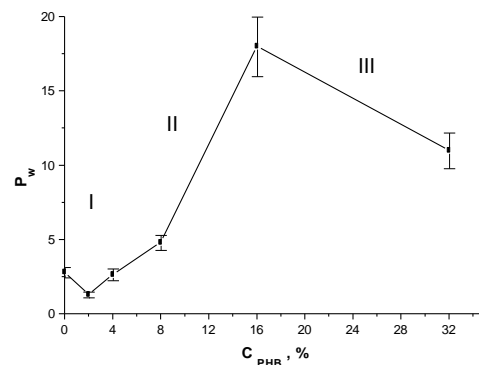


Рисунок 6 - Зависимость паропроницаемости (P_w) [$\text{г}\cdot\text{см}/\text{см}^2\cdot\text{мм Нг}\cdot\text{ч}\cdot 10^8$] пленок от содержания ПГБ ($C_{\text{ПГБ}}$).

Поэтому отсутствие межмолекулярного взаимодействия в смесях гидрофобных и умеренно гидрофобных полимеров приводит к снижению физико-механических и росту диффузионно-транспортных характеристик, что обусловлено максимальной степенью гетерогенности системы.

2. Смеси на основе ПГБ и термопластичного полиуретана (ТПУ).

Данные смеси можно отнести к типу системы на основе умеренно гидрофобных полимеров со слабой полярностью. Наличие полярных групп предполагает слабое межмолекулярное взаимодействие между полимерами и, соответственно, влияние на формирование надмолекулярной структуры. Слабое взаимодействие в смесях можно объяснить стерическими затруднениями, которые появляются при кристаллизации и конформационных дислокациях участков макромолекул аморфных областей на межфазных границах. Наличие слабых межмолекулярных взаимодействий в смесях полимеров можно обнаружить спектрально с помощью метода изотопного обмена, который удобно протекает в амидных группах. Поэтому ТПУ и был выбран в качестве второго компонента смесей данного типа.

Известно, что ТПУ является полимером, образующим доменную надмолекулярную структуру. Следовательно, можно ожидать, что при взаимодействии ТПУ с тяжелой водой (дейтерированная вода- D_2O) в междоменных (аморфных) областях полимера будет происходить замещение атома водорода на атом дейтерия в NH- группах (уретановые группы).

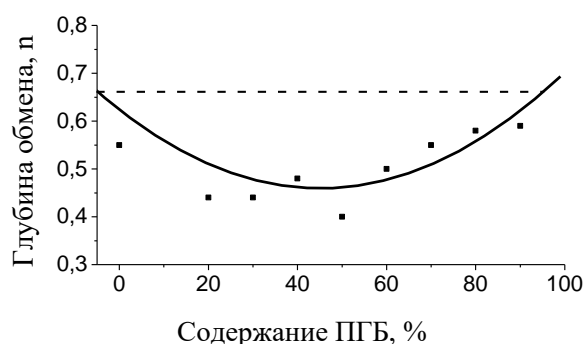


Рисунок 7 - Зависимость глубины Н-D обмена от состава смеси СПУ/ПГБ

Рисунок 8 - Поверхность пленки СПУ-ПГБ 60:40 %. Увеличение 300x

Максимальная концентрация NH-групп, доступных молекулам воды и способных к изотопному обмену будет являться структурной характеристикой системы ПГБ-ТПУ. Процесс изотопного обмена описывается прямой реакцией (1) и обратной реакцией (2):



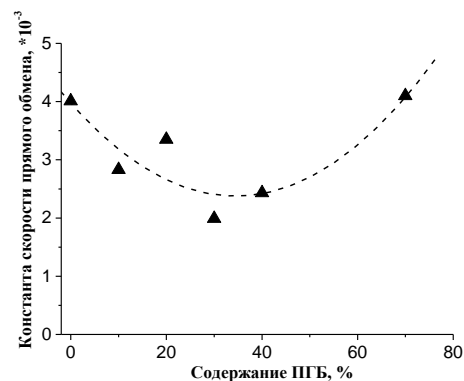
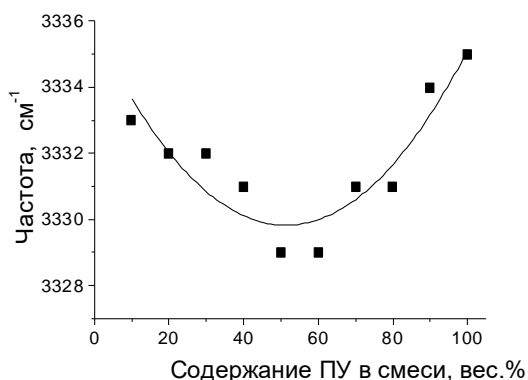


Рисунок 9 - Смещение частоты колебаний NH-группы в пленках СПУ-ПГБ от состава. Рисунок 10 - Зависимость константы скорости обмена от состава пленок

Глубина обмена может быть охарактеризована долей дейтерированных уретановых групп по отношению к их начальному содержанию в образце ТПУ. Этот показатель характеризует долю NH - групп, доступных молекулам воды. Поэтому величина глубины обмена отражает особенности структурной организации ТПУ в смесях в зависимости от состава и технологии, как это проиллюстрировано на рисунке 10. Видно, что на зависимости наблюдается отчетливый минимум в области соотношения компонентов ТПУ:ПГБ - 1:1.

Это говорит о том, что в полученных пленках фазы ТПУ и ПГБ имеют высокую сегментальную подвижность, благодаря чему происходит лучшее взаимное перемешивание компонентов, разрушение доменов ТПУ и образование межфазного слоя с повышенной проницаемостью для дейтерированной воды, что следует из увеличения глубины обмена (рис. 9, 10).

Из рисунка 9 видно, что зависимость имеет экстремальный характер, а точка минимума на шкале составов находится в той же области, что и минимальное значение глубины обмена (см. рисунок 10). По-видимому, именно при таком соотношении полимеров формируется наиболее упорядоченная структура смеси, что приводит к уменьшению глубины обмена и уменьшению эффективной константы скорости обмена.

На вставке рисунка 9 представлено изображение поверхности пленки ТПУ:ПГБ – 60:40%. Видно, что пленки характеризуются ярко выраженной рельефностью поверхности. Что свидетельствует о значительной гетерогенности смесей. Такая морфология может являться следствием межмолекулярного взаимодействия полимеров в смеси, приводящего к образованию флуктуаций плотных и более разрыхленных аморфных областей полимерных фаз. При этом константа скорости H-D обмена минимальна.

Эффект взаимодействия полимеров, который мы обнаруживаем при изучении глубины и скорости H-D обмена, связан, по нашему мнению, с формированием внутренних и межмолекулярных водородных связей в уретановых (ТПУ) и карбонильных (ПГБ) группах. При изменении состава композиции происходит изменение соотношения связей типа ТПУ-ТПУ и ТПУ-ПГБ. Наличие водородных связей между ТПУ и ПГБ должно сказаться на

формировании кристаллической структуры ПГБ и, соответственно, на комплексе физико-механических и диффузионных характеристик материалов (рис. 11).

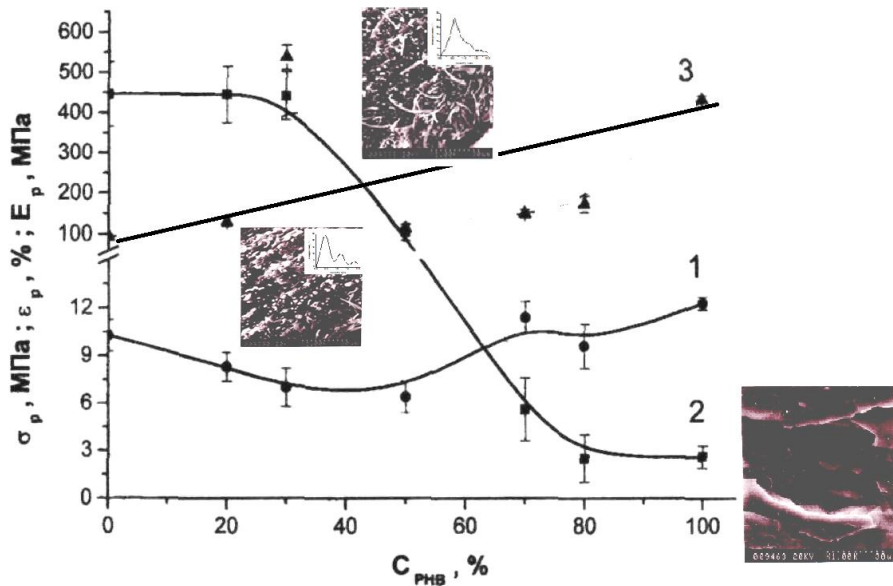


Рисунок 11 - Зависимости разрушающего напряжения при растяжении (1), относительного удлинения при разрыве (2) и модуля упругости при растяжении (3) смесевых пленок ТПУ-ПГБ от концентрации ПГБ.

Зависимость разрушающего напряжения при растяжении (σ_p) имеет в области 50% масс. ПГБ минимум, а на зависимости относительного удлинения при разрыве (ϵ_p) наблюдается ярко выраженный перегиб в той же области составов. Это свидетельствует об обращении фаз ТПУ и ПГБ в композициях. Уменьшение (σ_p) в области 0–50% ПГБ связано с увеличением концентрации дефектов структуры в матрице ТПУ, которыми являются твердые частицы фазы ПГБ. Последние выступают в роли концентраторов напряжений, инициирующих зарождение микротрещин в объеме смесевых пленок под воздействием деформаций растяжения. Эти частицы дисперсной фазы ПГБ в матрице ТПУ хорошо видны на микрофотографиях, рис. 11. В области обращения фаз (от 30 до 70% ПГБ), когда матрицей становится жесткоцепной и высококристаллический ПГБ, прочность смесевых пленок имеет плавный минимум. В этой области в смесях присутствует аморфизованный межфазный слой по границе раздела фаз ТПУ и ПГБ. Данный слой характеризуется пониженной прочностью. В области 55–65% межфазный слой максимален. На это же указывает минимум на зависимости модуля упругости.

Эффективный коэффициент диффузии ($D_{эфф}$), характеризующий завершение процессов структурной релаксации в полимерных пленках, от состава последних рассчитывали по формуле:

$$D_w = l^2 / 2 \tau , \quad (1)$$

где l - толщина пленки, см, τ - время установления стационарной паропроницаемости, с.

Были проведены исследования диффузионно-транспортных параметров по парам воды для смесевых пленок ПГБ-ТПУ. Данные представлены на рис. 12, 13.

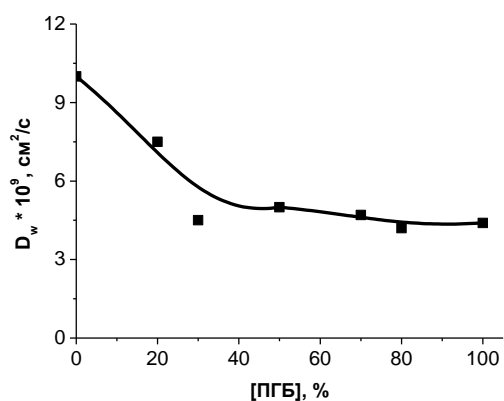


Рисунок 12 - Зависимость коэффициента диффузии паров воды через смесевые пленки СПУ-ПГБ от содержания ПГБ.

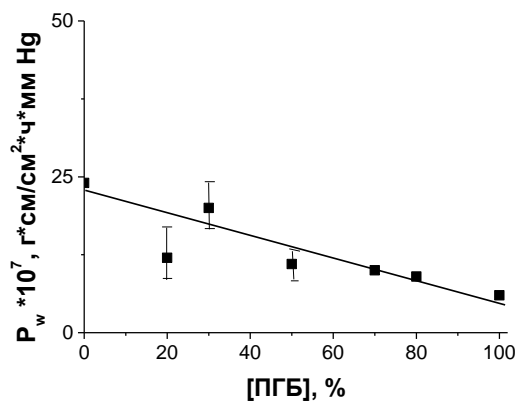


Рисунок 13 - Зависимость паропроницаемости смесевых пленок СПУ-ПГБ от содержания ПГБ.

Из зависимости видно, что $D_{\text{эфф}}$ практически не изменяется в области содержания ПГБ в композитах до 50 % (область обращения фаз). Это может свидетельствовать о низком уровне взаимодействия между фазами ТПУ и ПГБ в смесях. Поэтому жесткая дисперсная фаза ПГБ практически не оказывает влияния на скорость релаксационных процессов в эластичной ТПУ-матрице. На рисунке 13 приведена зависимость коэффициента паропроницаемости от состава. В целом коэффициент паропроницаемости композиционных пленок уменьшается с ростом содержания кристаллического ПГБ в аморфной ТПУ матрице. Разброс показателя можно объяснить перестройками в надмолекулярной структуре смесевых пленок..

Можно заключить, что в смесях полимеров, характеризующихся умеренной гидрофильностью и слабой полярностью, образование межмолекулярных водородных связей носит средне статистический нерегулярный характер. Однако, наличие даже такого слабого взаимодействия приводит к частичной упорядоченности надмолекулярной структуры полимерных фаз, находящей отражение в экстремуме диффузионных и физико-механических свойств локальной концентрационной области непрерывности обеих полимерных фаз.

3. Смесии на основе ПГБ – полиамид.

Данная система относится к типу умеренно гидрофобный – умеренно гидрофильный полимер. Умеренно гидрофильный ПА-66 (ПА) является полярным полимером и можно ожидать достаточно ощутимого межмолекулярного взаимодействия полимеров в смесях. Что должно повлиять на формирование надмолекулярной структуры и отразиться на концентрационных зависимостях эксплуатационных свойств.

Как видно из таблицы 1, в смесях падает температура плавления обоих полимеров. Это однозначно указывает на межмолекулярное взаимодействие полимеров, что препятствует процессу кристаллизации. При этом формируются более мелкие или дефектные кристаллиты.

Представленная на рисунке 14, зависимость степени кристалличности фазы ПГБ, подтверждает высказанный выше тезис. На зависимости проявляется перегиб в области соотношения 1:1.

Таблица 1 - Температуры плавления смесей ПА-ПГБ.

Массовое содержание ПА, %	Температура плавления ПГБ, °С	Температура плавления ПА, °С
(ПА 100%)	-	168
95	-	162
89	168	160
80	169	163
67	170	-
50	171	-
(ПГБ 100%)	176	-

Что может свидетельствовать об образовании переходной структуры от одной непрерывной полимерной матрицы к другой, характеризующейся наибольшим межмолекулярным взаимодействием.

При рассмотрении диффузионно-транспортных свойств (рис. 15, 16), было показано, что сорбционные и транспортные свойства смесей ПГБ-ПА по парам воды растут не аддитивно. В области 40-50% ПА наблюдается период экспоненциального роста этих показателей, не зависимо от технологии изготовления пленок (растворная или расплавная). При этом следует отметить, что уровень гетерогенности пленок по расплавной технологии много ниже.

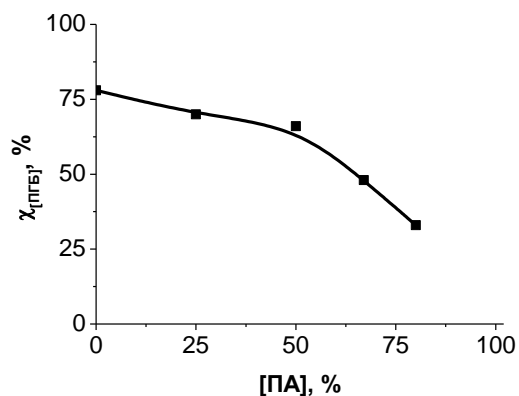


Рисунок 14 - Зависимость степени кристалличности ПГБ в смесях с ПА различного состава.

Следует отметить, что характер изотермы сорбции воды определяется несколькими параметрами: а) замещением сложноэфирных функциональных групп, принадлежащих ПГБ и обладающих низким сродством к молекулам воды, на более гидрофильные группы (амидные), принадлежащие полиамиду; б) существованием микропор, образующихся, как правило, при смешении в растворе. То есть заметно проявляется влияние структурной неоднородности или гетерогенности смесей полимеров.

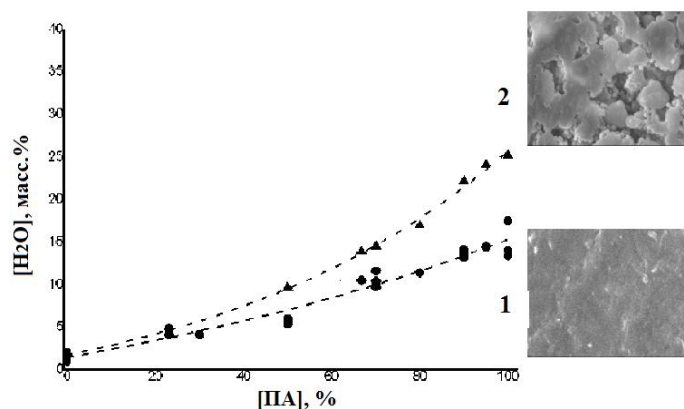


Рисунок 15 - Изотермы сорбции воды смесями ПГБ-ПА при различном соотношении компонентов. (25 °С, $p/p_0=1$). (1) – пленка получена методом прессования при 180 °С; (2) пленка получена из раствора испарением растворителя. Толщина пленок составляла 105 ± 5 мкм

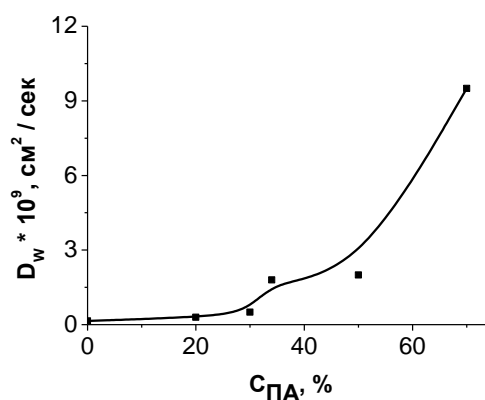


Рисунок 16 - Зависимость среднего эффективного коэффициента диффузии воды в пленках ПГБ-ПА от концентрации ПА (растворный способ).

Термогравиметрический анализ композитов показал, что для всех композиционных систем характерна точка перегиба, т.е. точка потери веса на шкале температур, в области которой заканчивается деградация ПГБ и начинает преобладать терморазложение ПА. Положение этой точки на термограммах ТГА зависит от состава и на оси потери веса (масс.%) значения, ей принадлежащие, достаточно близко соответствуют составу полимерной композиции. Не смотря на несколько более высокое значение температуры плавления ПГБ по сравнению с ПА, его область термического разложения (190 – 275 оС) расположена существенно ниже, чем соответствующая температурная область ПА (330 - 470 оС). По мере возрастания содержания ПА в смеси, смещение точки перегиба в область высоких температур может свидетельствовать о взаимодействии макромолекул ПГБ и ПА и небольшому стабилизирующему эффекту, который оказывает более термостойкий ПА на менее устойчивый к термическому разложению ПГБ.

Таким образом в работе показано, что диффузионный процесс в композициях ПГБ-ПА различного состава контролируется взаимодействием полимерных компонентов путем образования водородных связей. Наличие водородных связей установлено методом ИК спектроскопии. При этом сформулирован критерий взаимодействия, определяемый как интенсивность смещения полосы поглощения амидной связи в области (Амид II: 1554 см⁻¹).

Методами ДСК, ТГА и фурье-ИК спектроскопии показана совместимость полимерных компонентов в аморфной фазе и их взаимное влияние в процессах кристаллизации и плавления. Впервые дан количественный анализ диффузии и сорбции воды в смесевых композициях ПГБ-ПА различного состава. Анализ показал, что зависимость диффузионной подвижности воды экспоненциально возрастает с содержанием в системе более гидрофильного компонента - полиамида.

4. Смеси на основе ПГБ и сополимера винилового спирта с винилацетатом (ПВС-ВА).

Данные смеси относятся к типу систем на основе умеренно гидрофобного и гидрофильного полимеров. При этом прогнозируется высокий уровень межмолекулярного взаимодействия полимерных фаз по типу водородных связей. Сильное взаимодействие в смесях ПГБ и ПВС-ВА приводит к их частичной совместимости в аморфных межфазных областях. Как мы видим на рисунке 17, температуры плавления полимеров близки, поэтому не представляется возможным достоверно разделить тепловые эффекты отдельных полимерных фаз на термограммах. Однако видно, что температуры плавления лежат несколько выше аддитивной прямой, что свидетельствует об образовании более крупных кристаллических образований в смесях. Температура кристаллизации фазы ПГБ (кривая 2) уменьшается с ростом содержания ПВС-ВА, что объясняет увеличение размера кристаллитов. Наличие одной температуры стеклования в смесях полимеров и её аддитивный рост от соотношения компонентов указывает на частичную совместимость полимеров в межфазных областях (кривая 3).

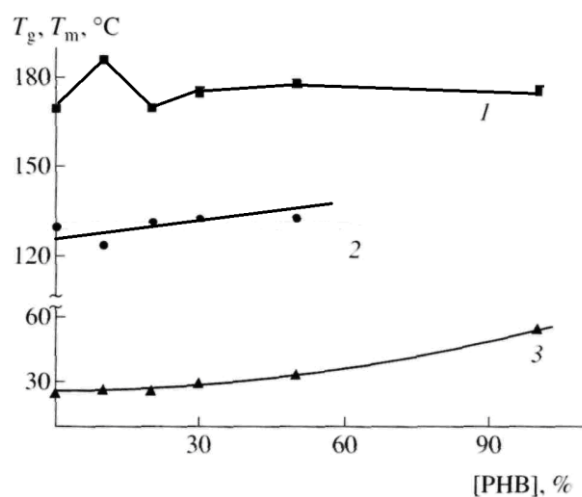


Рисунок 17 - Зависимости температур плавления (T_m) пленок сополимер ПВС-ВА - ПГБ (1 - высокотемпературный пик, 2 - низкотемпературный) и температуры стеклования (T_g) (3) пленок от концентрации ПГБ.

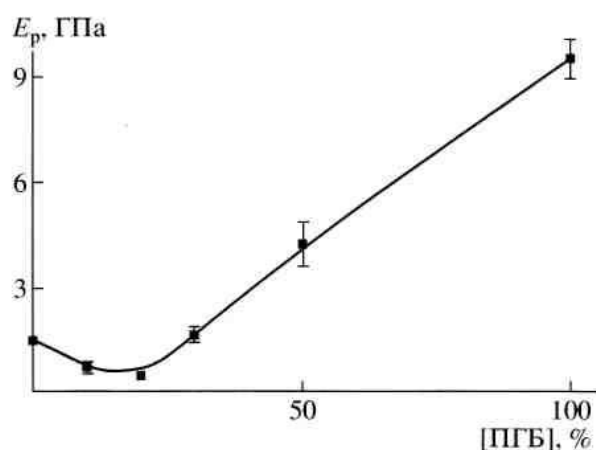


Рисунок 18 - Зависимость модуля упругости при растяжении E_r пленок ПГБ - ПВС-ВА от содержания ПГБ.

На зависимости модуля упругости (рисунок 18) мы наблюдаем линейный аддитивный рост в области уже 20 масс% ПГБ. Изменение других механических параметров происходит в этой же области. Можно с уверенностью констатировать образование непрерывных фаз в узкой концентрационной зоне 20-30 масс.% ПГБ. При этом на сколах смесевых пленок практически отсутствует отслоение дисперсной фазы от матрицы, что говорит о низком уровне гетерогенности смесей. В пленках, полученных экструзией, дисперсная фаза ПГБ представляет собой длинные волокно подобные структуры. Общая гетерогенность определяется кристаллизацией полимеров. Следует отметить, что по уровню прочностных параметров ПГБ и ПВХ-ВА близки.

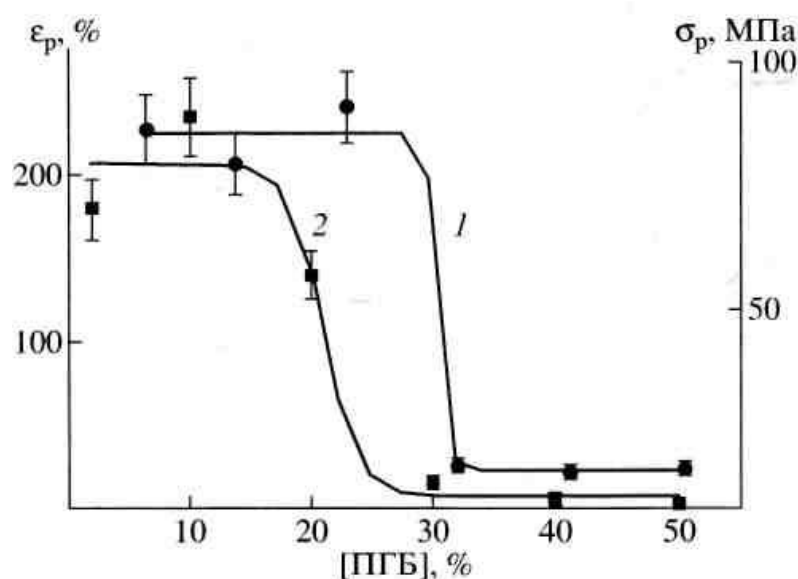


Рисунок 19 - Зависимость разрушающего напряжения при растяжении σ_p (1) и относительного удлинения при разрыве ϵ_p (2) пленок ПГБ – ПВХ-ВА от содержания ПГБ.

На концентрационных зависимостях проницаемости и коэффициента диффузии (рисунки 20, 21) экстремальное уменьшение начинается уже в области 10-20 масс.% ПГБ. Это неоспоримо свидетельствует о сильном межмолекулярном взаимодействии полимеров с образованием сетки водородных связей. При этом свободный молекулярный объем в межфазных аморфных областях уменьшается, что приводит к уплотнению и падению скоростей транспортно-диффузионных процессов.

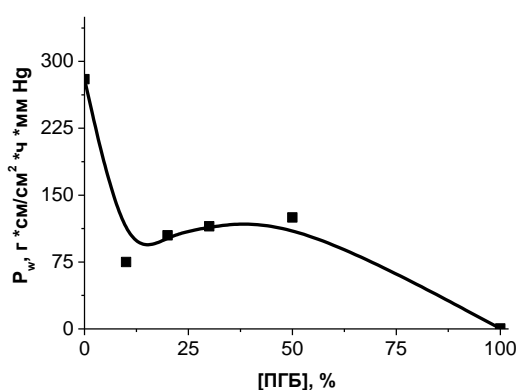


Рисунок 20 -

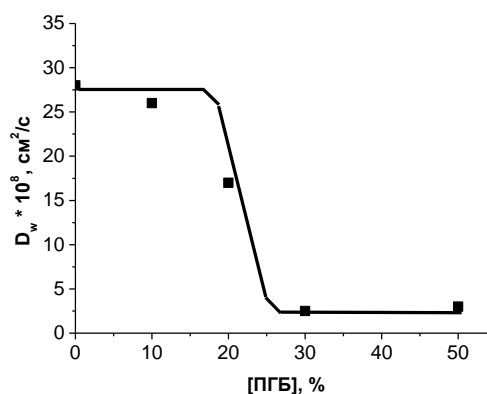


Рисунок 21 - Зависимость коэффициентов

паропроницаемости пленок ПВС-ВА – ПГБ диффузии паров воды D_w пленок от концентрации ПГБ. содержания ПГБ.

Можно сделать вывод о том, что в системе умеренно гидрофобный (слабо полярный) полимер – гидрофильный (полярный) полимер реализуется сильное межмолекулярное взаимодействие, приводящее к снижению гетерогенности, препятствующее кристаллизации и уплотнению межфазных аморфных областей по механизму частичной совместимости.

Раздел II. Гетерогенные фибриллярные матрицы на основе ультратонких и нановолокон ПГБ, модифицированных функциональными веществами.

В разделе рассмотрены высокопористые системы с высоким уровнем гетерогенности на основе ультратонких и наноразмерных волокон. Гетерогенность в данных системах иерархична, так как моноволокно имеет нанопористую структуру и образует нетканый материал, в свою очередь формирующий макропористую систему. Это очень важно при создании матрично-фибриллярных систем для доставки лекарств, биологически активных веществ, антисептиков, ткане – инженерных конструкций, скаффолдов для тканевой инженерии, искусственных биорезорбируемых имплантов, сорбентов и др. Для этих систем нужны высокие программируемые параметры диффузии, биодegradации и высокая биосовместимость. Данные параметры напрямую зависят от технологии процесса производства и наличия модифицирующих добавок. Рассмотрим влияние основных технологических характеристик полимерного раствора на электроформование и структуру волокон полигидроксibuтирата. Прежде всего эти характеристики влияют на процесс волокнообразования, что реализуется в изменении морфологии нетканого полотна, геометрии и надмолекулярной структуры волокон.

1. Влияние основных технологических параметров процесса электроформования на морфологию материалов.

Основными технологическими характеристиками являются электропроводность, вязкость полимерного раствора и молекулярная масса полимера. Электропроводность регулируется введением электролита. На рисунке 22 и 23 приведены зависимости электропроводности и вязкости раствора ПГБ в хлороформе от содержания электролита и концентрации полимера соответственно. Видно, что зависимости имеют экспоненциальный характер. Начальный участок характеризует низкий уровень показателей, что находит отклик в формировании дефектной структуры волокон (утолщения). В случае низкой вязкости, волокно не формируется вообще, а происходит каплеобразование. При достижении оптимального уровня показателей формируются ровные волокна.

С ростом молекулярной массы (рис. 24) наблюдается увеличение среднего диаметра волокна, что приводит к формированию менее плотной структуры нетканого полотна. Зависимость среднего диаметра от электропроводности имеет минимум (рис. 25). С ростом электропроводности средний диаметр снижается до определенного значения.

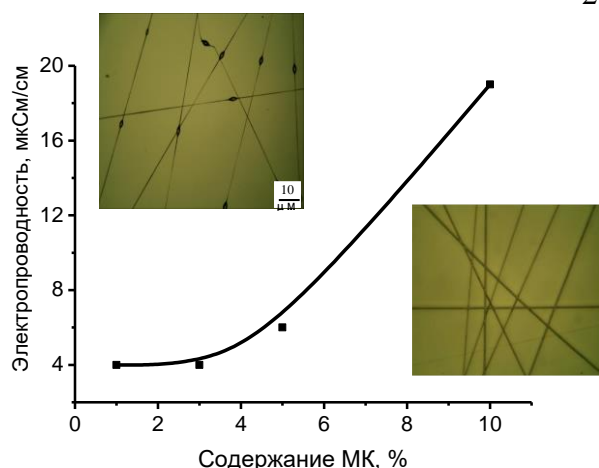


Рисунок 22 - Зависимость электропроводности раствора ПГБ в хлороформе от содержания муравьиной кислоты.

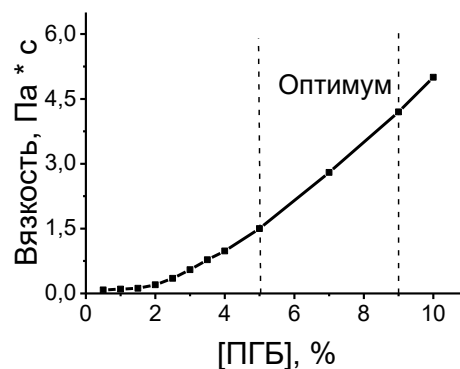


Рисунок 23 - Зависимость вязкости раствора от концентрации ПГБ

Свыше которого, электролит увеличивает вязкость раствора, и средний диаметр волокна растет.

В случае молекулярной масс полимера, рост этого показателя приводит к возникновению количества межмолекулярных узлов зацеплений и переплетений, что позволяет полимерному раствору при соответствующей концентрации вытягиваться в тонкую струю и формировать волокно.

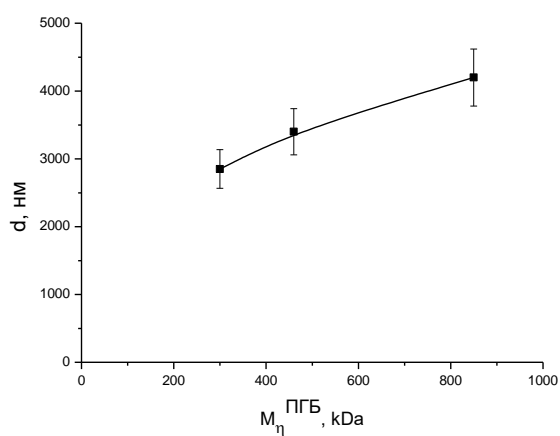


Рисунок 24 - Зависимость диаметра волокна от молекулярной массы ПГБ (для 7% растворов в хлороформе).

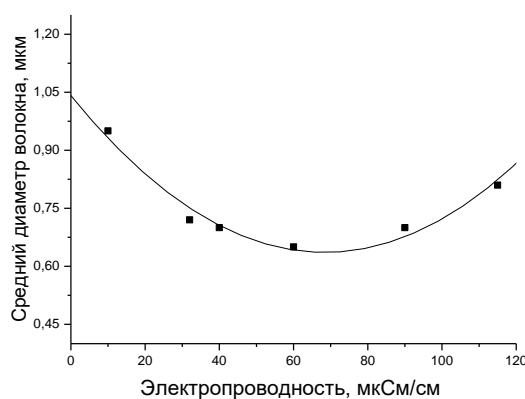


Рисунок 25 - Зависимость среднестатистического диаметра ультратонких волокон от электропроводности формовочного раствора ПГБ-хлороформ-электролит (соль - тетрабутиламмонийдид)

При низкой густоте сетки молекулярных зацеплений волокнообразования не происходит. Это продемонстрировано на рисунке 26.

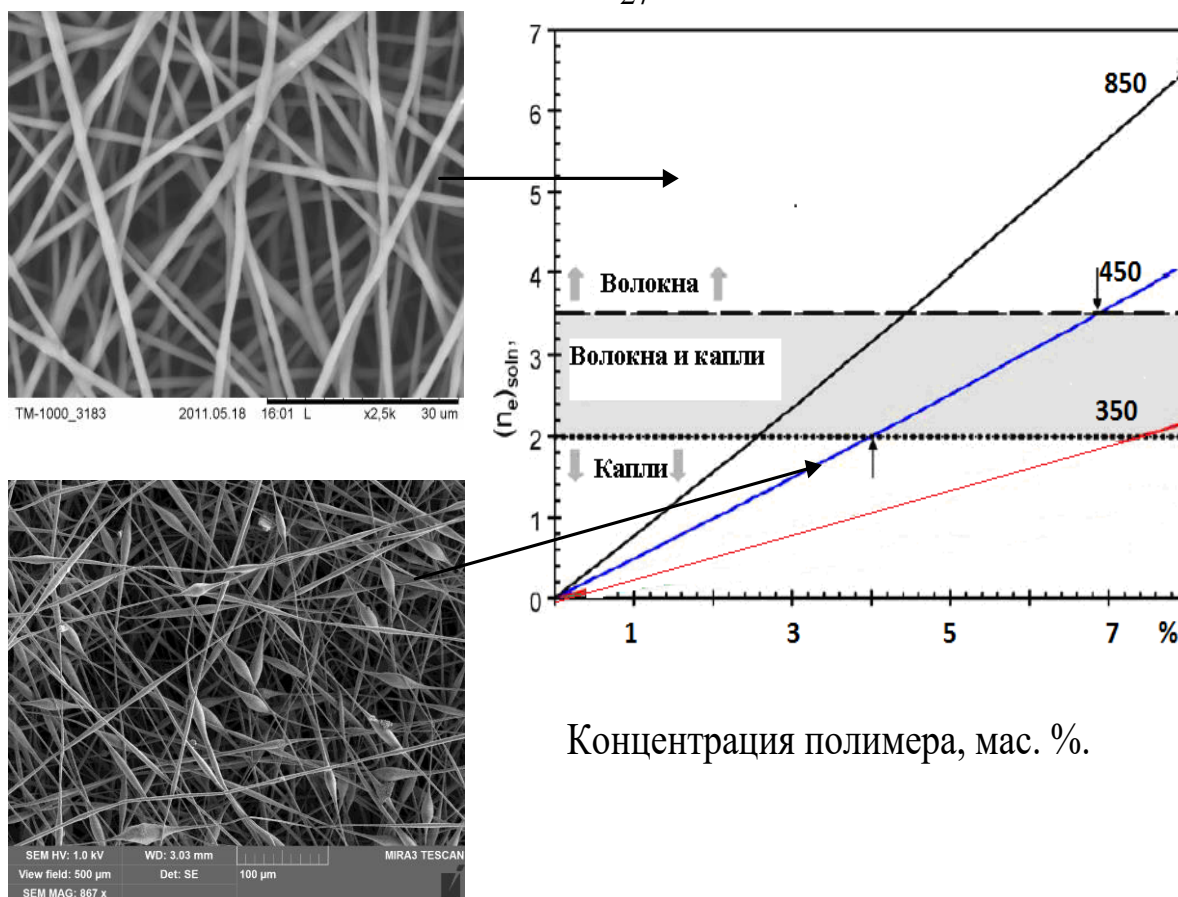


Рисунок 26 - Микрофотографии ультратонких волокон ПГБ (А) и схематическая зависимость эффективного числа зацеплений (n_e) от концентрации модельного полимера (Б). Малыми стрелками обозначена переходная область концентраций полимера (затененная). Цифрами указаны его молекулярные массы в кДа. Большие стрелки показывают соответствие между геометрией волокна и областью существования структур.

2. Структура и диффузионный транспорт лекарственного вещества в гетерогенных фибриллярных матрицах на основе ПГБ.

В материалах биомедицинского применения не допускается присутствие посторонних веществ. Поэтому от электролита пришлось отказаться. Однако, введение в формовочный раствор лекарственного вещества, антисептика или иного функционального ингредиента может улучшить технологические параметры раствора. Это продемонстрировано на системе ПГБ – дипиридамол (ДПД) при создании матриц контролируемой доставки лекарственного вещества. На рисунке показано, что с ростом концентрации ДПД выравнивается геометрия волокон. При этом сами волокна имеют пористую структуру. Средний диаметр волокна составляет 2-5 мкм, а размер пор колеблется в десятых долях мкм.

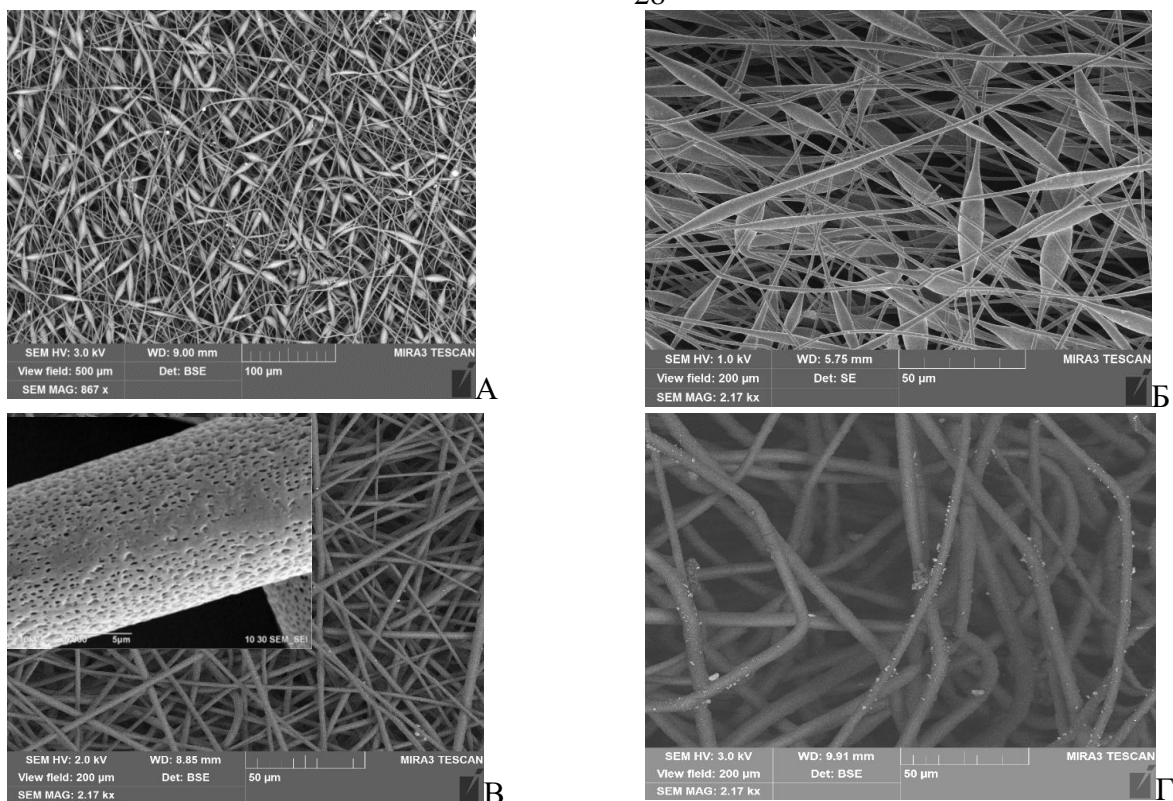


Рисунок 27 - Микрофотографии волокнистых материалов состава: исходный ПГБ (а), ПГБ + 1% ДПД (б), ПГБ + 3% ДПД (в), ПГБ + 5% ДПД (г). (СЭМ).

Кристаллическая структура волокон ПГБ также меняется. В таблице 3 приведены данные ДСК исследований. Видно, что растет энтальпия плавления полимера, что свидетельствует о росте степени кристалличности. ДПД работает в волокне как зародыш кристаллизации. При этом волокна имеют неравновесную структуру. При отжиге материала энтальпия ощутимо выросла.

Таблица 3 - Энтальпия (ΔH) и температура плавления ($T_{пл}$) ультратонких волокон смесей ПГБ с ДПД (метод ДСК).

Параметры	ПГБ	ПГБ+1% ДПД	ПГБ+3% ДПД	ПГБ+5% ДПД
ΔH Дж/г, 1 нагрев	43	54	72	80
$T_{пл}$, °С. 1 нагрев	169	168	169	169
Отжиг при 140 °С (2 часа)				
ΔH Дж/г, 1 нагрев	92	96	97	90
$T_{пл}$, °С. 1 нагрев	169	170	166	165

Анализ аморфной фазы волокон методом ЭПР с использованием зонда (ТЕМПО) (рис. 28) показал наличие суперпозиции спектра, характеризующей наличие спектра времен корреляции (вращения зонда). Было определено два времени корреляции, характеризующих быстрой и медленной скоростями вращения зонда. Наличие этих разных времен корреляции позволил нам выделить в структуре аморфной фазы ПГБ области с различной плотностью расположения сегментов макромолекул.

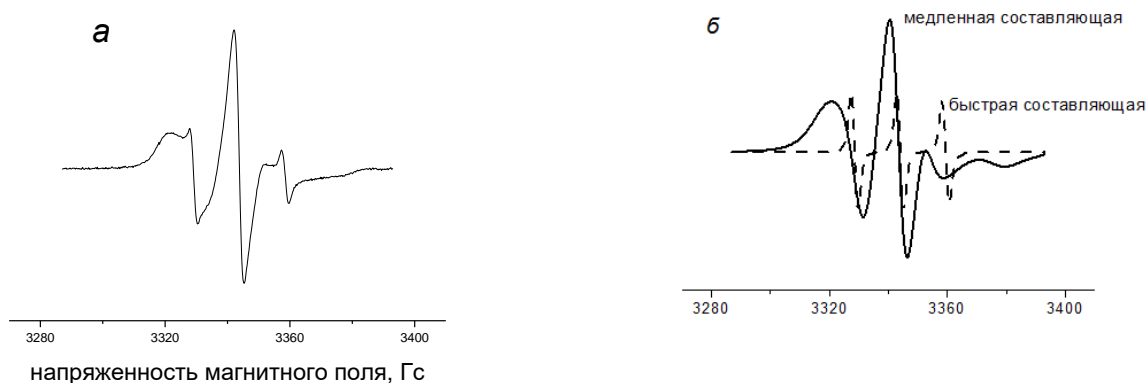


Рисунок 28 - Экспериментальный (а) и разделенный спектры (б) ЭПР нитроксильного радикала ТЕМПО в ПГБ с 1% дипиридомола

На рис. 28 приведены экспериментальный и математически обработанные спектры ТЕМПО в волокнах ПГБ-ДПД. После математической обработки результатов были построены зависимости времени корреляции от концентрации ДПД (рис. 29а). Видно, что с ростом концентрации ДПД время корреляции растет, что свидетельствует о росте плотности аморфной фазы волокон. Данные коррелируют с ростом кристалличности, рассмотренными ранее (табл. 3). Была оценена степень неравновесности волокон (рис. 29б). Видно, что наибольшая неравновесность наблюдается у ПГБ и волокон с 1% ДПД. При увеличении концентрации ДПД структура более равновесна, что объясняется ростом степени кристалличности (см. табл. 3).

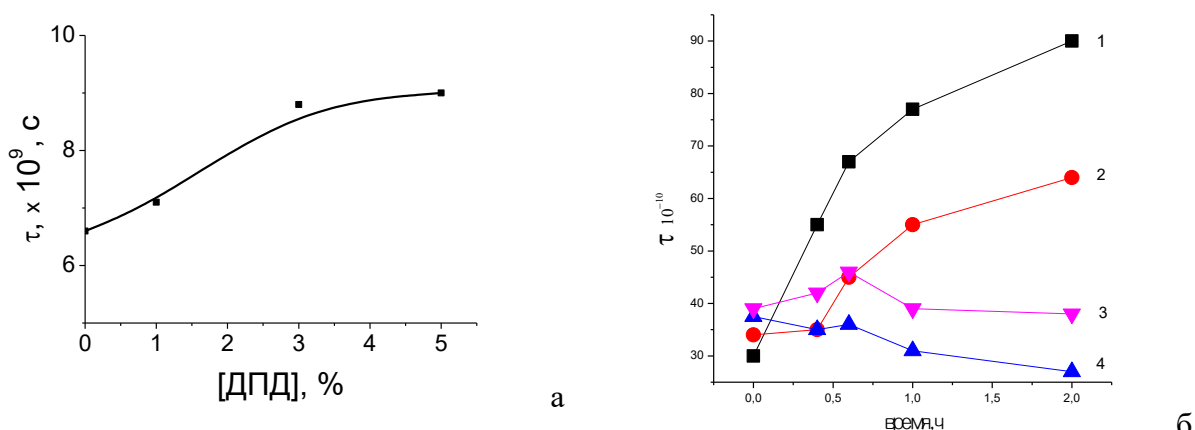


Рисунок 29 - Зависимость времени корреляции от концентрации ДПД (а) и времени отжига при 140 °С волокон ПГБ (б) при различной концентрации ДПД: исходная - (1), 1%

- (2), 3% - (3) и 5 масс. %- (4).

Структурная динамика волокон и особенности геометрии должны найти отражении в кинетики диффузионного транспорта лекарственного вещества. На рис. 30 и 31 представлены кинетические кривые высвобождения ДПД из волокон ПГБ.

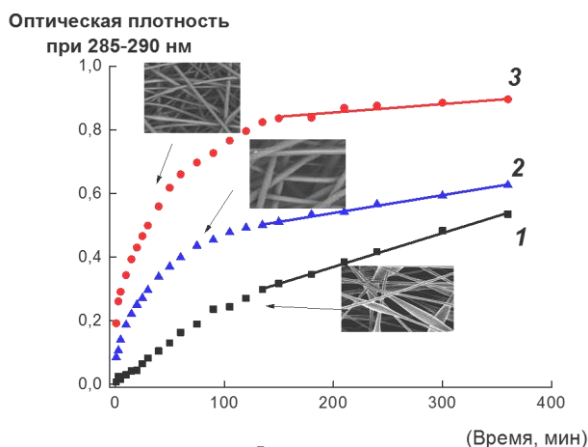


Рисунок 30 - Типичные кинетические профили контролируемого высвобождения ДПД из волокон ПГБ. Концентрация ДПД 1(1), 3(2) и 5 масс.% (3). Микрофотографии иллюстрируют форму волокон; СЭМ

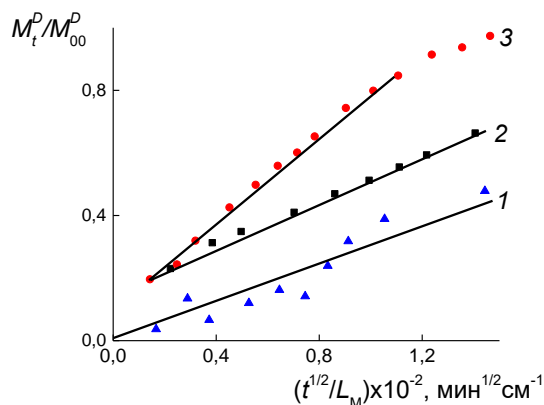


Рисунок 31 - Кинетические кривые высвобождения ДПД из волокон ПГБ, представленные в диффузионных координатах. Концентрация ДПД : 1 (1), 3 (2) и 5 масс.% (3); L_M – толщина фибриллярной пленки

На рисунке 30 приведены типичные кинетические кривые выхода лекарственного вещества (ДПД) из волокон с преобладанием эллипсоподобной или цилиндрической геометрической формы и с различной концентрацией лекарственного вещества. Для фибриллярной матрицы кинетические профили высвобождения лекарственного вещества имеют две различные по форме области – линейную и нелинейную, что особенно заметно для волокон с более высоким содержанием ДПД (3 и 5%). В соответствии с предложенной моделью начальный нелинейный участок отражает, преимущественно, диффузионный процесс с характеристическим коэффициентом диффузии лекарственного вещества, тогда как линейная область соответствует кинетическому процессу частичной потери массы волокна в результате начала гидролитической реакции расщепления сложноэфирных групп ПГБ. В процессе гидролитической деструкции лекарственное вещество, инкапсулированное в волокне переходит в окружающий водный раствор не только в результате диффузии, но и в результате частичной дисинтеграции волокна, разрушения полимерной сетки, и, следовательно, вследствие устранения диффузионных препятствий для перехода инкапсулированных молекул лекарственного вещества в раствор. Предложено уравнение для высвобождения лекарственного вещества из цилиндрических волокон как с учетом потери массы при гидролизе, так и за счет диффузии лекарственного вещества:

$$M_t/M_\infty = [16D_f/\pi R_f^2]^{1/2} t^{1/2} + k_{ct}, \quad (2)$$

здесь M_∞ - предельное значение M_t при условии $t \rightarrow \infty$, D_f - коэффициент диффузии ДПД, t - время контакта с водной средой, R_f - средний радиус волокна, $k_c = k_h - [D_f/R_f^2]$. Положительный знак в уравнении показывает, что в данных условиях для ПГБ выполняется неравенство $k_h > [D_f/R_f^2]$.

По своей форме экспериментальные кривые, приведенные на рисунке 30, соответствуют уравнению (2), которое дает возможность рассчитать коэффициенты диффузии в волокне D_f . Для расчетов эти кривые были представлены в диффузионных координатах лекарственного вещества $M_t^D/M_\infty^D \sim t^{1/2}$ (рисунок 31). Полученные зависимости свидетельствует о хорошем соответствии с теоретической моделью высвобождения из цилиндра (уравнение Кранка) и демонстрирует возможность применения обсуждаемой модели для оценки диффузионных характеристик ультратонких волокон цилиндрической формы. Несколько худшие результаты были получены для волокна, содержащего 1% лекарственного вещества, что обусловлено структурной неравносностью аномальных эллипсоподобных фрагментов волокна, и требует дальнейшей разработки математического аппарата диффузии в геометрически сложной и неравновесной системе, сочетающей эллипсоиды вращения и цилиндры. Таким образом, в интервале 0–5% инкапсуляция ДПД в ультратонких волокнах ПГБ влияет на их геометрическую форму, кристалличность, а также на плотность упаковки в фибриллярной матрице. Совокупность этих характеристик определяет кинетику диффузионного высвобождения лекарственного вещества. Морфологические и кристаллические характеристики модели, а также диффузионные коэффициенты позволяют заключить, что лимитирующей стадией общего процесса высвобождения лекарственного вещества является первая стадия – его диффузия в полимерном волокне. Предложенная модель позволяет перейти от эффективных к парциальным диффузионным коэффициентам дипиридамола как модельного лекарственного вещества, которое при электроформовании инкапсулировано в объем ультратонких волокон ПГБ.

3. Структура гетерогенных ультраволокнистых матриц с антибактериальным эффектом на основе ПГБ и металлокомплексов тетрафенилпорфирина

В работе были получены и исследованы эффективные антибактериальные матрично-фибриллярные материалы, содержащие комплексы железа, олова с тетрафенилпорфирином. Эти соединения являются производными хлорофилла и обладают высоким антибактериальным эффектом. На рис. 32 приведена структурная и пространственная формулы одного из соединений с наиболее высоким бактерицидным действием, комплекса железа (III)хлор тетрафенилпорфирин а (Fe(III)CТФП).

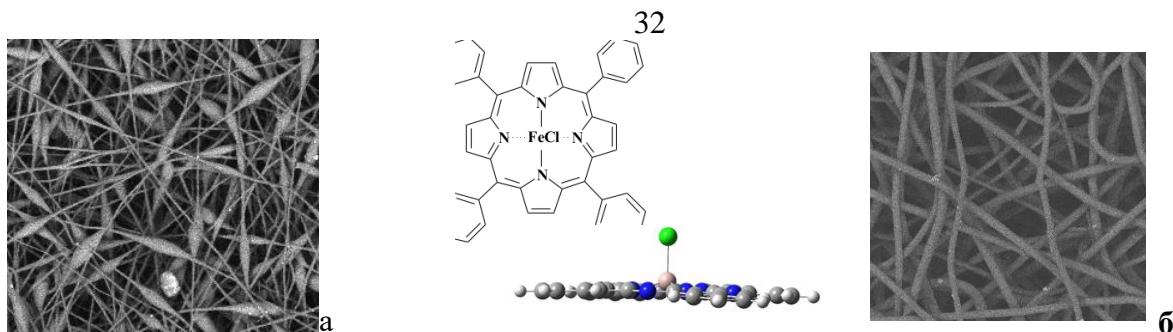


Рисунок 32 – Нетканые волокнистые материалы ПГБ (а), ПГБ - Fe(III)ClTPP(5%) и структурные формулы Fe(III)ClTPP.

Как и в случае с ДПД, добавление 1-5 масс.% Fe(III)ClTPP улучшают качество формовочного раствора, что приводит к формированию бездефектных волокон со средним диаметром 2-4 мкм. Учитывая полярность данного комплекса, следует ожидать его активного взаимодействия с полярными группами ПГБ при формировании волокон. В табл. 4 приведены результаты исследования волокон методом ДСК.

Таблица 4. Характеристики кристаллической фазы волокон ПГБ с комплексом Fe(III)ClTPP (метод ДСК)

Содержание FeClTPP, %	нагрев		охлаждение	
	$\chi_{пл}$, %	$T_{пл}$ °C ($\pm 1^0$)	$\chi_{кр}$, %	$T_{кр}$ °C ($\pm 1^0$)
0	65	175	68	94
1	66	170	45	68
3	68	169	59	89
5	85	169	58	76

(χ) степень кристалличности; температура ($T_{пл}$) плавления и ($T_{кр}$) кристаллизации.

Из табл.4 следует, что с ростом концентрации комплекса растет степень кристалличности ПГБ. В данном случае мы имеем типичный механизм зародышеобразования кристаллической фазы, как и в случае с ДПД. При охлаждении материала видно торможение кристаллизационных процессов в ПГБ, что связано с межмолекулярным взаимодействием и высокой вязкостью ПГБ в состоянии расплава, нежели в 7% хлороформном растворе.

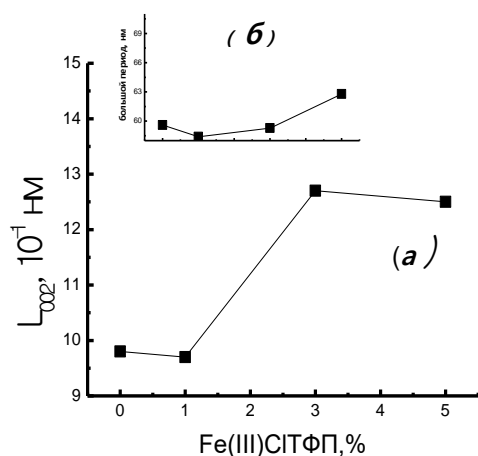


Рисунок 33 - Зависимость продольного размера кристаллитов (а) и большого периода (б) ПГБ от содержания Fe(III)CITFP

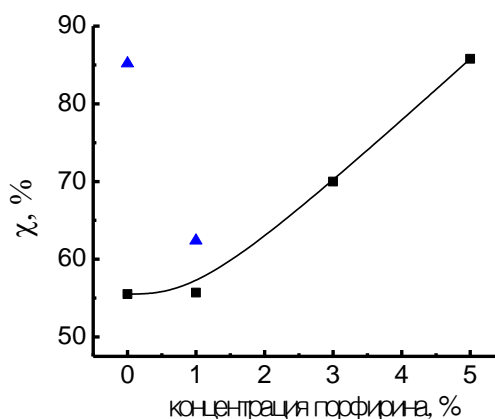


Рисунок 34 - Зависимость степени кристалличности (ДСК) от концентрации порфирина в ПГБ волокнах. Точки на рисунке – после отжига при 140 °С

При изучении кристаллической структуры волокон методом РСА было установлено, что с ростом концентрации Fe(III)CITFP растет продольный размер кристаллитов и большой период кристаллической фазы ПГБ, что согласуется с общим ростом степени кристалличности, измеренной также и методом ДСК (рис. 33, 34, табл. 4). Дополнительные точки на рис. 34 получены после отжига и свидетельствуют о неравновесности структуры волокон при низком содержании комплексов. Это хорошо согласуется с закономерностями, полученными ранее при добавлении ДПД.

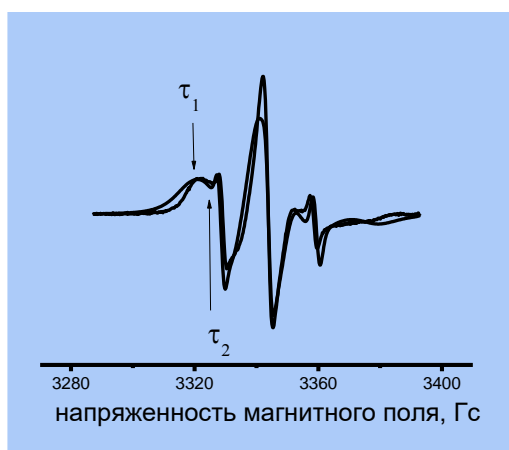


Рисунок 35 - Спектры ЭПР нитроксильного радикала ТЕМПО образца ПГБ с 3% Fe(III)CITFP .

При изучении волокон зондовым методом ЭПР мы также, как и в материалах с ДПД, получили сложные спектры, состоящие из медленной и быстрой компонент (рис. 35). При математическом разложении спектров мы получили возможность выделить 2 характерных времени корреляции. Это позволило нам приближенно оценить количество рыхлых и плотных областей в аморфной фазе ПГБ волокон (табл. 5).

Таблица 5 - Время корреляции (τ) и доля аморфных областей (α) в волокнах ПГБ-Fe(III)CITFP.

Содержание порфирина	$\tau \cdot 10^{-10}$ сек $\pm 5\%$		$\alpha, \%$	
	плотная	рыхлая	плотная	рыхлая
0	70	4,0	44	66
1	73	4,3	68	32
3	104	4,3	60	40
5	110	4,3	81	19

Введение Fe(III)СІТФП в ПГБ приводит к уплотнению аморфной фазы полимера при формировании волокна. Доля плотных областей при увеличении концентрации Fe(III)СІТФП возрастает. По-видимому неравновесность волокна обуславливается большим количеством мезаморфных структур (недостроенных кристаллитов), существование которых стимулируется межмолекулярным взаимодействием с полярными комплексами Fe(III)СІТФП.

В работе были получены результаты микробиологических испытаний, которые показали высокую бактерицидную способность материалов. Был получен патент РФ на данные инновационные материалы. В таблице 5 приведены основные показатели антибактериальной активности нетканых волокнистых материалов.

Таблица 5 – Результаты микробиологических испытаний

Наименование тест культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов (КОЕ/мл)		
	Исходная тест культура	опытный образец	контрольный образец
S.aureus p 209	$2,0 \times 10^4$	$1,8 \times 10^3$	$4,0 \times 10^3$
E. coli 1257	$1,6 \times 10^4$	менее 1×10^2	$9,0 \times 10^3$
S.typhimurium	$2,2 \times 10^4$	$1,0 \times 10^3$	$6,0 \times 10^3$

Как следует из таблицы, количество жизнеспособных микробных клеток после экспозиции 30 минут снизилось для золотистого стафилококка в 2,2 раза, Эшерихии коли не менее, чем в 90 раз, для Сальмонеллы тифимуриум в 6 раз. Полученные данные свидетельствуют о

перспективности использования импрегнированных Fe(III)СІТФП нетканых материалов в санитарно-гигиенических целях.

4. Закономерности формирования структуры ультратонких волокон ПГБ для создания биорезорбируемых ткане-инженерных конструкций.

На основе технологии электроформования и структурной модификации ПГБ волокон удалось получить нетканые материалы с заданной морфологией и свойствами для применения в качестве кондуктивного (проводящего) слоя биорезорбируемых искусственных имплантатов соединительной ткани живого организма. Задачей этих имплантатов скрепление костей в месте поражения связок с постепенной регенерацией соединительной ткани организма. Такая задача была выполнена.

На первом этапе была получена зависимость количества живых клеток от среднего диаметра волокон ПГБ, который и определяет морфологию и топологию поверхности и объема нетканого полотна (рис.36). Поскольку адгезия клеток и их пролиферация являются структурно чувствительными процессами. На рис. 37 видно, что колонии клеток мезенхимальных стволовых клеток располагаются преимущественно в местах узлов зацеплений и переплетений волокон. При диаметрах ПГБ волокон около 1 мкм таких структур выявлено наибольшее количество.

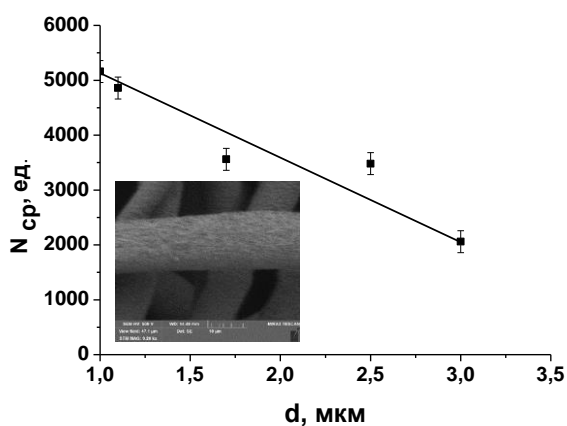


Рисунок 36 - Зависимость усредненного за 8 суток количества клеток МСК от среднего диаметра волокна

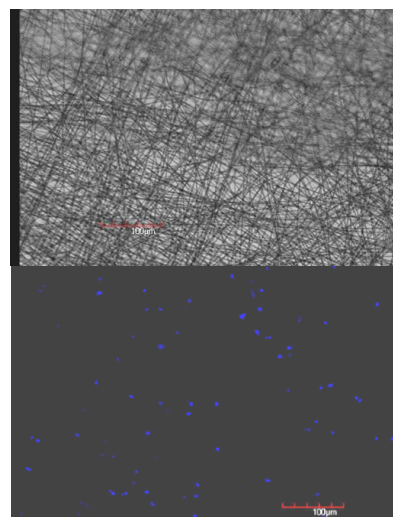


Рисунок 37 - Изображение поверхности нетканого волокнистого материала на основе ПГБ (А) с культивируемыми мезенхимальными стволовыми клетками (Б) (светлые пятна на снимке)

Для уменьшения диаметра волокон до 0,8 – 1,2 мкм в формовочный раствор вводили малые количества (0,1%) наноразмерных частиц окиси титана и кремния. Требуемый размер волокон был получен при использовании нанокристаллического кремния. Как было показано в наших работах, наночастицы тормозят процесс кристаллизации волокон при формовании и тем самым они сохраняют способность к вытягиванию под действием электростатической

силы достаточное время. Иными технологическими приемами не удалось достигнуть требуемого результата. Данные ДСК исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристики волокон ПГБ, содержащих наночастицы

Образец	$T_{пл}$	$T_{кр}$	χ	$d_{ср}$	R
Волокно ПГБ	177	74	73	3,0-5,0	1.5-2.0
Волокно ПГБ с TiO_2 (анатаз), 0,1%	178	68	72	2,0-3,0	2.5-2.8
Волокно ПГБ с ηTiO_2 , 0,1%	177	69	72	2,5-3,0	1.7-2.4
Волокно ПГБ с $nc-Si$, 0,1%	179	67	71	0,8-1,2	3.0-3.2

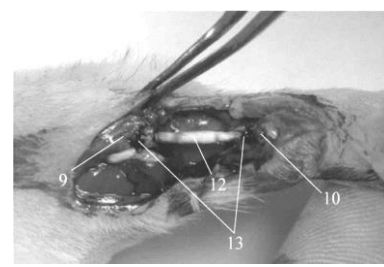
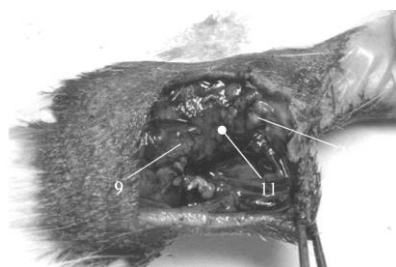
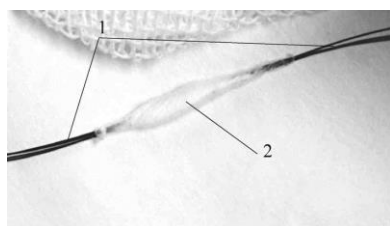
$T_{пл}$ – температура плавления, °С; $T_{кр}$ – температура кристаллизации, °С; χ – степень кристалличности (ДСК), %; $d_{ср}$ – средний диаметр волокна, мкм; R – дихроичное отношение ПГБ.

Из данных видно, что наименьшей температурой кристаллизации, степенью кристалличности и степенью ориентации (дихроичное отношение R) обладают волокна с 0,1 масс.% нанокристаллического кремния. На данный материал получен патент РФ. В таблице 7 приведены полученные показатели роста клеток МСК на различных волокнистых матриксах.

Таблица 7 - Показатели роста мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для различных образцов волокнистых материалов на основе ПГБ.

Образец	Количество клеток в мл, $\cdot 10^3$, (ед).		
	24 ч	72 ч	Диаметр волокна, мкм
ПГБ	40	148	3,0 – 5,0
ПГБ + TiO_2 (анатаз)	30	175	2,0 – 3,0
ПГБ + ηTiO_2	65	235	2,5 – 3,0
ПГБ + $nc-Si$	75	245	0,8 – 1,2

Из данных таблицы 7 следует, что нетканый материал на основе наноразмерных и ультратонких волокон ПГБ с нанокристаллическим кремнием в качестве структурного модификатора обладает самой высокой способностью к пролиферации живых клеток, что является ключевым фактором для создания биорезорбируемых искусственных имплантатов для регенерации соединительных тканей организма. Были сформованы нетканые волокнистые маты на основе описанных волокон ПГБ.



А

Б

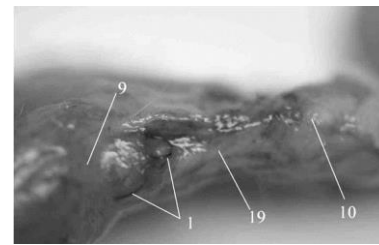
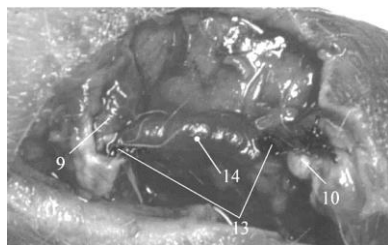


Рисунок 38 - Биополимерный имплантат, состоящий из высокопрочных нитей (1), армирующих слой нетканого волокнистого материала (2) из ПГБ-волокон.

Рисунок 39 - Сухожильно-связочный аппарат конечности крысы породы Wistar. 9 – икроножная мышца; 10 – пяточный бугор; 11 – тотальный дефект ахиллова сухожилия; 12 – замещающий дефект ахиллова сухожилия имплантат; 13 – фиксирующие имплантат швы; 14 – пропитанный кровью имплантатный бугор; 19 – полноценный регенерат ахиллова сухожилия. А – дефект ахилова сухожилия, Б – установленный имплантат, В – капсуляция импланта, Г – регенерат живой ткани (5 недель).

На основе данного нетканого волокнистого мата были разработаны и изготовлены опытные лабораторные образцы искусственных имплантатов (рис. 38), состоящие из опорных прочных нитей из полилактогликолида, на которые был нанесен кондуктивный слой модифицированных волокон ПГБ. Полученные имплантаты были использованы в исследованиях *in vivo* на лабораторных крысах. Были проведено лечение (восстановление) ахиллова сухожилия крыс (рис. 39). Имплантат показал отличный результат. Через 5 недель у крыс был сформирован собственный регенерат сухожилия, а имплантат почти полностью биорезорбировался. По результатам работы был получен патент РФ.

Основные выводы:

1. На основе биоразлагаемого природного ПГБ получена серия бинарных полимерных композитов, где в качестве второго полимерного компонента использовалась серия синтетических полимеров с возрастающей полярностью (убывающей гидрофобностью) в последовательности: ПЭНП > СПУ > ПА > сополимер ПВС-ВА. Выбор состава данной последовательности обусловлен необходимостью более глубоко раскрыть роль межмолекулярных взаимодействий в композитах, влиянием фазового состояния и фазовых переходов в системах на их функциональное поведение, которое проявляется как комплекс диффузионных и барьерных, механических термических характеристик.
2. Для разработанных биоразлагаемых композитов на основе ПГБ показана фундаментальная роль химической структуры синтетических полимеров, охарактеризованная как гидрофильность. В качестве количественного критерия гидрофильности использовалась равновесная сорбция воды, представленная в координатах уравнения Флори-Хаггинса. Такой подход оказался весьма плодотворным при классификации известных полимеров по степени гидрофильности.
3. ПГБ и ПЭНП в смесях практически не взаимодействуют, что приводит к образованию в слабо ориентированной матрице ПЭНП ультратонких фибриллярных анизотропных

структур ПГБ, армирующих матрицу полиэтилена и определяющих сорбционные, барьерные и механические свойства.

4. Комбинация ПГБ и СПУ характеризуются слабыми межмолекулярными взаимодействиями. Наличие водородных связей между СПУ и ПГБ влияет на формировании кристаллической структуры ПГБ и, соответственно, на комплексе физико-механических и диффузионных характеристик материалов.
5. В смесях ПГБ и ПА, благодаря значительному межмолекулярному взаимодействию формируется протяженный межфазный слой по границе раздела фаз, приводящий к росту микропористости, коэффициентов диффузии воды и ее сорбционной емкости.
6. Рост интенсивности межмолекулярного взаимодействия между молекулами ПГБ и сополимера ПВС-ВА, приводит к их частичной совместимости в аморфной фазе. Получены неаддитивные зависимости диффузионных характеристик от состава смесей, связанные с уплотнением аморфной фазы в результате образования сетки водородных связей.
7. При разработке нанотехнологии электроформования ультратонких волокон ПГБ показана важная роль параметров полимерных раствора (состав, вязкость, проводимость), когда последние определяют дефектность, диаметр, геометрию и морфологию исходных и модифицированных ультратонких волокон ПГБ.
8. ДПД влияет на надмолекулярную структуру и геометрию ПГБ волокна. Лимитирующей стадией общего процесса высвобождения ДПД является диффузия в полимерном волокне.
9. В нетканых материалах наночастицы Si и TiO₂ приводят к снижению скорости кристаллизации и уменьшению диаметра ПГБ волокна.
10. В работе впервые были получены и исследованы новые фибриллярные матрицы ПГБ, содержащие атимикробные вещества – металлокомплексы тетрафенилпорфирина. Инкапсуляция данного металлокомплекса в ПГБ волокна приводит к существенному изменению геометрии и морфологии полимерных волокон, а в конечном итоге к созданию новых атимикробных материалов для фотодинамической терапии.
11. Совместно с Центром травматологии и ортопедии Дорожной клинической больницы им. Н.А Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД» разработаны новые инновационные биорезорбируемые искусственные имплантаты для регенерации соединительной ткани на основе наноструктурированных волокон ПГБ.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

Статьи, входящие в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций, Scopus, Web of Science

1. Ольхов А.А., Маркин В.С., Косенко Р.Ю., Гольдштрах М.А., Заиков Г.Е., Иорданский А.Л. Паропроницаемость смесевых пленок на основе полигидроксibuтирата и полиэтилена // Вестник Казанского Технологического Университета. - 2015. - Т. 18. - №3. - С. 107-109.
2. Ольхов А.А., Маркин В.С., Косенко Р.Ю., Гольдштрах М.А., Заиков Г.Е., Власов С.В., Иорданский А.Л. Структура и механические свойства экструзионных смесевых пленок на основе полиэтилена и полигидроксibuтирата // Вестник Казанского Технологического Университета. - 2015. - Т. 18. - №3. - С. 121-125.
3. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Власов С.В., Кручинина Е.К. Композиционные материалы на основе сегментированного полиуретана и полигидроксibuтирата // Пласт. массы. – 2003. - № 4. - С. 8-10.
4. Ольхов А.А., Гольдштрах М.А., Заиков Г.Е., Иорданский А.Л. Морфология смесей термопластичного полиуретана и полигидроксibuтирата // Вестник Казанского Технологического Университета. - 2015. - Т. 18. - №7. - С. 51-54.
5. Маркин В.С., Ольхов А.А., Ищенко А.А., Иорданский А.Л. Определение состава материалов на основе термопластичного полиуретана и полигидроксibuтирата методом ИК-спектроскопии // Клеи. Герметики. Технологии. - 2015. - № 7. - С. 30-33.
6. Ольхов А.А., Маркин В.С., Косенко Р.Ю., Гольдштрах М.А., Иорданский А.Л. Влияние способа формования пленок на взаимодействие в смесях полигидроксibuтират–полиуретан // Журнал прикладной химии. - 2015. - Т. 88. - №2. - С. 307-312.
7. Ольхов А.А., Панкова Ю.Н., Гольдштрах М.А., Косенко Р.Ю., Маркин В.С., Ищенко А.А., Иорданский А.Л. Структура и диффузионные свойства пленок на основе смесей полиамид—полигидроксibuтират // Материаловедение. - 2015. - № 10. - С. 20-27.
8. Olkhov A.A., Markin V.S., Kosenko R.Yu., Goldshtrakh M.A., Zaikov G.E., Iordanskiy A.L., Pankova Yu.N. Biodegradable blends based on polyhydroxybutyrate: structure and water diffusion // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 10: Инновационная деятельность. - 2015. - № 2. - С. 59-72.
9. A.L. Iordanskii, A.A. Ol'khov, Y.N. Pankova, A.P. Bonartsev, G.A. Bonartseva, V.O. Popov. Hydrophilicity Impact upon Physical Properties of the Environmentally Friendly Poly(3-hydroxybutyrate) Blends: Modification Via Blending // Macromolecular Symposia. Special Issue: Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends. - 2006. - V. 233. – Iss. 1. P. 108–116.
10. Ольхов А.А., Маркин В.С., Косенко Р.Ю., Гольдштрах М.А., Иорданский А.Л. Метод контроля состава тонких пленок на основе смеси полигидроксibuтирата и полиамида // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. - 2016. - Т. 82. - №6. - С. 33 – 37.
11. Ol'khov A.A., Iordanskii A.L., Danko T.P. Morphology of poly(3-hydroxybutyrate) – polyvinyl alcohol extrusion films // Journal of Polymer Engineering. - 2015. - V. 35. - P. 765-771.

12. Pankova Yu.N., Shchegolikhin A.N., Iordanskii A.L., Zhulkina A.L., Ol'khov A.A., Zaikov G.E. The characterization of novel biodegradable blends based on polyhydroxybutyrate: The role of water transport // *Journal of Molecular Liquids*. - 2010. - V. 156. - №1. - P. 65-69.
13. Olkhov A.A., Vlasov S.V., Iordanskii A.L., Zaikov G.E., Lobo V.M. Water transport, structure features and mechanical behavior of biodegradable PHB/PVA blends // *J. of Appl. Polym. Sci.* – 2003. - V. 90. - № 6. – P. 1471 – 1476.
14. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Шаталова О.В., Кривандин А.В., Власов С.В. Фазовая структура и диффузионные свойства смесей полигидроксibuтирата и сополимера винилового спирта с винилацетатом // *Высокомолекулярные соед., сер. А.* – 2003. - Т. 45. - № 12. - С. 2010 – 2016.
15. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Фельдштейн М. М. Влияние некоторых параметров растворителя на структуру пленок из полигидроксibuтирата // *Пласт. Массы.* – 2004. - № 12. - С. 12 – 13.
16. Ольхов А.А., Староверова О.В., Гольдштрах М.А., Хватов А.В., Гумаргалиева К.З., Иорданский А.Л. Электроформование биоразлагаемого поли-3-гидроксibuтирата. Влияние характеристик полимерного раствора // *Химическая физика.* - 2016. - Т. 35. - № 10. - С. 53-62.
17. Olkhov A.A., Staroverova O.V., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Morphology of electrospun nanofibres of polyhydroxybutyrate // *AIP Conf. Proc.* – 2014. - 1599. – P. 558-561.
18. Ольхов А.А., Староверова О.В., Филатов Ю.Н., Кузьмичева Г.М., Иорданский А.Л., Стоянов О.В., Заиков Г.Е., Зенитова Л.А. Нановолокнистые биоматериалы на основе полигидроксibuтирата // *Вестник Казанского технологического университета.* - 2013. - Т. 16. - № 8. - С. 157-161.
19. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Шилкина Н.Г., Попов А.А., Филатова А.Г., Кучеренко Е.Л., Иорданский А.Л. Влияние лекарственного вещества на структуру и сегментальную подвижность ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* - 2017. – Т. 59. - № 1. - С. 53–62.
20. Иорданский А.Л., Ольхов А.А., Карпова С. Г., Кучеренко Е.Л., Косенко Р.Ю., Роговина С.З., Чалых А.Е., Берлин А.А. Влияние структуры и морфологии ультратонких волокон поли-3-гидроксibuтирата на диффузионную кинетику и транспорт лекарственных веществ // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* - 2017. – Т. 59. - № 3. - С. 273–284.
21. Староверова О.В., Шушкевич А.М., Кузьмичева Г.М., Ольхов А.А., Воинова В.В., Ольхов А.А., Жаркова И.И., Шайтан К.В., Складчук Е.Д., Гурьев В.В. Волокнистые матрицы для ткане-инженерных конструкций из поли-3-гидроксibuтирата и его композитов // *Технологии живых систем.* - 2013. - Т.10. - № 8. - С. 74-79.
22. Жаркова И.И., Староверова О.В., Воинова В.В., Андреева Н.В., Шушкевич А.М., Складчук Е.Д., Кузьмичева Г.М., Беспалова А.Е., Акулина Е.А., Шайтан К.В., Ольхов А.А.

Биосовместимость матриц для тканевой инженерии из поли-3-оксибутирата и его композитов, полученных методом электроформования // Биомедицинская химия. - 2014. - Т. 60. - Вып. 5. - С. 553-560.

23. Ольхов А.А., Староверова О.В., Бонарцев А.П., Жаркова И.И., Склянчук Е.Д., Иорданский А.Л., Роговина С.З., Берлин А.А., Ищенко А.А. Структура и свойства ультратонких волокон поли-(3-гидроксибутирата), модифицированных наночастицами кремния и диоксида титана // Все материалы. Энциклопедический справочник. - 2014. - № 12. - С. 2-13.

24. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Староверова О.В., Гумаргалиева К.З., Склянчук Е.Д., Аббасов Т.А., Ищенко А.А., Роговина С.З., Берлин А.А. Закономерности формирования структуры ультратонких волокон поли-(3-гидроксибутирата), модифицированных наночастицами // Химические волокна. - 2015. - №5. - С. 8-24.

25. Кузьмин М.В., Фадеева И.С., Горбачёв Д.П., Аббасов Т.А., Сенотов А.С., Фадеев Р.С., Фесенко Н.И., Ольхов А.А., Гурьев В.В., Акатов В.С. Оценка возможности использования нановолоконных биоимплантов на основе полигидроксибутирата для функционального восстановления ахиллова сухожилия // Медицинский академический журнал. - 2016. - Т. 16. - № 4. - С. 26-27.

26. Сенотов А.С., Ольхов А.А., Склянчук Е.Д., Фадеева И.С., Фадеев Р.С., Фесенко Н.И., Просвирин А.А., Лекишвили М.В., Гурьев В.В., Иорданский А.Л., Акатов В.С. Полнофункциональное восстановление ахиллова сухожилия нановолоконным имплантатом (экспериментальное исследование) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2016. - №4. - С. 50-54.

27. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Шилкина Н.Г., Тюбаева П.М., Попов А.А., Иорданский А.Л. Изучение биоразлагаемых композиций ультратонких волокон поли-3-гидроксибутирата, модифицированных комплексом железа(III) с тетрафенилпорфирином // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2017. - Т. 59. - № 3. - С. 262-272.

28. Лобанов А.В., Рубцова Н.А., Солина Е.В., Илатовский В.А., Ольхов А.А., Попов А.А., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е., Комиссаров Г.Г., Берлин А.А. Молекулярная агрегация металлофталоцианинов в комплексах с биосовместимыми полимерами и наночастицами // Вестник Казанского технологического университета. - 2017. - Т. 20. - № 9. - С. 17-20.

29. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Бакиров А.В., Чвалун С.Н., Шилкина Н.Г., Попов А.А. Матрицы поли(3-гидроксибутирата), модифицированные комплексом железа(III) с тетрафенилпорфирином. анализ структурно-динамических параметров // Химическая физика. - 2018. - Т. 37. - № 2. - С. 64-77.

30. Кононенко А.Б., Банникова Д.А., Савинова Е.П., Ольхов А.А., Лобанов А.В. Бактерицидные свойства волокнистого материала на основе полигидроксибутирата и

- железо(III)-порфиринов // РЖ «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». - 2017. - № 4 (24). - С. 83-88.
31. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Кривандин А.В., Шаталова О.В., Лобанов А.В., Попов А.А., Иорданский А.Л. Влияние комплекса цинк–порфирин на структуру и свойства ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2019. - Т. 61. - № 1. С. 67-81.
32. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Лобанов А.В., Попов А.А., Иорданский А.Л. Биоразлагаемые композиции ультратонких волокон поли-3-гидроксibuтирата с комплексами MnCl₂-тетрафенилпорфирин. динамика, структура и свойства // Российские нанотехнологии. - 2019. - Т. 14. - № 3–4. - С. 46–58.
33. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Попов А.А., Иорданский А.Л., Шилкина Н.Г. Характеристика параметров ультратонких волокон поли-3-гидроксibuтирата, модифицированных тетрафенилпорфирином // Материаловедение. - 2020. - № 4. - С. 3-14.
34. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Жулькина А.Л., Попова А.А., Иорданский А.Л. Нетканые материалы на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) с комплексом хлорид олова–порфирин, полученных электроформованием // Высокомолек. Соед. Серия А. – 2021. – Т. 63. - № 4. С. 249–262.
35. Лобанов А.В., Ольхов А.А., Попов А.А. Бактерицидные свойства волокнистого материала на основе полигидроксibuтирата и металлокомплексов порфиринов // Химическая безопасность. - 2018. - Т. 2. - № 2. - С. 78 – 84.
36. Ol'khov A.A., Lobanov A.V., Kosenko R.Y., Markin V.S., Filatova A.G., Ovchinnikov V.A., Iordanskii A.L., Bychkova A.V. Quantitation of iron(III) ions complexed by tetraphenylporphyrin and its effect on the structure of ultrafine poly(3-hydroxybutyrate) fibers // Inorganic Materials: Applied Research. - 2020. - Т. 11. - № 4. - С. 886-892.
37. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Попов А.А., Иорданский А.Л., Шилкина Н.Г. Характеристика параметров ультратонких волокон поли-3-гидроксibuтирата, модифицированных тетрафенилпорфирином // Материаловедение. - 2020. - № 4. - С. 3-14.
38. Ol'khov A.A., Tyubaeva P.M., Zernova Yu.N., Kurnosov A.S., Karpova S.G., Iordanskii A.L. Structure and Properties of Biopolymeric Fibrous Materials Based on Polyhydroxybutyrate–Metalloporphyrin Complexes // Russian Journal of General Chemistry. - 2021. - V. 91. - No. 3. - P. 546-553.
39. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Жулькина А.Л., Попов А.А., Иорданский А.Л. Нетканые материалы на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) с комплексом хлорид олова – порфирин, полученных электроформованием // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2021. - Т. 63. - № 4. - С. 249-262.

40. Tyubaeva P.M., Olkhov A.A., Lobanov A.V., Popov A.A. Methods of the effective modification of polymer composite materials by complexes of metalloporphyrins with Fe, Mn and Zn // AIP Conference Proceedings. 16. Ser. "Proceedings of the 16th International Conference on Industrial Manufacturing and Metallurgy. - ICIMM 2021". - 2022. - P. 020059. DOI: 10.1063/5.0074471.
41. Karpova S.G., Lobanov A.V., Olkhov A.A., Chumakova N.A., Iordanskii A.L., Vetcher A.A. Evaluation and characterization of ultrathin poly(3-hydroxybutyrate) fibers loaded with tetraphenylporphyrin and its complexes with Fe(III) and Sn(IV) // Polymers. - 2022. - V. 14. - № 3. - P. 610.
42. Ольхов А.А., Тертышная Ю.В., Лобанов А.В., Иорданский А.Л. Влияние комплекса Mn(III) хлор-тетрафенилпорфирина на морфологию и свойства биоразлагаемых полиэфиров // Материаловедение. - 2022. - № 6. - С. 9-16.

Монографии и главы в сборниках и монографиях

1. Бычкова А.В., Карпова С.Г., Ольхов А.А., Иорданский А.Л. Биоразлагаемые инновационные формы для доставки низко- и высокомолекулярных соединений терапевтического назначения [Глава 9, с. 303-340] // Синтез и функциональные свойства гибридных наночастиц биоактивных и лекарственных веществ / Под ред. М.Я. Мельникова, Л.И. Трахтенберга / М.: ТЕХНОСФЕРА. - 2019. – 384с. ISBN 978-5-94836-561-9.
2. Иорданский А.Л., Ольхов А.А. Биоразлагаемые ультратонкие волокна для контроля доставки лекарств. Структура и морфология микроволокон поли(3-гидроксибутирата); диффузионный транспорт воды и лекарственных соединений // Palmarium Academic Publ. - 2017. - 62 p. (ISBN 978-620-2-38012-6).
3. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu. N., Kosenko R.Yu., Zaikov G.E. Transport of water as structurally sensitive process characterizing morphology of biodegradable polymer system // in book «Polymer and biopolymer analysis and characterization» / Ed. By G. E. Zaikov, A. Jimenez - New-York: Nova Sci. Publ. – 2007. - P. 103 – 116.

Патенты

1. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Тарасова Н.А., Власов С.В. Саморазрушающаяся полимерная композиция на основе полиолефина // Патент RU 2444544 С2. - Оpubл. 10.03.2012.
2. Соколов Ю.В., Ольгаренко Г.В., Булгаков В.И., Капустина Т.А., Ольхов А.А. Экологически безопасный способ увлажнения широких междурядий почв легкого гранулометрического состава при капельном орошении // Патент RU 2664570 С2. - 21.08.2018. – Оpubл. 21.08.2018. - Бюл. № 24.

3. Ольхов А.А., Староверова О.В., Иорданский А.Л., Филатов Ю.Н., Ищенко А.А., Симонов-Емельянов И.Д. Нановолокнистый полимерный материал. // Патент RU № 2543377 С2. - Оpubл. 27.02.2015. - Бюл. № 6.
4. Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Пантюхов П.В., Масталыгина Е.Е., Путников А.Е., Попов А.А. Нановолокнистый полимерный материал с высокими прочностными показателями и стойкостью к УФ излучению // Патент RU 2689626 С1. - Оpubл. 2019.
5. Склянчук Е.Д., Ольхов А.А., Акатов В.С., Гурьев В.В., Иорданский А.Л., Филатов Ю.Н., Аббасов Т.А., Фадеева И.С., Староверова О.В., Склянчук О.Г. Способ повышения регенерационного потенциала имплантатов для восстановительной хирургии соединительной ткани // Патент RU № 2561830 С1. – Оpubл. 10.09.2015. - Бюл. №25.
6. Ольхов А.А., Лобанов А.В., Тюбаева П.М., Карпова С.Г., Попов А.А., Иорданский А.Л. Ультраволокнистый биополимерный материал с бактерицидным эффектом // Патент RU 2681319 С1. - Оpubл. 06.03.2019. - Бюл. № 7.
7. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Самойлов Н.А., Ищенко А.А., Берлин А.А. Биодegradуемый сорбирующий материал для сбора нефти и нефтепродуктов и способ его получения // Патент RU 2714079 С1. – Оpubл. 11.02.2020.
8. Ольхов А.А., Буря Г.Ф., Астахов И.Ю., Курносов А.С., Иорданский А.Л. Способ повышения регенерационного потенциала имплантируемого материала для восстановительной хирургии (варианты) // Патент RU 2721880 С1. – Оpubл. 25.05.2020.