

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.Н. СЕМЕНОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*



**ОЛЬХОВ АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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

1.4.7 – высокомолекулярные соединения

диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный консультант  
доктор химических наук, профессор  
Иорданский А. Л.

Москва 2023 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	15
1.1. Биоразлагаемые материалы на основе полигидроксибутирата (ПГБ)..	15
1.2. Физическая модификация ПГБ с помощью вытяжки и термообработки .....	18
1.3. Смеси ПГБ с полимерами природного происхождения.....	22
1.3.1. Полисахариды.....	22
1.3.2. Целлюлоза и её производные.....	28
1.3.3. Лигноцеллюлоза.....	32
1.3.4. Хитин.....	34
1.3.5. Полиоксиалканоаты.....	36
1.4. Смеси ПГБ с синтетическими биоразлагаемыми полимерами.....	37
1.4.1. Полимолочная кислота.....	37
1.4.2. Поликапролактон.....	39
1.4.3. Полипропилен карбонат.....	41
1.4.4. Полибутиленсукцинат, полиоксиэтилен, поливиниловый спирт ...	42
1.4.5. Смеси с эластомерами.....	44
1.4.6. Смеси с полиолефинами.....	45
1.5. Композиты ПГБ с натуральными волокнами.....	47
1.6. Неорганические нанонаполнители.....	52
1.7. Химическая модификация ПГБ.....	56
1.8. Основные направления использования композиционных материалов на основе ПГБ.....	61
1.9. Композиты и смеси полигидроксиалканоатов: свойства и области применения.....	63
1.9.1. Биосовместимость.....	64
1.9.2. Механические свойства.....	67
1.9.3. Использование нанонаполнителей для улучшения барьерных свойств.....	68
1.9.4. Биодegradация.....	69
1.9.5. биомедицинские приложения материалов на основе ПГБ и композиций с другими биополимерами.....	71
1.10. Волокнистые матрицы на основе ПГБ.....	86
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	100
2.1. Объекты исследования.....	100
2.2. Методы исследования.....	104
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	112
Раздел I. Структурная организация и диффузия воды в гетерофазных бикомпонентных пленочных матрицах на основе полигидроксибутирата и синтетических полимеров различной гидрофильности.....	112
Часть 1. Смеси на основе полигидроксибутирата и полиэтилена.....	115

Часть 2. Смеси на основе полигидроксипропаната и сегментированного полиуретана.....	131
Часть 3. Смеси на основе полигидроксипропаната и полиамида.....	156
Часть 4. Смеси на основе полигидроксипропаната и сополимера винилового спирта с винилацетатом.....	171
Раздел II. Гетерогенные фибриллярные матрицы на основе ультратонких и нановолокон поли-(3-гидроксипропаната), модифицированных функциональными веществами.....	184
Часть 1. Влияния полярности растворителя на структуру матриц полигидроксипропаната.....	185
Часть 2. Влияние основных технологических характеристик полимерного раствора на электроформование и структуру волокон полигидроксипропаната.....	190
Часть 3. Структура и диффузионный транспорт в гетерогенных фибриллярных матрицах пролонгируемого высвобождения лекарственного вещества на основе полигидроксипропаната .....	207
Часть 4. Закономерности формирования структуры ультратонких волокон полигидроксипропаната для создания биорезорбируемых тканевых инженерных конструкций. ....	240
Часть 5. Структура гетерогенных ультраволокнистых матриц с антибактериальным эффектом на основе полигидроксипропаната и металлокомплексов тетрафенилпорфирина. ....	293
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	336
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	338
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	348

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время многие ученые мира прогнозируют уменьшение запасов нефти и газа – основного источника для производства полимеров. Альтернативным источником сырья для синтеза полимеров являются вещества, которые производятся самой природой, то есть растениями и микроорганизмами. Эти материалы могут заменить некоторые виды традиционных термопластов. Вследствие своих уникальных свойств биополимеры могут входить в композиции с искусственными полимерами, придавая им дополнительные полезные для потребителя свойства. Поэтому разработка новых биополимерных многокомпонентных и высокопористых 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 ассимилирующиеся в живом организме; матрицы для контролируемого выделения лекарств, биodeградируемые сорбенты и пр.) представляет чрезвычайно важную научно-техническую задачу современной науки.

Наиболее широкое распространение в настоящее время получили биополимеры класса полиалканоатов. Ярким и наиболее востребованным в медицине, экологии, гигиене и биоупаковке стал поли-3-гидроксibuтират (ПГБ). Он обладает уникальным сочетанием свойств, делающих его применение достаточно эффективным во многих отраслях народного хозяйства: термопластичность, технологичность, высокие механические показатели, пьезоэлектрические свойства, умеренная гидрофобность, высокие биосовместимость, тромборезистентность и экологичность, биорезорбируемость и полная биodeградация в условиях окружающей среды до углекислого газа и воды. Однако гомогенные матрицы (пленки, листы, прутки и др.) на основе ПГБ имеют несколько недостатков, существенно

ограничивающих область применения этого замечательного биополимера: низкие показатели ударной прочности, относительного удлинения и диффузионно-транспортные свойства, являющиеся следствием высоких кристалличности (65-85%) и жесткости полимерной цепи в аморфных областях. Одним из экономически и технологически целесообразных направлений модификации ПГБ для производства широкого спектра материалов и изделий можно считать создание смесей и композитов на его основе, например гетерогенные матрицы пленочного и нетканого типа. Поэтому разработка многокомпонентных гетерогенных пленочных и волокнистых биополимерных систем является актуальным направлением современного материаловедения.

**Степень разработанности темы исследования.** ПГБ и другие кристаллизующиеся полиоксиалканоаты благодаря своим достаточно высоким механическим характеристикам, биосовместимости и биодegradации в мировой практике достаточно продолжительное время использовались исключительно в медицинских целях для производства ряда изделий конструкционного назначения, мембранных материалов и матриц: биорезорбируемые винты, пластины, штифты, скобы, шпагаты, шовные нити, пародонтологические мембраны, хирургические сетчатые эндопротезы, бандажи, заплаты, плаги-эндопротезы, протезы сосудов, кардиоваскулярные стенты-эндопротезы, каркасные проводники для регенерации нервов, искусственные клапаны сердца и другие имплантируемые эндопротезы, что достаточно полно отражено в работах таких исследователей, как: Бонарцева А.П., Воиновой В.В., Волкова А.В., Мураева А.А., Бойко Е.М., Венедиктова А.А., Диденко Н.Н., Долгалева А.А..

Для значительного расширения диапазона физико-механических, диффузионно-транспортных, термических, технологических, биодegradационных (Ong, S.Y.; Chee, J.Y.; Sudesh, K. Zhila, N.O.; Шишацкая Е.И., Волова Т.Г., Бонарцева Г.А., Шайтан К.В., Бонарцев А.П., Кирпичников М.П.) и физическая модификация, включающая смеси и композиты, в том

числе нанокompозиты (Samrot A.V., Samanvitha S.K., Shobana N., Renitta E.R., Kumar S.S., Abirami S., Dhiva S., Bavanilatha M., Prakash P.). Технология синтеза сополимеров на основе полиоксиалканоатов в России активно развивается такими учеными, как Бонарцева Г.А., Бонарцев А.П., Волова Т.Г., Шишацкая Е.И. и др. Технологии физической модификации ПГБ в России наиболее широко описаны в работах Иорданского А.Л., Шибряевой Л.С. и др. Последний путь считается наиболее эффективным с точки зрения экономико-технологических показателей. Создание смесей и композитов, включающих в себя тонкодисперсные или наноразмерные частицы, а также высокопористых материалов нетканого типа на основе ультратонких и наноразмерных фибрилл открывает дополнительные перспективы использования матриц на основе ПГБ в медицине, гигиене, упаковке, сельском хозяйстве и экологии, как продемонстрировано в работах Abutaleb A., Arun Prasanna V. и др.

К настоящему времени опубликовано большое количество работ по смесям и композитам на основе ПГБ. В большинстве работ отечественных и зарубежных авторов рассматриваются некоторые структурные особенности и функциональные свойства материалов. Как правило, в смесях ПГБ используют полимеры различной гидрофильности (полярности). В этих публикациях авторами не дается глубокая 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 представление материала, как иерархически организованной полимерной системы дает наиболее глубокое понимание механизма структурообразования и кинетики диффузионно-транспортных и деградиационных процессов. Благодаря своей многоуровневой иерархической организации структуры данные материалы обладают заданным сочетанием свойств и возможностью регулирования

физико-химических и технологических характеристик при простом изменении соотношения компонентов. Применяя полимеры с различной степенью гидрофильности или полярности, можно регулировать уровень межфазного взаимодействия и тем самым изменять фазовую структуру в полимерных смесях и композитах. Возможность целенаправленного изменения морфологии полимерных материалов открывает широкие возможности для программирования функциональных свойств конечного продукта, кинетики диффузионно-транспортных процессов и закладывает возможность регуляции его жизненного цикла и утилизации в естественных или искусственных условиях.

**Цель и задачи исследования.** Целью исследования является установление и обобщение основных фундаментальных принципов формирования структуры в гетерогенных многофазных матрицах на основе смесей поли-3-гидроксибутирата с синтетическими полимерами различной степени гидрофильности и в гетерогенных фибриллярных материалах, модифицированных функциональными веществами и наноразмерными наполнителями.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить пленочные матрицы из смесей ПЭ и ПГБ. Исследовать структуру, физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства материалов;
2. Получить пленочные матрицы из смесей СПУ и ПГБ. Исследовать структуру, физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства материалов;
3. Получить пленочные матрицы из смесей ПА и ПГБ. Исследовать структуру, физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства материалов;

4. Получить пленочные матрицы из смесей ПВС-ВА и ПГБ. Исследовать структуру, физико-механические и сорбционно-диффузионные свойства материалов;

5. Получить нетканые волокнистые матрицы на основе ПГБ. Исследовать влияние характеристик раствора на морфологию материала,

6. Получить нетканые волокнистые матрицы с наночастицами Si и TiO<sub>2</sub>. Изучить структуру материалов и их биосовместимость с помощью методики пролиферации стволовых клеток;

7. Изготовить искусственный имплантат ахиллова сухожилия на основе нетканого волокнистого матрикса ПГБ и провести изучение его на лабораторных крысах *in vivo*;

8. Получить нетканые волокнистые матрицы с лекарственным веществом (дипиридамолом - ДПД). Изучить структуру материалов и кинетику высвобождения ДПД;

9. Получить нетканые волокнистые матрицы с антибактериальными веществами (метало комплексами тетрафенилпорфирина). Изучить структуру материалов и антибактериальные свойства.

#### **Научная новизна работы.**

- Впервые установлены корреляционные зависимости между степенью гидрофильности, уровнем межмолекулярного взаимодействия и процессами кристаллизации в гетерофазных полимерных системах на основе ПГБ.

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

- Впервые дан количественный анализ диффузии и сорбции воды в матрицах на основе ПГБ и умеренно гидрофильного полимера в зависимости от состава.



- Установлено, что молекулы ПГБ при взаимодействии с молекулами гидрофильных полимеров формируют сетку водородных связей, приводящую к уплотнению аморфной фазы и, тем самым, к снижению сорбционной емкости и диффузионных характеристик.

- Впервые для исследованных систем установлены и обобщены взаимосвязи между характеристиками полимерного раствора, геометрией и морфологией ультратонких и нановолокон ПГБ, полученных методом электроформования и разработаны математические модели диффузионно-транспортных процессов высвобождения модельного лекарственного вещества из фибриллярных матриц ПГБ.

- Впервые были 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 установлены зависимости параметров надмолекулярной структуры композитных фибриллярных матриц ПГБ от концентрации атимикробных веществ – металлокомплексов тетрафенилпорфирина.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты работы представляют оригинальное, комплексное и систематическое исследование структуры и функций полимерных смесей и композитов на основе поли-3-гидроксипропаната (ПГБ), образующих матрично-фибриллярные 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 фибриллярных 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 ультраволокнистый материал с высоким антибактериальным эффектом на основе полигидроксибутирата, полилактида или их смесей с комплексами марганца(III) с тетрафенилпорфирином.

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

Практическая значимость диссертации подтверждена 8 патентами Российской Федерации.

**Методы исследования.** Пленки на основе смесей полимеров и нетканые волокнистые 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 матриц 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 обоснованность выводов работы обеспечена использованием теоретически обоснованных и практически проверенных методов, а также 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 изданиях, доложены на научных конференциях 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 статьях, опубликованных в российских и международных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, индексируемых в РИНЦ, Web of Science и Scopus, 3 монографиях, 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 413 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 нанопибриллярные композиты для селективной очистки сточных вод» Российского Фонда Фундаментальных Исследований.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Биоразлагаемые материалы на основе полигидроксибутирата (ПГБ).

Негативное воздействие на окружающую среду, связанное с отходами синтетических полимеров, производимых на основе газа и нефти, в сочетании с высокими мировыми ценами на сырую нефть, а также наметившимся истощением нефтяных и газовых ресурсов, вызывало серьезную озабоченность медицинских специалистов и экологов. В конце 2021 года, по статистическим оценкам, в восьми отраслях промышленности было произведено 8300 миллионов метрических тонн полимеров на основе первичного нефтяного сырья для смол, волокон и модифицирующих добавок. Из них 12% было сожжено, 9% переработано и 79% хранится на свалках или утилизировано в естественной среде [1]. Следует отметить, что основными источниками полимерных отходов сегодня являются ПП и ПЭ, на долю которых приходится 46% мирового производства, а 63,4% используются в упаковочной промышленности. Исходя из нынешних тенденций в области производства и обращения с отходами, ожидается, что к 2050 году на свалке будет размещено около 120 000 тонн отходов не поддающихся биологическому разложению полимеров [2].

Понимая потенциальную опасность глобального загрязнения окружающей среды неразлагаемыми полимерами, многие страны инициировали стратегию и политику, дорожная карта которых составлена для решения глобальной проблемы сохранения окружающей среды. Например, Германия и Дания были одними из первых, кто запретил одноразовые пластиковые пакеты в большинстве розничных магазинов еще в 1990-х годах. Впоследствии страны Африки, Азии и Европы постепенно ввели запреты или принудительное введение налогов и сборов за потребление неразлагаемых пластиковых пакетов, что способствовало значительному сокращению их общего потребления [3]. Для устранения основной причины загрязнения окружающей среды, наиболее действенным

является подход, заключающийся в использовании полимеров природного происхождения в качестве альтернативы синтетическим полимерным материалам на основе нефти и газа, во многом благодаря их превосходным экологичным свойствам.

Одним из наиболее перспективных биополимеров является полигидроксibuтират (ПГБ), биогенный представитель полиоксиалканоатов (ПОА), производимый в объеме клеток-продуцентов путем ферментации. Впервые ПГБ был обнаружен Lemoigne в 1920-е годы как внутриклеточное хранилище энергии и углерода, которые сохраняются в различных микроорганизмах, таких как бактерии *Alcaligenis eutrophus*, *Bacillus* и *Pseudomonas* [4,5] и многих других. ПГБ характеризуется улучшенными механическими свойствами, сопоставимыми со 100% мезодидами полипропилена (ПП) и полиэтилена (ПЭ). Высокая стереохимическая регулярность ПГБ определяет высокую кристалличность гомополимера, достигающую 70-75 %, что способствует проявлению его качественных механических свойств, в частности, таких как высокий модуль упругости, 2,5-3 ГПа, и предел прочности при разрыве равный 35-40 МПа. Кроме того, ламелярная, пластинчатая морфология кристаллической фазы биопориэфира определяет эффективные газо-барьерные свойства, в частности, проявляющиеся в виде низкой проницаемости водяного пара на уровне 560 г мкм/м<sup>2</sup>/сут, что делает пленки ПГБ подходящими для их использования в виде упаковок пищевых продуктов низкого класса [6-15].

Кроме того, ПГБ является биоразлагаемым и биосовместимым, что, в свою очередь, определяет его экологическую судьбу с точки зрения экотоксичности и токсичности человека [16]. Как таковой, ПГБ нашел применение в технических тканях и биомедицинских материалах, таких как хирургические шовные нити, матрицы для доставки лекарств с контролируемым высвобождением, хирургические сетки, повязки и рассасывающиеся нервные проводники, тканевые импланты для регенерации связок, костей и нервов, хрящей и сердечно-сосудистой хирургии [17-22].



В то время как ПГБ обладает многими полезными свойствами, его широкое применение было ограничено из-за множества ограничений которые включает в себя: (1) эффект старения полимера в следствие вторичной кристаллизации, которая приводит к охрупчиванию полимерной матрицы [23]; (2) низкую скорость кристаллизации и низкую плотность зародышеобразования, которые способствуют образованию крупных сферолитов, облегчая образование трещин и разломов, приводя к низкому относительному удлинению при разрыве 5-7% [24], (3) термическую нестабильность из-за узкого окна термической обработки, где ПГБ деградирует в результате случайного разрыва цепи на сложноэфирной связи в диапазоне температур 170-200 °С [25,26] и, наконец, (4) все еще высокую стоимость производства, которая ограничивает его конкурентоспособность в промышленном и коммерческом применении [27-29].

Для упрочнения ПГБ было разработано множество технологических операций таких как модификация путем волочения и термической обработки, смешение с материалами из природных источников и синтетическими полимерами с компланарными молекулярными структурами; включение натуральных волокон или жестких наполнителей для формирования армированных композитов и, наконец, модификация путем химической функционализации ПГБ макромолекул. Повышение комплекса физико-механических характеристик достигается при этом за счет взаимодействия по границе раздела полимерных фаз [30–34]. Поэтому повышение эффективности этих характеристик составляет актуальную и практически необходимую задачу, решение которой привлекает интерес многих исследовательских групп в области химии полимерных материалов. Не смотря на необходимость фундаментального рассмотрения и практической важности поставленной задачи, существует весьма ограниченный список публикаций, направленных на эффективное упрочнение материалов/изделий на основе ПГБ. В данной презентации автор ставит своей задачей представить новейший обзор основных подходов к улучшению эффективности

прочностных характеристик ПГБ, а также рассмотреть его перспективы как функционального материала в биомедицине, упаковочной индустрии и при решении экологических проблем.

## **1.2. Физическая модификация ПГБ с помощью вытяжки и термообработки**

Степень кристалличности и размер кристаллитов в значительной мере определяют механические, транспортные и термические свойства полимеров. Высокая стереохимическая регулярность ПГБ и низкая скорость зародышеобразования приводят к образованию очень крупных сферолитов, что способствует межсферолитному растрескиванию. Кроме того, вторичная кристаллизация, приводящая к совершенствованию кристаллической структуры, происходит в аморфных зонах, которая для высококристаллического ПГБ ограничена узким пространством между полимерными кристаллами. Структурные ограничения аморфной фазы и несовершенство ламелей и сферолитов приводит к реорганизации сферолитов в пластинчатую структуру и становится причиной роста хрупкости биополиэфира существенно ухудшающее его механических характеристик [35]. Поэтому комбинация механической вытяжки, которая изменяет ориентацию молекулярных цепей вдоль направления растяжения и термического отжига при повышенных температурах также как и повторное старение при комнатной температуре, может предотвратить вторичную кристаллизацию, улучшая общую вязкость и пластичность [36,37]. В этом разделе обсуждаются различные составы ПГБ, которые были подвергнуты термическому отжигу.

Например, группа исследователей из Института РИКЕНА сообщила о серии новых процессов вальцевания и отжига для смягчения негативных последствий старения и восстановления вязкости путем подбора коэффициентов вытяжки и температурного режима отжига. В результате ультра-высокой молекулярной массы ПГБ пленки (СВМПЭ-ПГБ), которые были получены при одноосном растяжении при  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  в силиконовом

масле, с последующим отжигом при 160 °С в течение 2 ч показали значительное увеличение относительного удлинения при разрыве от 6 до 67% и прочности от 77 до 100 МПа, за счет модуля Юнга, так как он уменьшился с 2,3 до 1,8 ГПа [38]. Интересно отметить, что данные свойства сохранялись в течение 6 месяцев при подросшем модуле Юнга 2,5 ГПа, предел прочности при растяжении 100 МПа и относительное удлинение при разрыве оставались неизменными. После чего авторы сообщили, что пленка, отожженная при низкой температуре (100 °С в течение 2 ч), показала более высокую прочность на растяжение, в то время как при высокой температуре (160 °С в течение 2 ч) модуль Юнга был выше. Вторая вытяжка и отжиг еще больше увеличили прочность на растяжение и модуль Юнга примерно до 388 МПа и 2,94 МПа соответственно, что сопровождалось снижением относительного удлинения на 25% [38].

Та же исследовательская группа дополнительно варьировала процесс, используя экструдер лабораторного масштаба для плавления волокон, после чего последовала комбинация холодного волочения с использованием воды со льдом при температуре 4 °С, второго волочения при комнатной температуре и заключительного процесса термического отжига для повышения общей кристалличности. В два этапа вытянутое (600% + 1000%) и отожженное волокно показало общее улучшение по сравнению с исходным ПГБ, достигнув предела прочности при растяжении 1,3 ГПа, относительного удлинения при разрыве 35% и Модуль Юнга составляет 18,1 ГПа. Усиливающий эффект был обусловлен образованием пластинчатых кристаллов β-формы, удерживаемых в двумерных аморфных цепях между кристаллами α-формы (конформация  $Z_1$  спирали), образует плоскую зигзагообразную конформацию, которая увеличивает выравнивание полимерных цепей, способствуя высоким механическим свойствам.

Кабэ и соавторы изготовили отожженные волокна из расплава ПГБ со сверхвысокомолекулярным ПГБ (UHMW-PHB) в составе 5/95 и 10/90 мас.% при аналогичных методах холодного вальцевания. Отожженное волокно из

смеси 5/95 показало улучшенные показатели прочности на растяжение, Модуль Юнга и относительное удлинение при разрыве достигают 242 МПа, 1,50 ГПа и 88% соответственно, что сопоставимо с полиэтилентерефталатом (ПЭТ). Результаты широкоугольной рентгеновской дифракции показали, что УНМВ-РНВ действует как зародышеобразующий агент, и добавление небольшого количества вызывает образование  $\beta$ -формы в пленках смеси. [40]

Объединение процесса вытяжки и отжига волокна также показало значительное влияние на упрочнение волокна РНВ-со-ННх [41]. Кроме того, Ли и соавторы показали, что отжиг позволяет двум несмешивающимся смесям связываться друг с другом, получая один  $T_g$ . В этой работе авторы использовали ПГБ и эпоксидированный натуральный каучук (ENR-50), в котором механизм реакции включал карбоксильные концевые группы деградированных коротких цепей ПГБ, реагирующих с эпоксидной группой ENR-50 [42]. Курусом и его коллегами [43] исследовано влияние отжига на механические свойства чистых ПГБ и его смеси с поли(этилен-со-метилакрилат-со-глицидилметакрилатом) (PEMAGMA). Старение произошло в не отожденном образце сразу после 18 ч, показав резкое различие в механических свойствах между образцом через 6 ч и 1 сут. Аналогичные наблюдения были выявлены при анализе DSC и SAXS, где эндотермы плавления образцов представляли один пик через 24 ч после обработки [43].

Это ясно указывало на то, что вторая фаза, PEMAGMA, действовала как зарождающий агент. Те же авторы дополнительно исследовали влияние отжига на инъектированные формованные образцы в двух условиях (110 °C в течение 10 мин и 125 °C в течение 1000 мин) и предложили механизм упрочнения [43]. Было обнаружено, что старение образца привело к появлению более тонких пластинок и несовершенных кристаллов между стабильными кристаллами, с большей площадью раздела между кристаллической и аморфной областями. Модификация отжигом снизила плотность укладки макроцепей в аморфных областях и образование дефектных кристаллитов в расплаве, в то время как стабильные кристаллиты

становятся толще с увеличением  $L$ ,  $l_c$  и  $l_a$ , повышая способность рассеивать энергию [43]. Более длительное время отжига позволило авторам получить однородную микроструктуру с более высокой кристалличностью, увеличенной толщиной ламелей и расширенной межфазной областью, что привело к заметному увеличению ударной вязкости с 400 до ~1000 Дж/м и 6-кратному увеличению удлинения с 2,5% до ~17% по сравнению с выдержанным образцом [43]. Влияние старения и отжига на ПГБ сочетается с тремя промышленными. Впоследствии были исследованы пластификаторы, в том числе триэтилцитрат (ТЕС), три(этиленгликоль) бис(2-этилгексаноат)(ТЕГ-ЕН) и трибутилцитрат (ТВС) [44]. Результаты показали увеличение ударной вязкости для всех смесей с пластификаторами. Однако как относительное удлинение при разрыве, так и прочность на растяжение уменьшились из-за трещин и пустот, возникающих в результате сжатия аморфного межслойного слоя в матрице. Пластификатор вынужденно выщелачивался, что в конечном итоге привело к ухудшению свойств вместо эффекта упрочнения [44].

Недавнее исследование, проведенное Хуфенусом и соавторами [45], было сосредоточено на влиянии добавок, различных схем вытяжки нитей и отжига под напряжением на волокно ПГБ с добавлением коммерческих добавок, нитрида бора (BN) в качестве зародышеобразующего агента и три-*n*-бутил (ТВС) в качестве пластификатора для улучшения его отжима расплава. Было отмечено, что кристаллизация была стабилизирована зародышеобразующими агентами, а колебания вязкости демпфирования были достигнуты за счет пластификаторов, что минимизировало термическую деградацию. С другой стороны, введение модификатора усилило кристаллизацию, снизив, таким образом, последующую дополнительную кристаллизацию [45]. Полученные в результате ориентированные волокна кристаллизовались в процессе вытяжки вплоть до полного затвердевания, при этом образуя высокоориентированную аморфную фазу ( $\beta$ -форма), кинетически ограниченную между выровненными

$\alpha$ -фазными кристаллическими, как это подтверждается методом широкоугольной рентгеновской дифракции (WAXD). Волокно продемонстрировало наивысшую прочность на растяжение 215 МПа при отжиге при 110 °С в течение 60 мин, что на 39% больше, чем при отжиге при 110 °С в течение 60 мин. чистое волокно, но с уменьшением деформации при растяжении на 16% [45]. Хотя отжиг, по-видимому, обладает структурирующим действием и является эффективным методом снижения хрупкости материалов на основе ПГБ и устранения последующего старения образцов, основная проблема по-прежнему заключается в компенсации падения ударной вязкости и сокращения удлинения при разрыве. Кроме того, сложность технологии и высокая стоимость по-прежнему создают препятствие для расширения масштабов и перехода от лабораторных условий к промышленному производству.

### **1.3. Смеси ПГБ с полимерами природного происхождения**

#### **1.3.1. Полисахариды**

Крахмал представляет собой полисахарид для хранения амилозы и амилопектина, который является крупнотоннажным, возобновляемым и биоразлагаемым ресурсом. Этот биополимер нашел применение в текстильной промышленности, в качестве склеивающих и упрочняющих агентов, а также в качестве клеев для производства бумаги. Смешение ПГБ с крахмалом широко исследовалось с единственной целью использования присущих крахмалу свойств, чтобы преодолеть ограничения ПГБ, и за последние годы был проведен анализ физической смеси крахмала и ПГБ. Например, в 2002 году Годбол и соавторы. [46] исследовали смешение, морфологию и термомеханические свойства композиций ПГБ/крахмала, приготовленных методом полива из растворителя. Термическая характеристика смесей выявила единственную температуру стеклования ( $T_g$ ) в диапазоне 63 °С – 87 °С, что свидетельствует о том, что данные комбинации составов биополимеров проявляли удовлетворительную совместимость при смешении [46]. Анализ ДСК показал кристаллическую

природу смесей с пиками плавления в диапазоне 165-168 °С. Для изученных пропорций, оптимальная прочность на растяжение была отмечена при соотношении ПГБ/крахмал 7:3, что примерно на 72% больше по сравнению с прочностью чистого ПГБ, составляющей 18,3 МПа [46]. Следует отметить, что смешение 30 частей недорогого крахмала с 70 частями дорогостоящего ПГБ приводит к существенному снижению материальных затрат. Более того, эти смеси были термически стабильны примерно при 203-223 °С, что всего лишь на 30 °С ниже по сравнению со смесями ПГБ/термопластичного крахмала. Новые доступные биопластики с перспективными эксплуатационными свойствами расширяют область применения ПГБ, например, для упаковки при покрытии бумаги и картона [46]. В аналогичном исследовании Чжан и соавторы [47] исследовали свойства ПГБ путем смешивания с различным кукурузным крахмалом, один из которых содержит 70% амилазы (крахмал 1), а другой содержит 72% амилопектина (крахмал 2). В этой работе было использовано аналогичное соотношение ПГБ/крахмал 70:30, которое было получено из расплава. Результаты показали двойное действие крахмала, как наполнителя в смеси с ПГБ, так и зародышеобразующего агента, что привело к значительному уменьшению размеров сферолитов ПГБ [47]. В результате термомеханические свойства были значительно улучшены, особенно для ПГБ и крахмала с высоким содержанием амилозы. По данным динамического механического термического анализа (ДМТА), смесь ПГБ/крахмал 1 показала более низкий и более узкий дельта-пик на термограмме по сравнению со смесями ПГБ /крахмал 2. Эти результаты показали, что смесь ПГБ /крахмала 1, рассеивается меньше энергии из-за сильного межфазного взаимодействия. Этот эффект объяснялся образованием водородной связи между ПГБ и крахмалом с высоким содержанием амилозы, которая имеет линейное строение макроцепи, закрученную в спираль, по сравнению с разветвленным амилопектиновым крахмалом (крахмал 2) [47]. Кроме того,  $T_g$  ПГБ /крахмала 1 был на 2 °С ниже, чем у ПГБ /крахмала 2 ( $T_g \sim 37$  °С), что объяснялось

линейной структурой амилозы по сравнению со сшитым амилопектином. Кроме того, смеси ПГБ /крахмал 1 обладали более высокой термостабильностью в результате взаимодействия карбонильных и гидроксильных терминальных групп ПГБ и крахмала. Взаимодействие, которое ингибировало деструкцию молекулы сложного эфира [47].

В более ранней работе Коллер и Оуэн [48] изучили структуру и механические свойства ПГБ, наполненного кукурузным крахмалом, а также сополимера полигидроксибутирата с гидроксивалератом (ПГБ-ГВ), полученного прессованием при 190 °С для композиции ПГБ - крахмала. Для данной бинарной системы было показано хрупкое разрушение при деформации ниже 1%, что указывает на то, что крахмал вызывал рост хрупкости ПГБ с одновременным повышением модуля и снижением его прочности [48]. Кроме того, ПГБ, наполненный деструктурированным крахмалом (обработанным в воде при нагревании и сдвиге), обладал лучшими свойствами, особенно модулем, по сравнению с гранулами исходного крахмала. Этот эффект был обусловлен малым размером частиц, асимметричной формой и шероховатостью поверхности разрушенного крахмала [48]. Аналогично, Тире и др. [49] исследовали влияние крахмала на свойства прессованных смесей ПГБ /крахмал при различном содержании крахмала до 50%. Результаты показали, что на термостабильность не влияло добавление крахмала во всех композициях. Температура начала деградации составляла около 274 °С. С другой стороны, относительное удлинение при разрыве и прочность на растяжение уменьшались с увеличением содержания крахмала, в то время как в работе Янга [49], модуль не изменялся до 30% содержания крахмала. Кроме того, модуль упругости быстро снизился примерно на 70%, что способствовало появлению гибких материалов, и это было предусмотрено и связано с укоренившейся жесткостью ПГБ. По мнению авторов, такие неудовлетворительные механические свойства смесей были связаны с недостаточной адгезией на границе раздела и неоднородной морфологией смесей гранул ПГБ /крахмала [49].



Инночентини-Мэй и его коллеги [50] исследовали влияние химической модификации крахмала на термомеханические свойства ПГБ, сравнивая натуральный крахмал и модифицированный крахмал, т. е. сополимеры адипат - крахмал и крахмала с привитыми уретановыми группами, в различных пропорциях. В ходе этого исследования было обнаружено, что натуральный крахмал и его производные снижают плавление ( $T_m$ ) и температуры стеклования ( $T_g$ ) во всех бинарных смесях по сравнению с чистым ПГБ [50]. Однако для смесей ПГБ /модифицированного крахмала наблюдались значительно более низкие значения  $T_m$  и  $T_g$ , что объясняется внутренней пластификацией. С другой стороны, весь ПГБ /натуральный крахмал и смеси ПГБ / адипат крахмала были более жесткими и хрупкими (низкая прочность на растяжение при разрыве), одновременно с незначительными изменениями удлинения при разрыве [50].

В отличие от других исследований, Лай и др. [51] обсудили возможность улучшения свойств термопластичного крахмала (TPS) путем смешивания с ПГБ в качестве наполнителя и термопластичного крахмала (ТПК) в качестве матрицы. В этой работе использовались три вида желатинизированного крахмала (а именно, картофельный крахмал, кукурузный крахмал и растворимый картофельный крахмал), которые смешивались с ПГБ, чтобы повлиять на физико-механические свойства ТПК [51]. Ранее в литературе были отмечены значительные изменения механических свойств смесей. Например, при низком содержании глицерина (25 мас. %) в желатинизированном картофельном крахмале (ЖКМ), в системе: «ЖКМ - 7% ПГБ» прочность на растяжение увеличилась до 1100%, что было приписано высокой прочности ПГБ [1] и разумно низкому уровню разделения фаз биополимера и ТПК [2]. Напротив, 33% глицерина-ТПК проявляли низкую прочность даже при увеличении содержания ПГБ, и это объяснялось высокими пластифицирующими эффектами [51]. Кроме того, ТПК (картофельный крахмал) продемонстрировал некоторое улучшение механических свойств по сравнению с ТПК (растворимым крахмалом), что

было связано с более высокой молекулярной массой картофельного крахмала и его сильным межмолекулярным взаимодействием. Кроме того, включение ПГБ в ТПК позволило значительно повысить термостойкость смесей, что создает большой потенциал для переработки новых экологически безопасных пластмасс [51].

Помимо немодифицированных бинарных смесей РНВ с крахмалом, исследователи дополнительно изучили более сложные системы на основе пары РНВ/крахмала, включая тройные смеси. Например, Ма и др. [52] рассмотрели физические свойства смесей ПГБ/ЭВА/крахмала путем реакционной совместимости с использованием малеинового ангидрида (МА) и бензоилпероксида (БПО). В этой работе ЭВА/крахмал/ МА/БПО/глицерин предварительно соединяли в один компаунд, а затем смешивали с ПГБ [52]. В работе показаны СЭМ-изображения желатизированного крахмала, несовместимого аддукта ЭВА/крахмал, совместимого ЭВА-ж-крахмал и предложен механизм объясняющий улучшение совместимости. Как было показано, в совместимой смеси частицы крахмала однородно диспергированы в матрице ЭВА, которая затем была введена в ПГБ для получения смесей ПГБ/ЭВА-ж-крахмала [52]. Авторы сообщили, что прочность на растяжение увеличилась с содержанием МА до 0,09%, но позже снизилась из-за изменения фазовой морфологии и размера частиц крахмала и доменов ЭВА. Кроме того, наличие двух непрерывных фаз привела к увеличению удлинения при разрыве и, следовательно, к повышению вязкости смесей. Повышенная прочность была следствием улучшенного сродства ЭВА-ж-крахмала и ПГБ, по сравнению со смесью ПГБ /крахмала [52]. Кавитация, фибрилляция и вытяжка матрицы были определены в качестве основных механизмов упрочнения в реакционно совместимой системе ПГБ/ЭВА/крахмал. С другой стороны, тепловые свойства ПГБ были инертны к росту совместимости полимерных компонентов. Однако с ростом содержания МА на 36%,  $T_g$  компонента ЭВА увеличилась на  $9\text{ }^\circ\text{C}$ , что объясняется совместимостью компонентов смеси и морфологическими

изменениями, происходящими в надмолекулярной структуре ЭВА [52]. В другом оригинальном исследовании, Ляо и Ву [53] синтезировали блоксополимер ПГБ и г-акриловой кислоты (ПГБ-г-АК) путем привики последней к молекулам биополимера. Здесь было показано, что этот сополимер лучше смешивается с крахмалом по сравнению с простыми смесями ПГБ/крахмал. Они также различаются по термомеханическим свойствам. Было установлено, что механические свойства смеси ПГБ -г-акрил/крахмал превосходят смесь ПГБ /крахмал до 50% содержания крахмала [53]. Улучшение свойств было приписано реакции между гидроксильными группами в крахмале и карбонильными группами сополимера ПГБ - г-АА и, следовательно, улучшенной совместимости в этих смесях по сравнению с бинарными смесями ПГБ/крахмал. Кроме того, смеси РНВ-г-АА/крахмал обладали улучшенной технологичностью по сравнению со смесями ПГБ/крахмал из-за низкой вязкости расплава [53]. Авторы сообщили, что температуры плавления ( $T_m$ ) всех смесей снижались с увеличением содержания крахмала до 50% и находились в диапазоне 170 °С–173 °С и 168 °С–172 °С для ПГБ /крахмала и ПГБ-г-АА/крахмала соответственно [53]. Поливинилацетатный (PVAc)-модифицированный крахмал также был синтезирован и использован для улучшения термических и механических свойств ПГБ. В недавней работе Дон и др. [54] привили винилацетат (ВАЦ) к картофельному крахмалу, инициированному ионом церия, для получения модифицированного композита ПВА-крахмал, который впоследствии был смешан с ПГБ. В этом исследовании было обнаружено, что все смеси крахмала, модифицированные ПГБ/ПВА, были технологически совместимыми во всех комбинациях составов [54]. Такой вывод был сделан на основе измерения температур стеклования ( $T_g$ ) для смесей как путем анализа результатов ДСК и ДМА. Кроме того, результаты ТГА показали улучшение термостабильности с добавлением модифицированного ПВА крахмала с трехступенчатым профилем деградации по сравнению с однократной картиной деградации для ПГБ при 288 °С [54]. По сути,

улучшенная термическая стабильность ПГБ с помощью модифицированного ПВА крахмала означала расширение окна обработки для ПГБ. С точки зрения механических свойств, смеси крахмала, модифицированного ПГБ/ПВА, были признаны превосходящими по прочности по сравнению с первичным ПГБ. Это объяснялось улучшенной совместимостью и пленочной структурой модифицированного PVAc крахмала [54].

### **1.3.2. Целлюлоза и её производные**

Целлюлоза - самый распространенный структурный полисахарид на земле, в основном встречающийся в растениях. Она состоит из глюкозидных связей. В наноразмерном масштабе она образует нановолокна с уникальными прочностными свойствами, которые составляют структуру растений. В результате этих уникальных свойств и формы наноструктуры образуются нанокристаллы целлюлозы (НКЦ) широко исследовались в качестве бионаполнителей для полимера ПГБ. Например, Seoan и др. [55] тщательно изучили эффекты НКЦ на свойствах ПГБ. В этом исследовании сканирование охлаждения ДСК показало, что НКЦ являются эффективными зародышевыми агентами для ПГБ во всех нанокompозитах, с экзотермическим пиком при  $\sim 83$  °C по сравнению с  $\sim 62,5$  °C для первозданного ПГБ. Это указывало на то, что НКЦ эффективно снижали энергетический барьер для образования ядер ПГБ [55]. Кроме того, было обнаружено, что НКЦ благоприятствуют кристаллизации ПГБ с изменением кристалличности на 1,4%. Стоит отметить, что исходный ПГБ демонстрировал одноступенчатую кинетику деградации с максимальным пиком ТГА при  $\sim 295$  °C, в то время как нанокompозиты ПГБ/НКЦ имели двухступенчатый профиль с более низкими температурами разложения по сравнению с ПГБ. Это объяснялось наличием сульфатных и гидроксильных групп на НКЦ, которые способствовали расщеплению цепи ПГБ при повышенных температурах [55]. С другой стороны, при содержании CNC до 6% модуль растяжения и прочность нанокompозитов увеличились на  $\sim 50\%$  и  $\sim 35\%$  соответственно. Кроме того, испытания на наноиндентирование

показали высокий модуль упругости с НКЦ до 2% и значения твердости в диапазоне 155-165 МПа, что свидетельствует об эффективном упрочнении под влиянием этих частиц и хороших взаимодействиях матрицы CNC- ПГБ [55]. В аналогичном исследовании Патрисии и др. [56] оценили влияние нановолокон целлюлозы (НВЦ) на термомеханические свойства ПГБ. В этом исследовании диспергированию НВЦ в матрице ПГБ способствовал полиэтиленгликоль (ПЭГ) методом литья из раствора. Результаты ТГА показали повышенную термическую стабильность смесей. Смесей имели на термограммах два пика при 228 °С и 295 °С, что соответствует деградации ПЭГ и ПГБ соответственно [56]. Кроме того, температуры плавления смесей были снижены на ~9% по сравнению с ПГБ. Результаты ТГА и ДСК показали расширенное окно обработки для ПГБ за счет включения НВЦ. С точки зрения механических свойств удлинение (а именно деформация при разрыве) нанокомпозитов улучшилась в 50 раз до 0,45 мас.% НВЦ и 15 мас. % ПЭГ, при этом прочность почти не изменилась на уровне 17 МПа. Это было связано с преимущественной ориентацией цепи в направлении растяжения. Однако модуль Юнга заметно снизился из-за снижения сопротивления цепному потоку, возникающему в результате инкапсулирования НВЦ в ПЭГ. Эти материалы потенциально расширяют возможности применения ПГБ [56]. В одном недавнем исследовании Вэй и его коллеги [57] сообщили о совместимых материалах на основе РНВ-целлюлозы, полученных в результате совместной свободнорадикальной полимеризации, инициированной перекисью дикумила (ПДК). В ходе исследования авторы обнаружили, что прививка зависела от времени и концентрации ПДК [57]. Следовательно, термическая стабильность ПГБ была повышена в результате образования новых связей. Хотя о механических свойствах не сообщалось, химическое сшивание в материалах ПГБ-целлюлозы может способствовать эффективному выравниванию внутренних напряжений. [57] В другой работе Чжицзян и др. [58] подготовили биосовместимые каркасы из ПГБ-бактериальной целлюлозы (BC) путем

пропитки ВС в растворе хлороформа ПГБ и последующей сублимационной сушки для удаления растворителя. В этом исследовании было обнаружено, что включение ВС увеличивает общую кристалличность ПГБ в каркасах ПГБ/ВС. Это позволило предположить, что наночастицы ВС обладают способностью к кристаллизации, влияющей на макромолекулы ПГБ. С другой стороны, прочность на растяжение и удлинение при разрыве увеличиваются 13-кратно и 2-кратно соответственно [58]. Это было связано с усилением эффекта ВС в матрице ПГБ, обусловленные присущей ВС высокой прочностью. Аналогичным образом Баруд и его коллеги [59] также приготовили пленки ВС/ ПГБ с содержанием ПГБ до 90 мас.% методом литья из раствора. Авторы сообщили об улучшении термостабильности мембран ВС/ПГБ с максимальной температурой ~360 °С по сравнению с ~320 °С для чистого ПГБ [59]. Кроме того, выше 50 мас.% ПГБ общая кристалличность была повышена, хотя и ниже, чем у чистого ПГБ. Было установлено, что модуль Юнга, прочность на растяжение и относительное удлинение при разрыве зависят от соотношения ВС/ПГБ, и, как сообщалось, достигали 144 МПа, 9,5% и 15,5 ГПа соответственно [59]. Интересно, что целлюлоза, являющаяся уникальным полимером с гидроксильными группами, предоставляет широкие возможности для модификации поверхности полисахаридной основы, такой как этерификация, этерификация и так далее. Был получен ряд производных целлюлозы, включая пластмассы целлюлозного происхождения, такие как ацетат целлюлозы (АЦ), этилцеллюлоза, бутират ацетата целлюлозы (БАЦ) и пропионат ацетата целлюлозы (ПАЦ). В последние годы эти производные целлюлозы стали особым интересом для исследовательских групп представляет настройка свойств биоразлагаемого полимера ПГБ. Например, Чжан и Дэн [60] приготовили биоразлагаемые смеси ПГБ/ацетата гидроксиэтилцеллюлозы (АГЭЦ) методом литья из раствора. Хотя авторы не сообщали о механических свойствах, ясно наблюдались термические изменения смесей. В связи с этим температуры плавления смесей с ПГБ выше 20% составляли

около 175 °С и не зависели от состава смеси [60]. Смеси с низким содержанием ПГБ (20%) демонстрировали пониженное равновесие температура плавления ПГБ, и это было связано с фазовым переходом АГЭЦ в том же диапазоне температур. Кроме того,  $T_g$  ПГБ во всех композициях смеси оставался неизменным при температуре около 8 °С. Кроме того, содержание АГЭЦ в смесях заметно повлияло как на неизотермическую, так и на холодную кристаллизацию, со сдвигом в сторону более низких и более высоких температур соответственно [60]. Чжан и др. [61] также исследовали термические свойства бинарных смесей ПГБ /этилцеллюлозы (ЭЦ), отлитых из раствора. В этом исследовании увеличение содержания ЭЦ в смеси вызвали повышательный сдвиг в наблюдаемой зависимости от состава  $T_g$ . Однако  $T_g$  ПГБ оставался неизменным примерно при температуре 5-9 °С для всех смесей. Как температура плавления, так и кристалличность смесей ПГБ/ЭЦ были выше, чем у чистого ПГБ. О механических свойствах этих смесей не сообщалось [61]. В аналогичной работе Чен и его коллеги [62] исследовали механические свойства смесей ПГБ/ЭЦ, полученных методом смешивания в расплаве. В этой работе сообщалось, что система ПГБ/ЭЦ является гетерогенной; в которой диспергированные домены ЭЦ действовали как модификаторы вязкости расплава при обработке и как элементы жесткости при сдвиговом течении [62]. Двойной характер доменов ЭЦ повлиял на структуру сферолитов ПГБ, а также на его кинетику кристаллизации. Например, включение ЭЦ привело к (1) снижению скорости роста сферолитов ПГБ, (2) снижению кристалличности и (3) пластинчатым дефектам, которые впоследствии повлияли на механические свойства ПГБ. При низком ЭЦ (1 мас.%) она действовала как компатибилизирующий, так и упрочняющий агент. Ударная вязкость и прочность на растяжение смесей с 1 мас.% ЭЦ были увеличены в 1,22 и 1,15 раза соответственно [62].

Ямагучи и Аракава [63] исследовали взаимосвязи структуры и свойств ПГБ с четырьмя различными видами производных целлюлозы (т.е. ПАЦ и БАЦ), включая механические свойства. Смеси готовили путем

механического смешивания и прессования при 180 °С с последующей кристаллизацией при 40 °С в течение 5 мин. В этой работе авторы сообщили об аномальном вязкоупругом поведении смесей, наблюдаемом с помощью DMA. Хотя высокомолекулярные производные целлюлозы ПАЦ-46 и БАЦ-37 были хрупкими, их смеси с ПГБ показали небольшое увеличение пластической деформации [63]. Это объяснялось пониженной кристалличностью ПГБ в результате большего количества межмолекулярных зацеплений основных макроцепей. Эти зацепления приводили к аморфизации ПГБ в смесях, и реализации механизма пластичного разрушения при испытаниях на DMA и механическом растяжении. Эти результаты согласуются со сдвигом пиков  $\beta$ -релаксации в сторону более низкой температуры [63]. С другой стороны, смесь ПГБ с низкомолекулярными ПАЦ-52 и БАЦ-38 показала низкое удлинение при разрыве (1%) и сопоставимую  $\beta$ -релаксацию пик в смесях, обогащенных ПГБ и исходном ПГБ, при температуре около 20 °С. В заключение следует отметить, что механические свойства смесей ПГБ/производных целлюлозы могут быть скорректированы благодаря точному регулированию количества аморфной фракции [63].

### **1.3.3 Лигноцеллюлоза**

Растительное вещество (биомасса) является наиболее распространенным ресурсом на земле, широко используемым в биоочистительных установках и ряде других технологий, не требующих глубокой очистки природного сорбента. Биомасса состоит из целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина, которые определяют структурное и функциональное поведение лигноцеллюлозных материалов [64,65]. В свете этого выгодным является добавление растительного сырья в качестве добавок в полимеры для валоризации конечного продукта. В более раннем исследовании Анджелини и его коллег [66] авторы путем прессования получили смеси ПГБ с сырьевыми остатками, богатыми лигнином (LRR), и щелочным лигнином (AL). В этой работе, LRR не оказывал существенного



влияния на термическую стабильность ПГБ, в то время как AL действовал как сильный биodeградирующий агент. Как и ожидалось, анализ ТГА показал, что LRR имел более высокие потери массы и более низкий выход углерода, что было связано с разложением присутствующей фракции целлюлозы [66]. Более того, значения  $T_g$  AL и LRR составили 112 и 113 °C соответственно. Испытания на растяжение и удар показали общее снижение механических свойств смесей ПГБ/LRR. Например, смесь ПГБ/30%LRR показала снижение около 60% и 55% прочности на растяжение и ударной вязкости соответственно. Это объяснялось наличием дефектных участков между фазами, неоднородностью наполнителя, плохой совместимостью и слабой адгезией на границе наполнитель/матрица. С другой стороны, модуль изгиба смеси ПГБ/30% LRR был примерно на 40% выше, чем у чистого ПГБ. Это объяснялось тем, что модуль изгиба зависит от совместного действия отдельных компонентов в смеси и лишь незначительно чувствителен к межмолекулярным взаимодействиям компонентов на поверхности [66].

Та же исследовательская группа [67] дополнительно исследовала влияние изолированных фракций лигноцеллюлозной (LC) биомассы на свойства ПГБ. В этой работе авторы получили две фракции, т. е. нерастворимый лигнин (IL) и холлоцеллюлозу (HC), из отходов биоочистки и использовали их в качестве наполнителей в матрице ПГБ, в которой эталоном был очищенный LC [67]. Было обнаружено, что LC 30% w/w значительно улучшил модули ПГБ и комплексную вязкость, что почти не зависело от времени и частоты. Эти результаты были подтверждены исследованиями СЭМ, показывающими хорошее диспергирование компонентов, что приводит к созданию плотной равномерной сетки зацеплений на границе наполнитель-матрица. Однако IL не способствовал кристаллизации ПГБ по сравнению с LC. Это объяснялось более высокой вязкостью расплава смесей ПГБ/LC, что затрудняло подвижность цепи [67].

Мусавиун и др. [68] исследовали термические и реологические свойства смесей ПГБ/лигнина в различных композициях. Авторы сообщили о

снижении энергии активации термического разложения ПГБ на 50% /лигнин смешивается по сравнению с чистым ПГБ, что предполагает наличие лигнин снижал термическую стабильность смесей. При содержании лигнина до 40% смеси демонстрировали однофазную морфологию, один  $T_g$  (15 °C) и смешиваемость [68]. Однако при содержании лигнина выше 50% произошло разделение фаз с двумя  $T_g$  (18 °C и 130 °C). С другой стороны, вязкоупругие свойства зависели от содержания лигнина. При низком содержании лигнина ( $\leq 30\%$ ) динамический модуль и модуль потерь были ниже, чем у чистого ПГБ, в то время как более высокие нагрузки лигнина продемонстрировал более высокие модули. Эти различия в вязкоупругих характеристиках между смесями ПГБ с низким содержанием лигнина и высоким содержанием лигнина объяснялись более низкой кристалличностью и повышенной жесткостью соответственно [68].

#### **1.3.4 Хитин**

Хитин является вторым по распространенности структурным полисахаридом после целлюлозы, содержащимся в экзоскелетах крабов, омаров, жуков, креветок, а также клеточных стенках грибов и дрожжей. Хитин состоит как из кристаллических, так и из аморфных доменов; кристаллические домены потенциально могут служить в качестве каркаса. Кроме того, хитиновый наполнитель обладает многими желаемыми свойствами, включая биосовместимость, биоразлагаемость, нетоксичность и высокий модуль упругости. При гидролизе хитин дает хитозан. Исследования показали, что введение хитина/хитозана в качестве жесткого наполнителя в матрицу ПГБ улучшило механические свойства.

Однако публикации в этой области исследований ограничены, вероятно, из-за высокой стоимости общего растворителя для систем ПГБ /хитин/хитозан в случае литья из растворителя и склонности хитина/хитозана к карбонизации при высокой температуре при смешивании в расплаве [69]. Однако, следует обратить внимание на предшествующие достижения в этой области. Например, Сао и его коллеги подготовили пленки и каркасы из ПГБ

/хитозана с использованием эмульсионной технологии смешивания, в которой смешивали ПГБ в хлороформе и хитозан в уксусной кислоте с последующим процессом литья/выпаривания. По сравнению с чистыми пленками хитозана, смесь 30% ПГБ/хитозана продемонстрировала более высокую прочность на растяжение и удлинение при разрыве, увеличившись на 38% и 63% соответственно. Кроме того, эти свойства в сочетании с пористой структурой пленок ПГБ/хитозана подчеркивают возможности применения этих материалов в тканевой инженерии [69]. В исследовании Икедзима и др. [70] изучали термические свойства и кристаллизацию смесей ПГБ/ $\alpha$ -хитина и ПГБ/хитозана. В этой работе композиты были получены литьем из раствора в гексафторизопропиловом спирте (ГФИП). Растворы ПГБ, хитина и хитозана готовили отдельно, смешивали, отливали в посуду из поли(тетрафторэтилена) (ПТФЭ), сушили под вакуумом при комнатной температуре в течение нескольких дней [70]. Из характеристики ДСК авторы показали, что как  $\alpha$ -хитин, так и хитозан препятствуют кристаллизации ПГБ. Этот эффект был связан с уменьшением толщины пластинок ПГБ, межмолекулярными взаимодействиями наполнителя и матрицы, в результате чего уменьшалась подвижность макро молекул ПГБ в смесях. По сравнению с  $\alpha$ -хитином хитозан обладал примерно на 10% большей способностью к уменьшению степени кристалличности ПГБ в смесях, о чем свидетельствовали данные по теплотам плавления ( $\Delta H$ ) [70]. В исследовании Хасана и др. [71] изучали смеси ПГБ/хитин. Образцы готовили с помощью технологии литья из растворов. В этой работе авторы исследовали эффекты межмолекулярной водородной связи между карбонильными группами ПГБ и аминными группами хитина. Исследовали данные ДСК в режиме охлаждения. Было выявлено, что температура кристаллизации ПГБ была понижена при низких концентрациях хитина ( $\leq 10$  мас.%), что указывает на повышенную кристаллизацию [71]. Это улучшение кристаллизации было связано с эффектом зародышеобразования хитина, который способствовал быстрому росту кристаллитов ПГБ. Однако при более высоких концентрациях хитина

кристалличность снижалась, и это объяснялось снижением подвижности цепей ПГБ из-за межмолекулярных водородных связей между ПГБ и хитином [71].

### **1.3.5. Полиоксиалканоаты**

В своей ранней работе Гасснер и Оуэн [72] сообщили о смеси ПГБ с сополимером гидроксибутират-валератом, ПГБВ. В спрессованной из расплава пленке образовались разделенные по фазе домены, наблюдалось зарождение и рост двух видов сферолитов, что объясняется присутствием двух типов полимеров, ограниченно совместимых между собой. Измерения ДТА показали две отдельные эндотермы плавления, что еще раз подтвердило наличие 2х компонентной гетерогенной системы [72]. Для нее модуль упругости уменьшался при увеличении содержания валерата, в то время как  $T_g$  оставалась неизменной по сравнению с чистым ПГБ, но в целом материал был более жестким, чем реперная пленка П(ГБ-со-18% ГВ) из-за высокой кристалличности [72]. ПГБВ представляет собой сополимер ПГБ с включением ГВ-единиц в основную цепь ПГБ, количество привитого ГВ% определяет степень гибкости смеси. В своем обзоре в 1993 году Верхугт и др. [73] сообщили, что смеси ПГБ с П (ГБ-со-8% ГВ) и ПГБ с П(ГБ-со-18,4% ГВ) были смешиваемыми, с одной острой эндотермией. Однако при более высокой концентрации сополимера П(ГБ-со-76% ГВ) происходило плохое смешение и последующее разделение фаз [73]. С другой стороны, Чжао и др. [74] смешали ПГБ с сополимером полигидроксибутирата с хондроцитом (ПГБ-ННх) и обнаружили повышенную гибкость и удлинение при разрыве с увеличением содержания ПГБ-ННх в смеси. Добавление гибкого ПГБ-ННх также увеличивало температуру кристаллизации, указывая на снижение степени кристаллизации ПГБ. Полученный каркас с 60% ПГБ-ННх продемонстрировал хорошие механические свойства по сравнению с чистым ПГБ, а также продемонстрировал сильное обеспечение роста и физиологической функции хондроцитов с большим потенциалом для применения в тканевой инженерии [74]. Кабе и др. [40] изготовили

отожженные волокна из расплава ПГБ со сверхвысокомолекулярным ПГБ (СВПГБ-ПГБ) на состав 5/95 и 10/90 мас.% по массе методом холодного вытягивания. Отожженное волокно показало высокие эксплуатационные характеристики: прочность при растяжении, модуль Юнга и относительное удлинение при разрыве смесевой пленки состава 5/95% соответственно 242 МПа, 1,5 ГПа и 88%, что близко к характеристикам поли(этилентерефталата) [40].

## **1.4. Смеси ПГБ с синтетическими биоразлагаемыми полимерами**

### **1.4.1. Полимолочная кислота**

Свойства ПГБ также могут быть оптимизированы путем смешивания с полиэстером, полученным из возобновляемого сырья. ПЛА - это биоразлагаемый полиэфир, производимый из ежегодно возобновляемых природных ресурсов, таких как кукуруза или сахарный тростник [75-78]. Хотя ПЛА достаточно хрупок ( $T_g \sim 50-60$  °C), общие механические свойства и экологические характеристики явились его ключевой привлекательностью по сравнению с другими полимерами [79-83]. Например, Д'Амико и его коллеги [84] обработали смеси ПГБ/ ПЛА пластификатором трибутирином (ТВЛ) с помощью технологии смешения в расплаве. В этом исследовании термический анализ (ДСК) показал, что во всех смесях обнаружено два  $T_g$ , между  $-23$  °C и  $19$  °C, что явно указывает на не совместимость полимеров. Механические свойства были значительно изменены из-за присутствия 20% пластификатора и различного содержания ПЛА в смесях. По сравнению с исходным ПГБ, удлинение при разрыве для смесей ПГБ/70% ПЛА улучшилось  $\sim$  в 50 раз и, как следствие, на 58% снизилась прочность при растяжении. Авторы проанализировали изображения СЭМ и пришли к выводу, что фибрилляция и последующее разрушение фибрилл были основными факторами разрушения при деформации смесей ПГБ- ПЛА [84]. В другой работе, Донг и др. [85] изучали эффекты сшивок в смеси ПГБ/ D,L- ПЛА при добавлении перекиси дикумила (ПДК). Авторы проанализировали структуру и свойства смеси ПГБ/ D,L- ПЛА (70/30) в зависимости от

содержания ПДК. При повышенном содержании ПДК двойные пики плавления слегка смещаются в область более низких температур [85]. Такое поведение привело к наличию дефектной структуры и уменьшению толщины пленок из-за возникновения сетки поперечных связей. С другой стороны, добавление 0,5% ПДК повысило прочность на растяжение и ударную вязкость на 14% и 30% соответственно. Эти эффекты были связаны с улучшением межфазной адгезии, благодаря возникновению межмолекулярных связей/разветвлений в объеме образцов [85].

Смеси ПЛА/ПГБ также были изучены по различному содержанию ПГБ. В таких системах интересно рассмотреть составы смесей с более высоким содержанием ПГБ (непрерывная фаза), чтобы другой компонент был дисперсной фазой. Например, Чжан и Томас [86] приготовили смеси ПЛА /ПГБ с различными весовыми соотношениями путем смешивания в расплаве. Рассматривая смеси с высоким содержанием ПГБ: 100, 75 и 50%, они выяснили роль дисперсной фазы ПЛА в смесях [86]. Например, ДСК сканирование для ПЛА /ПГБ (50/50) и (25/75) показало самую низкую температуру плавления (снижение на 4 °С), что указывало на улучшенную термическую стабильность. Однако прочность на растяжение и относительное удлинение при разрыве были ниже по сравнению с ПЛА/ПГБ (75/25) на 90% и 64% соответственно [86]. Недавно стереокомплекс ПЛА (ск-ПЛА) был использован для улучшения термомеханических свойств ПГБ и наоборот. Например, Чанг и Ву [87] исследовали кинетику кристаллизации расплавов ПГБ, включив 2-10 мас.% ск-ПЛА при использовании техники литья из раствора. Авторы сообщили, что даже при низком содержании ск-ПЛА кристаллизация ПГБ усиливалась с изменением морфологии кристаллической фазы (сферолиты перешли в дендриты) [87]. Кроме того, анализ ДСК показал, что добавление 10% ск-ПЛА сдвинуло пиковую температуру кристаллизации ( $T_p$ ) ПГБ на  $> 20$  °С по сравнению с расплавом. Более высокая  $T_p$  указывает на более быструю кристаллизацию смеси. При содержании ск-ПЛА выше 10%  $T_p$  снижалась, и это указывало на

оптимальное содержание ск-ПЛА для эффективной кристаллизации в неизотермических условиях [87]. Хотя механические свойства смесей ПГБ/ск-ПЛА в этом исследовании не изучались, ожидается, что присутствие ск-ПЛА заметно повысит механическую и термическую стабильность смесей [87].

#### **1.4.2. Поликапролактон**

ПКЛ представляет собой алифатический биополимер с кристалличностью около 50%, переходом стекла при температуре около -70 °С и температурой плавления около 60 °С. Благодаря своей линейной структуре он обычно используется в качестве биоразлагаемого полимерного пластификатора в смесях, тем самым улучшая технологичность смеси, где увеличение пластичности и удлинения при разрыве объясняется пластифицирующим эффектом мягкого сегмента ПКЛ, в зависимости от количества [88-95]. Поэтому крайне важно оптимизировать концентрацию ПКЛ для достижения оптимальных физико-механических характеристик и, в конечном счете, термической стабильности смесей. Как правило, ПГБ и ПКЛ плохо смешиваются из-за их термодинамической несовместимости, и общие свойства зависят от состава смеси, без возникновения каких-либо синергетических эффектов во всем диапазоне концентраций. Вергара-Поррас и др. [96] исследовали влияние термической обработки на механические, термические свойства и кинетику биodeградации смесей 70/30 (ПГБ/ПКЛ), которые были отформованы под давлением в состоянии расплава. Результаты показали, что высокая скорость охлаждения (176 °С/мин) препятствует образованию кристаллитов, таким образом, приводя к уменьшению относительного удлинения при разрыве на > 90%. При значительно более низкой скорости охлаждения 1,3 °С/мин прочность на растяжение увеличилась в три раза, в то время как модуль Юнга немного снизился. Это может быть дополнительно соотнесено с термическим анализом с помощью ДСК, где наблюдались два пика в области температуры плавления ПГБ [96]. В случае быстрого или внезапного охлаждения образование зародышей

затруднялось, что, в свою очередь, препятствовало кристаллизации. Напротив, медленное охлаждение показало только один пик плавления, указывающий на более однородное распределение кристаллитов по размеру. Эти кристаллические образования были расположены и упакованы должным образом, позволяя создавать более крупные кристаллы, которые были более стабильными по причине более высокой степени совершенства [96]. Гарсия и др. [97] сообщили, что ПКЛ действует как модификатор воздействия, который уменьшает внутреннюю хрупкость смеси ПГБ/ ПКЛ, обеспечивая тем самым более высокую ударопрочность (энергия удара 10,6 Дж/м<sup>2</sup>) и пластичность (удлинение при разрыве >1000%), однако за счет некоторого снижения как прочности, так и модуля упругости [97]. Оптимум был при 25% ПКЛ, где энергия удара и удлинение немного увеличиваются, с 2 до 2,6 Дж/м<sup>2</sup> и с 8,1% до 11,2% соответственно. Кроме того, прочность на изгиб и модуль упругости были сохранены, в то время как прочность и модуль упругости при растяжении снизились на 3,6% и 15% соответственно [97]. Пиковая температура расплава для ПГБ и ПКЛ не показала существенных изменений, а температуры разложения смесей показали значительные улучшения по сравнению с ПГБ [97]. Гарсия и др. [98] дополнительно изучили влияние 0-1 мас.% ПДК на термические, механические свойства и поверхностную морфологию смесей 75/25 (ПГБ/ ПКЛ), полученных методом экструзии расплава. Удлинение при разрыве и ударная вязкость смеси с 1 мас.% ПДК продемонстрировали значительное увеличение на 91% и 231% соответственно. Однако механические свойства при изгибе и модуль упругости при растяжении были снижены. [98]. Данные сканирующей электронной и атомной силовой микроскопии показали, что межфазная адгезия и технологическая совместимость между двумя фазами были улучшены, что значительно уменьшило размеры анизотропных частиц ПКЛ в матрице ПГБ с заметным уменьшением расстояния между частицами. А кроме того, ПДК снизил кристалличность ПГБ примерно на 14%, в то время как другие свойства остались неизменными [98].



### 1.4.3 Полипропилен карбонат

Полипропилен карбонат (ППК) -это относительно новый биоразлагаемый алифатический биополимер, полученный путем сополимеризации оксида пропилена и диоксида углерода, в основном используемый для упрочнения некоторых эпоксидных смол. Однако он обладает несколько низкой механической прочностью, плохой термической стабильностью и, как правило, не смешивается с ПГБ [99,100]. Чжоу и др. [101] изучали вязкость в зависимости от температуры при упрочнении поли(3-гидроксibuтирата) в смеси с ППК, содержащие различные количества пластификатора пропиленкарбоната (ПК), наряду с исследованиями морфологии дисперсных частиц при хрупко-пластичном переходе для смесей ПГБ/ППК/ПК [101]. В результате получили хорошие смеси ПГБ/ППК/ПК, которые продемонстрировали снижение температуры хрупко-пластичного перехода от 60 °С до 10 °С и увеличение ударной вязкости на 750% (от 5 до 34 кДж/м<sup>2</sup>), с содержанием пластификатора в диапазоне от 0 до 25 мас.%. Заметно, что размер частиц пластифицированного ППК стал меньше и равномернее, но это сопровождалось резким уменьшением модуля Юнга с 1000 до 0,3 МПа [101]. Недавно Эль-Хади [102] сообщил о новом ПГБ/ ППК смесь с использованием ацетилтриэтилцитрата/поливинилацетата в качестве пластификатора и совместимого агента для улучшения смешиваемости смеси ПГБ и ППК. Сильные межмолекулярные взаимодействия в волокнах, полученных методом электроформования, показали увеличение гибкости (удлинение при разрыве ~335-475%), это было связано с образованием водородных связей [102]. Результаты ДСК показали, что температура плавления и кристалличность ПГБ снижались с увеличением содержания ПВА из-за образования водородных связей, выявленных методом FTIR (по расширению полосы группы -ОН и смещению сложноэфирной полосы C=O) [102]. Дополнительно наблюдались усиленные взаимодействия между ПГБ и ППК с добавками и без них. На изображениях, полученных трансмиссионной микроскопией, было отмечено, что между фазами ПГБ и ППК присутствуют

добавки. Дальнейшее увеличение концентрации добавок показало, что домены ППК равномерно распределены и хорошо встроены в матрицу ПГБ. Это явление было объяснено тем фактом, что добавки, улучшающие диспергирование ППК в матрицах ПГБ, приводили к сильным взаимодействиям между ПГБ/ ППК. Полученное волокно может быть использовано в воздушных и водных фильтрах, абсорбирующих прокладках в детских подгузниках, повязках для ран, хирургических швах и матрицах для доставки лекарств [102].

#### **1.4.4. Полибутиленсукцинат, полиоксиэтилен, поливиниловый спирт**

В дополнение к ПЛА, ПКЛ и ППК, для смешивания с ПГБ используют и другие биоразлагаемые полимеры для оптимизации его тепловых и механических свойств [103-110]. Например, полибутиленсукцинат (ПБС), биоразлагаемый и биокомпостируемый полиэфир, который может быть получен как из нефти, так и из возобновляемых источников, с  $T_g$  -30 °С и  $T_m$  около 112 °С. Благодаря своим хорошим механическим свойствам и технологичности, ПБС используется в качестве упрочняющего агента в других полимерных системах. Например, Ма и др. [103] сообщили об упрочнении пленки ПГБ/ ПБС путем межмолекулярной сшивки с использованием 0,5 мас.% перекиси дикумила в качестве инициатора. Инициатор повысил ударные и механические свойства при растяжении всех смесей. Смесью ПГБ/ ПБС /ПДК (50/50/0,5) достигла 9-кратного (от 0,6 до 5,5 кДж/м<sup>2</sup>) и 15-кратного увеличения ударной вязкости и увеличения удлинения соответственно. Увеличение свойств было обусловлено улучшенной совместимостью между частично сшитыми частицами ПБС и матрицей ПГБ, которая изменила пластическую деформацию за счет фибрилляции матрицы [103]. В другом аспекте полиэтиленглицерин (ПЭГ), также известный как полиэтиленоксид (ПЭО) или полиоксиэтилен (ПОЭ), представляет собой алифатический полиэфир, который широко используется в медицинских целях. Авелла и др. изучили смешиваемость ПГБ и ПОЭ и обнаружили, что оба кристаллизующихся полимера при смешении в расплаве,

характеризуются единичным значением  $T_g$ , пониженным значением  $T_m$  и радиальной скоростью роста сферолитов ПГБ [104,105,106]. В другой работе Шуай и др. [107] сообщили, что при добавлении 5 и 10% совместимых (ПКЛ-*b*-ПЭГ) в ПГБ происходило небольшое улучшение относительного удлинения при разрыве, но при этом снижение прочности при растяжении. Фаза ПЭГ блок-сополимера смешивалась с ПГБ, в то время как фаза ПКЛ оставалась несмешиваемой с ПГБ, что привело к существованию изолированных доменов ПКЛ, свободных от цепей ПГБ в смеси [107]. В недавней работе Jakis и др. [108] исследовали термическую стабильность и кинетический анализ смесей ПГБ/ПОЭ с использованием неизотермической термогравиметрии в инертной атмосфере. Было показано, что ПОЭ повышает термическую стабильность ПГБ, при этом достигается более низкая температура деградации, а её снижение происходит медленнее с увеличением ПОЭ [108]. Данные результаты согласуются с исследованиями, где использовали комбинированный изоконверсионный метод Фридмана и многомерной нелинейной регрессии. ПОЭ показал более высокое значение энергии активации, что подтверждает его превосходную термическую стабильность по сравнению с ПГБ [108]. Другим полимером, который был использован для упрочнения ПГБ, является гибкий поливиниловый спирт (ПВС) с температурой около 230 °С и хорошими механическими свойствами. Азума и др. [109] исследовали термическое поведение и смешиваемость смесей, содержащих ПГБ и ПВС. Авторы сообщили, что степень смешиваемости зависела от состава, и смешиваемость улучшалась с увеличением содержания ПВС [109]. В своих исследованиях Ольхов А.А. и др. [110] установили, что экструдированные пленки на основе смесей сополимера винилового спирта с виниоацетатом (ПВС-ВА) и ПГБ с содержанием ПГБ от 0 до 50% показали свойства, позволяющие применять эти материалы в области упаковки, сельского хозяйства и биомедицины. При 50% ПГБ относительное удлинение при разрыве оставалось низким в сочетании с уменьшением модуля упругости при растяжении. Однако с

низким содержанием ПГБ ( $\leq 30\%$ ) прочность на растяжение и удлинение при разрыве были повышены за счет эффекта армирования матрицы ПВХ-ВА волокнами ПГБ при равномерном диспергировании внутри матрицы, в то время как ПВХ-ВА способствовал гибкости смеси [110].

#### **1.4.5. Смеси с эластомерами**

Другая стратегия получения ударопрочного полимера заключается во включении эластомера в качестве второго компонента. Однако это обычно сопровождается снижением жесткости и прочности на растяжение [111].

Поэтому крайне важно сбалансировать соотношение эластомерного аналога, чтобы получить упрочненный полимер с оптимальными термическими и механическими характеристиками. Например, Греко и др. [112] сообщили о смешивании ПГБ с аморфными (этиленпропиленовыми каучуками (ЭПК) и поливинилацетатом (ПВА)). Авторы сообщают, что ПГБ и ЭПК не смешиваются в расплаве, тогда как ПГБ и ПВА совместимы, с одной  $T_g$  и резким снижением равновесной  $T_m$  ПГБ. Было обнаружено, что второй компонент сильно влияет на смешиваемость и фазовую структуру в расплаве и твердом состоянии [112]. В недавнем исследовании Уайтхаус [113] сообщил о новой рецептуре повышения ударопрочности на основе ПГБ, коммерческих ПВХ и пероксидного агента. Оптимальные смешанные материалы продемонстрировали более высокую ударную вязкость и пластичность, при этом удлинение при разрыве увеличилось с 23 до 257%, а ударная вязкость увеличилась с 0,4 до 0,8 фут-фунт/дюйм без увеличения жесткости [113]. В другом исследовании Parulekar et al. [114] разработали новый упрочненный ПГБ путем реактивной экструзии вместе с функционализированным натуральным каучуком (НК) и эпоксицированным натуральным каучуком (ЭПК); наряду с амалированным полибутадиеном в качестве агента, улучшающего совместимость с каучуковой системой ПГБ. Сообщалось, что малеинированный каучук с большим количеством привитого малеинового ангидрида (МА) и низкой молекулярной массой является эффективным агентом, улучшающим совместимость. Хорошо

диспергированные каучуковые частицы состава (ПГБ + 30 % ЭНК + 10 % малеинированного каучука) продемонстрировали значительное повышение ударной вязкости (прирост 440 %) и снижение модуля упругости на 50 % [114–116].

#### **1.4.6. Смеси с полиолефинами**

Полипропилен и полиэтилен являются двумя наиболее часто используемыми полимерами, синтезируемыми основе на нефти, с физическими свойствами, аналогичными ПГБ. Поэтому были предприняты усилия по смешиванию этих термопластов с ПГБ для повышения ударной вязкости и снижения расхода термопластов в материалах. Хотя ПП и ПГБ не смешиваются, как сообщается [117]. Пачекоски и др. [118] успешно подготовили отлитые под давлением и термообработанные образцы ПГБ/ПП с лучшими механическими свойствами, улучшенной смешиваемостью и более высокой деградацией в щелочной почве по сравнению с чистым ПГБ. Смеси ПГБ/ПП показали пропорциональную низкую кристалличность и жесткость полимерной матрицы в зависимости от содержания ПП [118]. Экструдированные образцы ПГБ/ПП (75/25) показали увеличение ударной вязкости, относительного удлинения и  $T_{пл}$  на 31%, 1% и 4°C соответственно по сравнению с чистым ПГБ. Однако сообщалось о небольшом снижении модуля Юнга и предела прочности при растяжении примерно на 19,5% и 5% соответственно. Эти результаты предполагают эффект пластификации полипропилена в ПГБ, приводящий к снижению прочности на растяжение [118]. Girioli et al. [119] сообщили о серии композитов ПГБ, смешанных с различными полиолефиновыми полимерами, включая АБС, ПАБ, ПЭВП и ПП, наряду с другими добавками для повышения прочности. Широкий спектр свойств был достигнут с помощью различных смесей, демонстрирующих потенциальное применение в косметических контейнерах; сотовых телефонах; ноутбуках; и упаковке [119]. В последующих исследованиях сообщалось о серии смесей сополимеров ПОБ/ПП с некоторыми добавками, улучшающими совместимость. Результаты показали,

что смеси без добавки, улучшающей совместимость, имели самые высокие механические характеристики, тогда как без добавки была потеря механических свойств. В исследовании показано, что гомополимер ПГБ и гомополимер ПП несовместимы даже в присутствии компатибилизатора [120]. О другой недавней работе по смеси ПГБ/ПП сообщили Сади и др. [121]. Авторы приготовили четыре различных типа сополимеров в качестве компатибилизаторов: (1) поли(пропилен-g-малеиновый ангидрид) (PP-МАН), (2) поли(этилен-со-метилакрилат) [P(E-MA)], (3) поли(этилен-со-глицидилметакрилат) [P(E-GMA)] и (4) поли(этилен-со-метилакрилат-со-глицидилметакрилат) [P(E-MA-GMA)]. Из четырех сополимеров [P(E-MA-GMA)] имел наилучшие характеристики из-за комбинированной физической и реакционной совместимости, обеспечиваемой группами МА и группами GMA. По сравнению с ПГБ, смесь показала значительное улучшение относительного удлинения и ударной вязкости благодаря небольшим хорошо диспергированным сферическим частицам в матрице, как показали данные СЭМ [121]. Смешиваемость смесей ПГБ/ПЭ оценивали с помощью методов моделирования молекулярной динамики и моделирования динамики диссипативных частиц Yang et al. [122] как на атомном, так и на мезоуровне соответственно. Моделирование качественно совпадает с экспериментальными результатами, в которых получены две температуры стеклования [122]. Результаты показывают, что ПГБ и ПЭ не смешиваются, при этом ПЭ агрегирует с образованием доменов, демонстрирующих две фазы в смеси ПГБ/ПЭ [122].

Ольхов и др. [123] сообщили о смеси, содержащей от 2 до 32 мас.% ПГБ в качестве дисперсного компонента в матрице ПЭ. Результаты показали, что две смеси были несовместимы с четкими фазовыми границами между дисперсной фазой ПГБ и матрицей ПЭ [123]. Полученная в результате лентовидная/цилиндровидная морфология фибрилл ПГБ повысила предел прочности при растяжении и модуль упругости по сравнению с исходными полимерными пленками ПГБ или ПЭНП [123]. Эта группа также сообщила,

что смесь с  $> 16$  мас.% ПГБ изменилась с ориентированной/анизотропной структуры ПГБ на изотропную структуру, в которой фибриллы ПГБ образуют непрерывную фазу в смеси; и эта фаза продемонстрировала лучшую устойчивость к гидролизу, что делает ее потенциальным недорогим биоразлагаемым упаковочным материалом [124]. В целом смешение в расплаве, несомненно, является наиболее эффективным и экономичным способом получения новых материалов с улучшенными физико-механическими свойствами. Однако проблемы с разделением фаз и не смешиваемостью между различными полимерами оказывают негативное влияние на свойства. Худшие термические и механические свойства могут быть приписаны несмешиваемой смеси из-за отсутствия химической связи или синергетического эффекта между отдельными составляющими.

### **1.5. Композиты ПГБ с натуральными волокнами**

Натуральные волокнистые полимеры, в основном, используются в качестве альтернативы традиционным арамидным волокнам и стекловолокнам из-за экологических проблем, связанных с безопасностью окружающей среды и наличием возобновляемых источников полимерного сырья. Применение материалов на основе натуральных волокон дает множество преимуществ, таких как высокая удельная жесткость и прочность, требуемая длина волокон, оптимальная плотность, контролируемое биоразложение и, что наиболее важно, более низкая стоимость конечного продукта.

В работе Wong et al. [125] сообщили об усиленном композите ПГБ-льняное волокно путем включения 4,4'-тиодифенола (ТДФ), который действовал как добавка, связывающая водородные связи между ОН-группой волокон и карбоксильной группой ПГБ, для улучшения совместимости. Полученный композит показал более высокую термическую стабильность, но более низкую кристалличность и температуру плавления, так как ТДФ препятствует кристаллизации [125]. Кроме того,  $T_g$  этих систем имеет

тенденцию к росту с увеличением содержания ТДФ. Весьма существенно, что механические характеристики композита также приближаются к оптимальным значениям. Так например, при ТДФ 5 % модуль упругости увеличился на 135 % и улучшилась адгезия волокна к матрице [125]. Было высказано предположение, что при концентрации ТДФ выше 5% добавка мигрирует в матрицу из волокон и пластифицирует матрицу, тем самым снижая модуль упругости. СЭМ и поляризационная оптическая микроскопия выявили образование более мелких кристаллов в матрице и уменьшение расстояния между волокном и окружающей матрицей [125]. Баркула и др. [126] исследовали увеличение жесткости материалов на основе ПГБ. Hodzic et al. [127] исследовали механические свойства биокомпозита ПГБ и ПГБВ, армированного волокнами багассы, который является побочным продуктом процесса производства сахара. При оптимальной длине волокна прочность на изгиб увеличилась на 50%, превысив прочность и модуль, чем у стандартных термопластов [127]. Эти улучшения механических свойств были приписаны когерентной структуре ксилемы волокон, действующей как армирование. Кроме того, как промывка, так и обработка волокон ацетоном улучшали передачу межфазного напряжения между волокном и матрицей. Однако результаты немного отличались из-за обработки поверхности волокон багассы [127]. Недавние исследования упрочняющего действия волокна агавы, являющегося отходом производства текилы, при создании армированных биокомпозитов на основе ПГБ, были проведены Торрес-Толле и его сотрудниками [128]. Биокомпозиты с 30 мас. % волокна агавы увеличивали модуль упругости при растяжении примерно на 80 % (с 413 до 770 МПа), модуль изгиба на 36 % (с 1581 до 2154 МПа), ударную вязкость на 44 % (с 24,5 до 34,4 Дж). /м) по сравнению с чистым ПГБ [128]. Кроме того, авторы наблюдали увеличение модуля упругости на 47% (с 2541 до 3733 МПа), а также повышение температуры разложения примерно на 10 °С. Синергетический упрочняющий эффект объясняется улучшенной совместимостью между длинными волокнами агавы (с  $L/D = 10$ ) и



увеличенной полярностью поверхности раздела матрицы ПГБ [128]. содержание и технологический процесс, а также условия обработки. Действительно, добавление льняных волокон наряду с контролируемыми условиями обработки сделало нативный ПГБ более прочным из-за механизмов расслоения, приводящее к росту адгезии волокон к полимерной матрицей, и их вытяжке. Интересно, что как модуль Юнга, так и ударная вязкость увеличивались с ростом содержания льняного волокна. При 40 мас. % льняного волокна модуль Юнга увеличился с 3 до 8 ГПа, ударная вязкость возросла с 15 до 135 Дж/м, тогда как прочность на растяжение осталась постоянной на уровне 40 МПа и было отмечено незначительное падение относительного удлинения при разрыве [126]. Кристиан и Биллингтон [129] изучили два композита на биологической основе, ПГБ/конопляная ткань и ацетат целлюлозы/конопляная ткань в качестве альтернативы древесине/инженерным древесным материалам для строительной отрасли. В этой работе авторы подготовили восьмислойные композитные ламинаты и оценили их механические свойства. Было продемонстрировано нелинейное изменение механических характеристик полимерных матриц в процессе деформирования. Получена хорошая начальная корреляция напряжения-деформации в зависимости от извитости волокон. Однако расчетные значения прочности при применении модифицированной нелинейной теории слоистых пластин превышали реальную прочность примерно в 0,09–0,23 раза. Это превышение было связано с индивидуальным поведением компонентов при реализации механизма «напряжения-деформации» для каждого компонента в процессе деформации [129]. В другом интересном исследовании Ганнинг и его коллеги [130] произвели биокомпозиты ПГБ на основе трех натуральных волокон с помощью методов экструзионно-литьевого формования. ПГБ был армирован коноплей, джутом и лиоцеллом с наполнением от 10 до 30 мас.% и оценен на армирующий эффект на ПГБ. Авторы обнаружили, что обработка привела к истиранию всех волокон, включенных в матрицу. Следовательно, свойства

растяжения и удара были заметно снижены, особенно для композитов ПГБ/лиоцелл. Включение 30 мас.% высокомодульных (10–40 ГПа) конопляных и джутовых волокон в качестве наполнителей в ПГБ привело к значительному увеличению модуля изгиба примерно на 591% и 246% по сравнению с чистым ПОБ соответственно. С другой стороны, композиты ПГБ/лиоцелл показали самый низкий модуль упругости при изгибе, и значения модуля увеличивались с нагрузкой волокна для каждого типа волокна, но также зависели от химического состава [130]. Мело и др. [131] исследовали влияние различных методов обработки волокна на термические и механические свойства карнаубского волокна. Во-первых, волокна карнаубы были извлечены из пальмы, а поверхность модифицирована с помощью едкого натра, пероксида, перманганата калия и ацетилирования. В данной работе 10 мас.% модифицированных волокон использовали для приготовления препрегов волокон ПГБ-карнауба, которые затем подвергали горячему прессованию в композитные пластины при 190 °С в течение 2 мин и разрезали на образцы на растяжение и изгиб [131]. По результатам ТГА было обнаружено, что модифицированные волокна карнаубы термически стабильны до 240 °С, что является необходимым условием для термопластической обработки. Авторы сообщили, что композиты ПГБ с волокнами, обработанными перекисью водорода, примерно на 10-40% превосходят все другие композиты с точки зрения прочности и модуля упругости. Это было связано с улучшенной адгезией поверхности волокна к матрице, что способствовало передаче напряжения. Кроме того, температурно-зависимый модуль упругости композитов показал, что ниже  $T_g$  модуль контролируется матрицей, тогда как при высоких температурах в модуле преобладает волокно [131]. В другом исследовании Tănase et al. [132] изучали физико-механические свойства композитов ПОБГ/целлюлозные волокна (ЦВ) с различным содержанием клетчатки (2–10%) и 10% пластификатора. Смеси ПГБ/ЦВ авторы получали методом смешения в расплаве при 175 °С/40 об/мин в течение 10 мин. Затем пленки получали

горячим прессованием при 170°C/5 мин при 150 бар. Результаты ДСК показали, что добавление УВ отрицательно влияло на температуру плавления всех композитов, кроме композита ПГБ/ЦВ10. Например,  $T_{пл}$  композитов ПГБ/УВ5 составила 155 °С по сравнению с 158 °С для чистого ПГБ во втором опыте ДСК [132]. Это было связано с высоким содержанием ЦВ, которое влияло на реологические свойства (вязкость расплава) ПГБ за счет уменьшения запутанности цепей в ПГБ. Кроме того, кристалличность всех композитов ПГБ/ЦВ снижается по сравнению с чистым ПГБ, что связано с ограничением подвижности цепей ПГБ волокнами целлюлозы в матрице композита. Композиты ПГБ/СВ обладали высокой прозрачностью и низким коэффициентом пропускания, что делало их хорошими кандидатами на роль упаковочного материала [132]. В более поздней работе Скалиони и его коллеги [133] исследовали морфологию, термические, механические и физические свойства композитов ПГБ/волокно курауа, содержащих 30% пластификатора. Авторы приготовили композиционные материалы как ПГБ/10% чистого курауа, так и ПГБ/10% модифицированного волокна курауа методом смешивания в расплаве. Включение волокон курауа в ПГБ приводило к морфологическим изменениям в ПГБ, т.е. переходу сферолит-аксилит, что сильно влияло на теплофизические и механические свойства ПГБ [133]. Они же сообщают, что добавление пластификатора смещает температуру кристаллизации ( $T_c$ ) вниз (37 °С), тогда как модифицированные волокна курауа сдвигают  $T_c$  вверх (72 °С). Это указывало на то, что волокна курауа действовали в качестве зародышеобразователя в ПГБ и инициировали кристаллизацию посредством гетерогенного механизма зародышеобразования. Кроме того, на механические свойства повлияли морфологические изменения [133]. Например, деформация при разрыве (~14%) для ПГБ/модифицированных волокон курауа была сравнима с таковой для чистого ПГБ (~13%). Однако ударная вязкость ПГБ/модифицированных волокон курауа увеличилась примерно на 60%, что сравнимо только с пластифицированным ПГБ. Эти композиты ПГБ,

армированные волокном курауа, могут найти применение в автомобильной, бытовой и пищевой промышленности [133].

### **1.6. Неорганические нанонаполнители**

Неорганические нанонаполнители, такие как углеродные нанотрубки, глины, диоксид кремния и т. п., добавлялись в полимерную матрицу ПГБ для улучшения, ряда физико-химических и структурных характеристик, таких как диффузионные и барьерные параметры кристаллизация и нуклеация, термическое и механическое поведение [134]. В более ранней работе Yun et al. [135] сообщили об изготовлении образцов из смеси ПГБ/ОУНТ (ОУНТ - однослойные углеродные нанотрубки) распылением раствора. Интересно, что топология композитных микросфер изменилась со сферической на розеточную с увеличением ОУНТ [135]. Эти композиционные порошки оказались очень хорошими полуфабрикатами для дальнейшей переработки, такой как экструзия или смешиванием в расплаве для изготовления объемного композита [135]. Юн и др. [136] также сообщили о производстве и механических свойствах композитных пленок ПГБ/ОУНТ для биомедицинских применений. Хотя пленки были более хрупкими, чем чистые пленки ПГБ, твердость и модуль Юнга значительно увеличивались при добавлении 1% ОУНТ из-за зародышеобразующего действия ОУНТ на полимер ПГБ [136]. В недавней работе Nuh et al. [137] успешно изготовили пленку ПГБ с обработанными кислотой МУНТ и алкилированными МУНТ (многослойные углеродные нанотрубки) в качестве армирующего наполнителя и исследовали влияние различных нагрузок МУНТ на их термическое поведение, морфологию, а также кинетику изотермической кристаллизации [137]. Обе МУНТ показали улучшение модуля накопления за счет лучшей дисперсии в матрице ПГБ, другие МУНТ с привитыми длинными алкильными цепями, приводили к стерическим затруднениям, вызывая более медленные скорость зародышеобразования и общую кинетику

кристаллизации во время изотермической кристаллизации из расплава, снижая общую кристалличность ПГБ [137].

В другой работе Botana et al. [138] изготовление нанокомпозитов ПГБ/глина с двумя коммерчески доступными глинами: (1) Cloisite® Na + (Na-M) представляет собой Na-монтмориллонит и (2) Cloisite® 30B (30B-M) представляет собой органо-монтмориллонит. Результаты ПЭМ и РФА показали, что интеркаляция и расслоение 30B-M были более заметными, чем PNB/Na-M. Кроме того, введение 30B-M повысило общую температуру кристаллизации с уменьшением размера сферолитов и образованием более мелких кристаллов, что способствовало увеличению модуля Юнга примерно на 12%. Результаты свидетельствовали о хорошей совместимости органо-модифицированного монтмориллонита и ПГБ. Однако прочность на растяжение снизилась примерно на 9% из-за низкого отношения расслоения/интеркаляции, в то время как относительное удлинение при разрыве не сообщалось [138]. Панайотиду и др. [139] сообщают о структурных, термических, механических и биосовместимых характеристиках нанокомпозитов ПГБ с филлосиликатными глинами, в частности монтмориллонита, модифицированного октадециламином (C18MMT при различных нагрузках (1, 3, 5 и 10 мас.%).

Пленки готовили смешением расплава в экструдере с продувкой азотом для предотвращения термической деструкции ПГБ. ДМА-анализ показал, что при оптимальном содержании глины 5 мас. % модуль упругости и  $T_g$  увеличились на 85,6 % и 5 °C соответственно по сравнению с чистым ПГБ.

Эти улучшения были приписаны отличной интеркаляции и расслаиванию глины, что было выявлено с помощью АСМ и ПЭМ, а также рентгеноструктурного анализа. Кроме того, АСМ показал, что поверхность глины с содержанием 5 мас. % была более шероховатой по сравнению с поверхностью чистого ПГБ, который поддерживал прикрепление и пролиферацию клеток остеобластов, что имеет большой потенциал для применения в тканевой инженерии [139]. В недавней работе Акин и

Тихминлиоглу [140] исследованы термические, оптические и механические свойства бионанокompозитных пленок на основе ПГБ, изготовленных методом литья из растворителя с добавлением промышленного органомодифицированного монтмориллонита (ОММТ-Cloisite 10A) при различных температурах. весовой процент для потенциального применения в упаковке. Авторы сообщают, что оптимальные улучшения механических свойств были получены при содержании глины 3 мас. %, с увеличением модуля Юнга, прочности на растяжение и деформации при разрыве. Расслоение глины было достигнуто при малой глинистости образца 1% мас. в то время как глина была интеркалирована при более высокой загрузке 3% масс. на основании рентгеноструктурного анализа. Кроме того, увеличение кристалличности при 1 мас.% показало, что при низкой нагрузке глина действует как зародышеобразующий агент, в то время как агрегация глины, ограничивающая подвижность цепи, приводит к более низкой энтальпии плавления и кристалличности при высокой нагрузке 3 мас.%. Таким образом, был сделан вывод, что полученный высокопрочный прочный композит ПГБ/глина зависит от дисперсии частиц глины в полимерной матрице [140].

Барлетта и др. [141] изготовили формованные под давлением пленки ПГБ, армированные аминифункционализированным диоксидом кремния (A-fnSiO<sub>2</sub>) и наноразмерными графеновыми нанопластинками (GNP) соответственно. Общая жесткость и твердость пленки, модифицированной наполнителем, были выше, чем у чистого немодифицированного ПГБ, что наблюдалось на образцах, испытанных карандашом на твердость с использованием FESEM [141]. Как видно, немодифицированный чистый ПГБ является самым мягким с индексом В, ПГБ, модифицированный графеном, с индексом Н, за которым следует ПГБ, модифицированный аминифункционализированным диоксидом кремния, с индексом НВ, который является самым твердым. Оба жестких нанонаполнителя усиливали полимерную матрицу, лучше противостояя проникающей силе, действующей на поверхность [141]. В частности, диоксид кремния,

функционализированный амином, приобрел дополнительную когезионную прочность благодаря взаимодействию водородных связей между водородом аминогруппы и кислородом карбонильных групп ПГБ. С точки зрения повышения устойчивости к процарапыванию поверхности ПГБ, модифицированного графеном, продемонстрировал более высокую устойчивость к появлению царапин [141]. Это было связано с включением в матрицу ПГБ жестких частиц графена с высоким модулем упругости, увеличивающих общую жесткость и твердость композитов во время испытаний по нанесению царапин с использованием динамической и постоянной нагрузки. Кроме того, как полученные, так и модифицированные инженерные композиты ПГБ продемонстрировали хорошее восстановление после снятия нагрузки благодаря присущей ПГБ пластичности [141]. Однако о прочности и удлинении композита не сообщалось. Обладая улучшенной механической прочностью и твердостью, ПГБ/графен потенциально может использоваться в тканевой инженерии, медицинских устройствах и упаковке пищевых продуктов [141]. В недавнем исследовании Bian и др. [142] успешно изготовили серию нанокомпозитов из модифицированного оксида графена (МГО)/ПГБ и исследовали их тепловые, механические и электрические характеристики. На поверхность МГО были привиты функциональные реагенты, толилен-2,4-диизоцианат (TDI) и 1,4-бутандиол (BD), для улучшения взаимодействия посредством водородных связей [142]. Сообщалось, что модуль упругости при растяжении увеличился на 46%, а предел прочности при растяжении увеличился на 101% при нагрузке 2 мас.% МГО, что сопровождалось небольшим снижением удлинения при разрыве. Усиление было связано с сильным взаимодействием между матрицей ПГБ и хорошо диспергированным МГО [142]. Кроме того, было отмечено, что термическая деструкция усиливалась на 15,5 °С по сравнению с чистым ПГБ, а кристалличность ПГБ увеличивалась при введении МГО. Кроме того, укоренившаяся графен-графеновая сетка способствовала электропроводности, которая была на 14 порядков выше, чем у чистого ПГБ, при содержании

МГО всего 4 мас.% [142]. В принципе, ключевыми факторами этого подхода, как правило, являются оптимальный размер частиц и отличное диспергирование армирующего наполнителя и, что наиболее важно, сильное взаимодействие наполнителя с матрицей, которое оказывается решающим для получения высокоэффективного композита.

### **1.7. Химическая модификация ПГБ**

Помимо модификации ПГБ методами вытяжки, термической обработки и армирования, для модификации ПГБ на молекулярном уровне используется химическая модификация. Этот подход направлен на улучшение различных свойств за счет функционализации основной макромолекулярной цепи [143].

ПГБ характеризуется относительно узким температурным интервалом переработки, и, поэтому он имеет тенденцию к термическому разложению при температурах, близких к его точке плавления  $T_m$  (в интервале от 170 до 180 °С). При  $T_m$  начинается его термическая деструкция по механизму случайного разрыва молекулярных цепей. Выше 180 °С происходит резкое уменьшение молекулярной массы ПГБ в результате быстрого случайного расщепления в соответствии с механизмом  $\beta$ -элиминации с участием шестичленного кольцевого переходного состояния.

Для повышения прочности и термической стабильности ПГБ были получены различные сополимеры ПГА на основе разнообразных бактериальных штаммов и в широком интервале условий культивирования. Структура разрабатываемых сополимеров ПГБ позволяет изменять специфические свойства исходного полимера в зависимости от мономерного состава, такие как температура плавления и кристалличность. Среди всех сополимеров ПГБ, сополимер полигидроксибутирата с гидроксивалератом (ПГБ-со-ГВ) под торговой маркой Biopol [6] и сополимер полигидроксибутирата с гидроксигексаноатом (ПГБ-со-ГГ) вызвали большой интерес. ПГБ-со-ГВ образуется при добавлении гидроксивалерата (ГВ) к основной цепи, и было обнаружено, что этот сополимер проявляет признаки



изодиморфизма, благодаря варьированию содержания ГВ боковой группы [144]. Включение 40 мол.% ГВ групп привело к снижению  $T_m$  со 178 °С до примерно 75 °С, что значительно расширило температурный диапазон переработки расплава. При 95 моль%,  $T_m$  возрастает до 108 °С, как сообщают Кониока и его сотрудники [145,146]. По механическим свойствам сополимер ПГБВ с содержанием 20 мол.% ГВ вел себя как гомополимер ПГБ, где со временем увеличивалась кристалличность за счет вторичной кристаллизации. При 34 мол. % ГВ сополимер показал рост относительного удлинения при разрыве до 970 %, но с небольшим снижением модуля Юнга и предела прочности при растяжении пленок [106]. Другим популярным сополимером на основе ПГБ, содержащего длинную алифатическую ветвь, является ПГБ-со-ГГ [147]. Дои и др. [148] сообщили, что кристалличность этого сополимера значительно снижается после прививки звеньев ГГ, что устранило эффект вторичной кристаллизации. Удлинение при разрыве пленок резко увеличилось от 6 до 850 % при 17 мол. % групп ГГ, в то время как предел прочности при растяжении снижается с 43 до 20 МПа. Это также подтверждается органолептически: при визуальном осмотре полученная пленка стала мягкой и эластичной [148]. Авторы [149] сообщили об одноосной холодной вытяжке и отжиге пленки ПГБ-со-ГГ с 5 и 12 мол. % ГГ. Они оценивали механические свойства, структуру и биоразлагаемость в сравнении с ПГБ. Полученные пленки обладают высокими прочностью при растяжении и модулем Юнга, которые практически не изменились после хранения в течение 60 дней при комнатной температуре. Механические свойства пленки ПГБ-со-5%-ГГ были еще более улучшены за счет двухэтапной ориентации при комнатной температуре. Эти пленки сохраняли высокие эксплуатационные характеристики. Это было связано с увеличением ориентации кристаллитов и образованием доменов, образованных конформацией  $Z_1$  спирали ( $\alpha$ -форма) после кристаллизации [149]. В более ранней работе Хонг и Лин [150] изучали поведение при термической деградации и кристаллизацию ПГБ с привитым экзо-3,6-эпокси-1,2,3,6-

тетрагидрофталевым ангидридом (ЭТА) и малеиновой кислотой (МАС). Результаты показали, что привитой сополимер ПГБ имеет высокую кристалличность, более высокую скорость кристаллизации и увеличенную термостойкость по сравнению с нативным ПГБ. Громоздкие молекулы малеинового ангидрида тормозили и подавляли образование шестичленных циклических колец, что приводит к увеличению термической стойкости ПГБ [150].

Помимо биосинтеза сополимеров ПГБ бактериальными ферментами, существует также способ создания упрочненных материалов ПГБ путем химического синтеза. Например, Ли и др. [151] успешно синтезировал серию сополимеров ПГБ/ПЭГ-уретанов путем варьирования количества сегментов ПЭГ и ПГБ с использованием аппарата HDI. Авторы обнаружили, что термическая стабильность пленки из сополимера ПГБ/ПЭГ-уретан с пониженной кристалличностью лучше, чем исходных полимеров, [151]. ПЭГ сделал жесткий полимер более гибким, таким образом, увеличилась деформация при разрыве с 2% до 227–1912% путем простого варьирования звеньев ПЭГ. Однако наблюдалось одновременное падение модуля и прочности при растяжении сополимера с полиуретаном [151]. В другом подобном исследовании Лю и др. [152] разработали гидрофобный полиэфирный сополимер на основе серии полиуретановых блок-сополимеров, ПГБ в качестве жесткого сегмента и полиэтиленгликоля (PEG) в качестве мягкого сегмента без модификация поверхности, например, с помощью щелочной или плазменной обработки, которая снижает механические свойства волокна. Кроме того, содержание ПЭГ в полимерах поддерживалось ниже 50 мас.%, чтобы избежать больших потерь жесткости и прочности и поддерживать размерную стабильность каркаса из электроформованного волокнистого полимера, погруженного в искусственную жидкую, моделирующую жидкую среду организма (фосфатный буфер - ФБ) [152]. Результаты механических испытаний показали, что блок-сополимеры с более короткими сегментами ПГБ или более высоким содержанием ПЭГ в блок-

сополимерах были более пластичными, с меньшей кристалличностью. Более того, их пластичность повышалась в гидратированном состоянии (при выдержке в ФБ), что привело к повышению деформации при разрыве с 1090 до 1962%. Электроформованная волокнистая матрица, состоящая из блок-сополимеров, имеет большой потенциал для применения в регенерации кости, так как искусственный имплант может быть легко минерализован простой инкубацией в ФБ [152].

Нагиб и др. [153] изготовили полиэфир-уретановый блок-сополимер, состоящий из ПГБ-диола в виде жестких сегментов и блоков ПКЛ-ПЭГ-ПКЛ в качестве мягкого сегмента для придания жесткости с использованием 1,6-гексаметилендиизоцианата (HDI) в качестве связующего агента. Испытания на растяжение отлитой пленки показали, что рост содержания сегмента ПКЛ-ПЭГ-ПКЛ повысило мягкость материала. Наличие гибких сегментов привело к более высокому удлинению при разрыве с сопутствующим снижением прочности при растяжении. С использованием ДСК анализа некоторое увеличение жесткости материала было объяснено так, что рост жесткости происходит по мере увеличения тенденции к фазовому расслоению с увеличением содержания мягкого сегмента в сополимере. Кроме того, степень диспергирования фаз коррелировала с увеличением  $T_g$  по мере увеличения содержания ПГБ. Это привело к росту жесткости мягких сегментов и, возможно, снижению прочности при растяжении и удлинению при перерыве [153]. Адамус [154] сообщил о новых диблок-сополимерах ПГБ, содержащие атактическую фракцию полимера (а-ПГБ) в качестве структурных сегментов. Этот материал рекомендован для сердечно-сосудистой инженерии. Сосудистые протезы, изготовленные из этого сополимера, обладают пониженной проницаемостью. Результаты ДСК показали, что для ПГБ-блок-(а-ПГБ) имеется одна  $T_g = -2,2$  °С, что указывает на полное смешивание и совместимость между двумя блоками. Кроме того, данные показали изменения в процессе кристаллизации, когда а-ПГБ связан химически или физически с природными ПГА (ПГБ, ПГБВ) [154].

Атактический а-ПГБ действует в блок-сополимере как мягкий сегмент, снижающий порядок и кристалличность в смесях с ПГБ. Данный сополимер имеет более низкие значения  $\Delta H_m$  и  $\Delta H$  кристаллизация по сравнению с исходным ПГБ [154]. С другой стороны, блок-сополимер, состоящий из атактического ПГБ, позволяет лишь частично кристаллизоваться фазе ПГБ как индивидуальному компоненту за счет усиленной химической связи между двумя блоками [154]. Wu и другие. [155] успешно синтезировали новый триблок-сополимер, ПГБ-ПЛА-ПКЛ с помощью двухстадийной полимеризации с раскрытием кольца с использованием метил-ПГБ в качестве исходного материала. Трехблочный сополимер обладал низкой гибкостью и биосовместимостью, которые можно использовать *in vivo* биомедицинских целях [155]. Авторы сообщают, что кристаллизацию ПГБ снижали за счет уменьшения длины олигомерных сегментов, поскольку блоки ПЛА ограничивают подвижность цепи ПГБ - блока, что приводит к повышению  $T_g$  [155]. В более поздней работе Aluthge et al. [156] исследовал механические и реологические свойства L-ПЛА-ПГБ-L-ПЛА и L-ПЛА-ПГБ-D-ПЛА Трехблочные сополимеры, синтезированные путем последовательного присоединения с использованием биядерный индий  $[(NNO)InCl]_2(\mu-OEt)(\mu-Cl)$  в качестве катализатора, который очень активен для полимеризации  $\beta$ -бутиролактона ( $\beta$ -БЛ)с раскрытием исходного цикла и циклические эфиры лактида. Был получен ряд триблок-сополимеров с различным массовым процентным содержанием ПГБ в качестве среднего сегмента [156]. Термически сополимер L-ПЛА -  $\beta$ -БЛ - L-ПЛА был более стабильным, чем L-ПЛА -  $\beta$ -БЛ - D-ПЛА, но термостабильность снижалась при увеличении количества среднего сегмента ПГБ. Установлено, что триблоки, в состав которых входит ПГБ, снижают механические свойства при растяжении по сравнению с контрольными образцами только с PLA блоками (т.е. L-ПЛА - D-ПЛА - L-ПЛА и L-ПЛА - L-ПЛА - D-ПЛА). Удлинение и сопротивление разрыву значительно улучшилось за счет добавления эластомера - атактического ПГБ. Очевидно, что сополимеры с более коротким блоком L-

ПЛА и D-ПЛА и более длинный блок ПГБ привели к снижению предела прочности при растяжении три-блока [156]. Из всех вышеупомянутых способов модификации структуры, химическая модификация, безусловно, является наиболее сложным подходом к достижению эластичности жесткого ПГБ. Этот подход включал в себя тактическое проектирование варьирование химического состава сополимеров на молекулярном уровне, химически модифицируя поверхность полимера с различной функциональностью, создавая высокоэффективный сополимер ПГБ с прочными химическими связями. Тем не менее, опасения по поводу высокой стоимости и интенсивному использованию химических веществ и растворителей во время процесса синтеза и очистки, а также проблемы масштабирования лабораторных технологий в промышленности остается существенным препятствием для масштабного внедрения.

### **1.8. Основные направления использования композиционных материалов на основе ПГБ**

Большинство исследований и разработок материалов на основе биополимеров ПГБ используются в таких областях, как упаковка, автомобильная и биомедицинская промышленность, фильтрующие материалы и сорбенты. Благодаря улучшенным термическим и механическим характеристикам модифицированные материалы ПГБ могут быть также использованы в строительстве, тканевой инженерии и регенеративной и пластической хирургии. Использование натуральных дисперсных и волокнистых наполнителей повышают потенциал композитов ПГБ благодаря улучшенным механическим и термическим свойствам с одновременным снижением их себестоимости. Например, широкое использование находят конопляно-тканевый композит ПГБ в качестве альтернативы дереву или комбинированным древесным материалам. Авторы [129] изготовили восьмислойную композитную пластину с использованием метода наложения слоев в трех различных ориентациях, даны в градусах ( $[0/\pm 45/0]$ ,  $[30/-30/60/-60/0]$  и  $[0/45/-45/90]$ ) и оценили механические свойства ламината.

Композиты проявляли двухлинейный и трехлинейный отклики в разных направлениях основы относительно направления укладки отдельных слоев. Как было установлено, прочность при изгибе и сдвиге биокompозитов сравнимы с допустимой прочностью конструкции из дерева, и поэтому из него можно легко изготовить конструкционные формы, в том числе полые секционные каркасы. Другая потенциальная композиция с улучшенными свойствами нашла применение в изготовлении костного каркаса в области тканевой инженерии. Так как ПГБ имеет фундаментальные выдающиеся свойства: биоразлагаемость, биосовместимость, жесткость и прочность, способность к быстрой пролиферации клеток. Эффективный каркас должен обеспечить адекватную физическую поддержку, аналогичную реальной кости, чтобы вызвать регенерацию костной ткани при непрерывном снабжении питательными веществами и метаболитами в ткани, образовавшиеся на каркасе.

В работе [139] сообщается о создании композита на основе эксфолиативной органомодифицированной монтмориллонитовой глины, введенной в матрицу ПГБ для увеличения как модуля упругости, так и  $T_g$ . Структура была исследована методами РЭМ и рентгеноструктурного анализа для определения влияния температуры на механические свойства композита. Модуль упругости был исследован при двух температурах: 20 °С, соответствует температуре окружающей среды и 37 °С, что соответствует физиологической температуре человека. Было установлено, что при 20 °С, модуль упругости увеличился на 85,6% и на 39,8% для 3 и 5 мас.% загрузки глины соответственно. При этом наблюдался небольшой рост параметра при 37 °С: на 47% и 25% для концентрации 3 и 5 мас.% глины соответственно. Кроме того, были проведены исследования методом АСМ для оценки шероховатости поверхности образцов, и результат показывает, что поверхность материала с 5% глины была более грубой по сравнению с поверхностью образцов чистого ПГБ. Нерегулярная топография поверхности способствовала прикреплению и пролиферацию клеток остеобластов уже на

3 день после культивирования клеток. Клетки эффективно прикреплялись и распределялись по большой площади на поверхности нанокompозита ПГБ/глина через образование лоподий или ламеллиподий. Для дальнейшего изучения скорости распространения проводили окрашивание DAPI на клетках остеобластов человека после 7 дней инкубации, и ранее полученные эффекты были достоверно подтверждены. Включение органомодифицированного монтмориллонит помогло улучшить термомеханические свойства костного каркаса, не влияя на адгезию и распределение клеток по сравнению с каркасами на основе чистого ПГБ.

### **1.9. Композиты и смеси полигидроксиалканоатов: свойства и области применения**

Полигидроксиалканоаты (ПГА) представляют собой биоразлагаемые полимеры (в частности, сложные полиэфиры), естественным образом продуцируемые различными типами микроорганизмов и ферментацией. Эти полимеры могут быть получены из комбинации различных мономеров, обладающих различными свойствами. Разный мономерный состав ПГА обладает разными физическими и химическими свойствами [157]. Эти разнообразные свойства ПГА нашли применение в различных областях науки и техники. Их физические и физико-химические свойства, зависят от природы, состава и последовательности мономерных звеньев. Различные уровни этих свойств могут быть достигнуты за счет кристаллических модификаций и оптимизации условий обработки. Одним из ключевых характеристик ПГА является их биоразлагаемость. В отличие от традиционных пластиков, которые вызывают серьезные экологические проблемы из-за неспособности быстро разлагаться с низкой токсичностью продуктов распада, исследования показали, что биоразлагаемость ПГА делает их перспективными кандидатами на роль более экологически чистых полимеров [158]. Существуют различные факторы, которые могут влиять на скорость деградации ПГА. К таким факторам относятся условия окружающей среды, кристалличность, площадь поверхности, наличие

добавок и др. [159]. Еще одним интересным свойством ПГА, нашедшим применение и вызвавшим исследовательский интерес в области фармакологии, биомедицинской инженерии и тканевой инженерии, является их антимикробные свойства. Исследования показали, что покрытие биомедицинских устройств ПГА с оптимизированными антибактериальными свойствами снижает вероятность развития инфекций, связанных с биоматериалом [160, 161].

Свойства ПГА можно модулировать (изменить), комбинируя их с другими полимерами, материалами для формирования композитов. Свойство ПГА изменяется в зависимости от того, какие материалы, технические параметры используются при формировании этих композитов. Определенные свойства, такие как скорость разложения, механические, антимикробные, химические и физические свойства, могут быть улучшены или снижены за счет использования композитов. Механические, термические и электрические свойства значительно улучшаются при использовании композитов с нанонаполнителями [162]. Эффект комплексного изменения наблюдался и в других свойствах ПГА. Эта статья направлена на анализ различных вариантов композитов, которые были протестированы, и их влияние на различные свойства ПГА.

### **1.9.1. Биосовместимость**

С целью эластификации ПГБ было изучено влияние морфологии смеси сополимера полигидроксибутирата-гидроксигексаноата (ПГБГГ) (представителя семейства ПГА) и ПГБ (полигидроксибутирата) на биосовместимость материала. Сравнение [163] чистого ПГБГГ и каркасов ПГБГГ/ПГБ с использованием СЭМ показало, что последняя смесевая композиция хорошо сохранял форму после выдержки в воде, в то время как каркас ПГБГГх терял часть своей формы после длительного контакта с водой. Одновременно наблюдалось уменьшение размера пор каркаса ПГБГГ после десорбции растворителя по сравнению с каркасом ПГБГГ /ПГБ (2:1). Этот процесс происходил в результате заполнения молекулами соли всего объема



образцов, когда фронт электролита перемещался от поверхности во внутреннее пространство образца. В результате заполнения, а потом вымывания соли из матрицы ПГБГХ, она имела пористую поверхность. Но каркас состава ПГБГГ/ПГБ(2:1), с другой стороны, имел сплошную монолитную поверхность. Поверхностные свойства (т.е. морфология биоматериала влияют на адгезию к нему клеток) [164, 165]. В отсутствие добавок и обработки пленки ПГБ имеют коралло-подобную поверхность, которая имела множество выступов и пор. На прикрепление клеток к биоматериалу существенно влияла подобная морфологии поверхности. Здесь было отмечено, что пленки с более гладкой поверхностью (т. е. поверхности без рельефа и пор) активнее стимулировали рост клеток, чем кораллоподобные. Введение ПГБГХ в смесь уменьшает размер пор, тем самым придавая ей большую однородность поверхности, что усиливает адгезию и рост клеток на пленочной поверхности

Отмечено, что снижение температуры плавления влияние на теплоту плавления и кристалличность композитов происходит за счет добавления в матрицу ПГА бактериальной целлюлозы (БЦ) или микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). Для проверки биосовместимости использовались физико-химические методы и методы *in vitro*. Испытуемые биокомпозиты соответствовали требуемым фармакологическим стандартам в отношении кислотности, абсорбции, щелочности, редуцирующих веществ и других параметров. Было обнаружено, что биокомпозиты не являются цитотоксичными по сравнению с тем, насколько жизнеспособными были клеточные культуры, подвергшиеся воздействию необработанных клеток, которые служили контрольной группой. Данные, полученные в результате экспериментального анализа морфологии клеток для оценки цитотоксичности *in vitro*, показали хорошую пролиферацию клеток, выросших в непосредственном контакте с комплексом, по сравнению с контрольными культурами (необработанными культурами). Морфологические аспекты обработанных клеток хорошо согласуются с

результатами, полученными в тесте на жизнеспособность МТТ, и, в заключение, композиты на основе поли(3-гидроксibuтирата) (ПГБ) и поли(3-гидроксibuтирата-со-3-гидроксивалерата) (PHBV), наполненные бактериальной целлюлозой (BC) и микрокристаллической целлюлозой (MC), оказались биосовместимыми [166].

Полезные свойства ПГА, в том числе биоразлагаемость и нецитотоксичность, нашли применение в качестве биоимплантируемых материалов для многочисленных медицинских применений [167]. Однако есть некоторые свойства ПГА, которые препятствуют их широкому использованию в медицинских целях, например, гидрофобность поверхности. Для улучшения гидрофильных свойств ПГА в качестве эффективных средств рассматривались различные виды обработки поверхности. Различные стратегии, включая прививку, ультрафиолетовую обработку, плазменную обработку и гидролиз поверхности, применялись для улучшения гидрофильности макромолекулярных материалов. Тем не менее, эти методы имеют некоторые ограничения. Например, прививка делает поверхность материала очень нестабильной из-за слабого взаимодействия между полимерными фазами. Прямое УФ-излучение сильно снижает механическую прочность полимерных пленок и делает их очень хрупкими. Даже плазменная обработка может только временно повысить гидрофильность поверхности ПГА, и поверхность имеет тенденцию возвращаться в исходное необработанное состояние вскоре после обработки. Доказано, что обработка щелочью и липазой очень эффективна для улучшения смачивающих и адгезионных свойств полимерных поверхностей. NaOH действует как катализатор гидролиза, а липаза – неспецифический фермент, действующий на сложноэфирные связи полимеров [168–171].

Для улучшения гидрофильных свойств ПГА также были привлечены другие методы, такие как электроформование, смешение с другим материалом и биомодификация с использованием различных белков [172–174]. Результаты проведенных экспериментов показали, что смешение с 10%

желатина уменьшало разрушение пространственной структуры ПГБГГ и улучшало механические свойства при растяжении. В то же время повышенная пористость поверхности и снижение кристалличности, вызванные взаимодействием с желатином, могут быть полезны для пролиферации клеток по сравнению с чистым ПГБГГ [175].

### **1.9.2. Механические свойства**

Смешивание ПГА, особенно ПГБ, с другими полимерами или пластификаторами может улучшить технологичность за счет снижения температуры переработки и уменьшения хрупкости пластмасс на его основе. Так, исследовано множество смесей одного гомодлогического ряда, и различного соотношения полимерных компонентов ПГБ/ПГА, и дополнительно предложены многочисленные типы пластификаторов [176, 177]. Результаты экспериментов свидетельствуют об использовании пластификаторов из дешевых и быстро доступных на рынке материалов, в большинстве своем с интересными характеристиками, таких как оксипропилированный глицерин (или лапрол), глицерин, триацетат глицерина, 4-нонилфенол, 4, 40-дигидроксидифенилметан, ацетилтрибутилцитрат, салициловый эфир, ацетилсалициловый коррозионный эфир, соевое масло, эпоксидированное соевое масло, дибутилфталат, триэтилцитрат, диоктилфталат, диоктилсебацинат, ацетилтрибутилцитрат, ди-2-этилгексилфталат, три(этиленгликоль) бис(2-этилгексаноат), триацетин и жирные спирты с глицерином или без него жирные эфиры, полиэтиленгликоль (ПЭГ), а также низкомолекулярный полигидроксibuтират, поскольку ПГА со средней длиной цепи представляют собой эластомеры с низкой температурой плавления и относительно более низкой степенью кристалличности [178, 179].

При добавлении гидрофобизированной органосилоксанами нанокристаллической целлюлозы (с-нЦ) (в матрицу ПГА) наблюдалось улучшение относительного удлинения при разрыве до 301% при почти полном отсутствии снижения его модуля упругости по сравнению с модулем

упругости чистого ПГА. По-видимому, подвергнутая двойной санизации нЦ также является эффективным зародышеобразователем для композитов РНА. Эти композиты ПГА с с-нЦ обладают высокой пластичностью и могут улучшить механические свойства различных композитов на основе ПГА и тем самым расширить их применение для массового производства [180].

Включение высоко-вязкого натурального каучука с большой молекулярной массой (НМW-NR, гель, извлеченный из NR) в PNBV может улучшить его свойства. Следует указать, что НМW-NR коммерчески ограничен что отрицательно сказывается на продвижении на рынок смесей ПГБВ/ нитрильный каучука (НР). Смесей ПГБВ/НР были изготовлены методом ступенчатой экструзии с использованием двухшнекового экструдера. Они содержали фазу сшитого каучука, диспергированного в ПГБВ, и имели различия в характеристиках в зависимости от содержания чистого каучука. Термическая стабильность и область плавления смесей были выше, чем у исходного ПГБВ, что указывает на улучшенную технологичность смесевых материалов [181].

### **1.9.3. Использование нанонаполнителей для улучшения барьерных свойств**

Одними из наиболее важных характеристик материалов, используемых в настоящее время для упаковки пищевых продуктов, являются эластичность и проницаемость [182]. Композиты биоразлагаемых полимеров с нанонаполнителями обладают важными характеристиками, которыми обладают упаковки на основе металла, и, кроме того, они также обладают другими превосходными свойствами, такими как механические свойства, термодинамические свойства и экологически чистые свойства и так далее. Композиты с нанонаполнителями позволяют значительно улучшить высокие барьерные свойства полимеров [183]. Благодаря нанонаполнителям молекулярный путь увеличивается по мере прохождения через полимерную матрицу. Увеличение диффузионного пути газа, водяного пара или других подвижных молекул через полимер значительно снижает проницаемость

полимера по отношению к этим веществам и тем самым эффективно улучшает барьерные характеристики полимера.

Так топография поверхности чистого образца ПГА и композитных образцов с графеновыми нанопластинками (ГНП) исследовалась с помощью СЭМ. Чистый полимер ПГА имел совершенное поперечное сечение без видимых пузырьков воздуха или отверстий. Нанонаполнители были равномерно диспергированы по всему объему полимерной матрицы. Наиболее шероховатая поверхность была обнаружена у нанокompозитов на основе ГНП, при этом шероховатость увеличивалась по мере роста содержания ГНП и образования при этом большего количества близко уложенных чешуек и их агломератов. При этом распределение обоих типов частиц наполнителей оказалось достаточно однородным. Поверхность раздела полимер-наполнитель оказалась неповрежденной для большинства частиц в образцах, без зазоров или пустот. Этот факт свидетельствует о достижении максимальной эффективности армирования. Также было видно, что небольшое количество хлопьев свернулось в трубку в результате процесса смешения расплава в рабочей зоне смесителя. Это происходило, когда ГНП смешивали с низкомолекулярными эластомерами при высоких скоростях сдвига. Стоит отметить, что технология компрессионного формования образцов, использованная после стадии смешения, привела к предпочтительной ориентации как ГНП, так и углеродных нановолокон (УНВ) в осевом направлении образцов. Даже если степень ориентации в этом случае была не очень высокой. В работе прогнозировалось, что она будет способствовать улучшению механических свойств и модуляции механизмов проницаемости в направлении ориентации [184–186].

#### **1.9.4. Биодegradация**

Сорбция и диффузия воды определяют скорость гидролитического разложения волокнистых биополиэфиров. Химическая структура (соотношение гидрофобность-гидрофильность) макромолекул, кристалличность полимера, особенности топологии поверхности и объемная

морфология, а также пористость межфибрилярного пространства матов и другие структурные факторы влияют на водопоглощающую и транспортную способность. Получены изотермы водопоглощения смесей ПГБ-ПЛА и проанализировано отклонение от линейности (закон Генри) по упрощенной модели. Наблюдалась зависимость этих параметров от соотношения ПГБ и ПЛА в смеси [187, 188].

В работе [189] течение 24-недельного периода было охарактеризовано и оценено поведение биоразложения композитов полигидроксиалканоатов (ПГА), содержащих 10% высушенной барды с растворимыми веществами (DDGS), по сравнению с чистым ПГА. Потеря веса была примерно в 6 раз больше для композитов РНА/DDGS 90/10 через 24 недели, чем для исходного ПГА в идентичных условиях [190]. Образцы композитов с различным содержанием древесины (0, 20 и 50% по весу) были помещены в почву на полигоне для полевых испытаний в субтропическом регионе Австралии вместе с древесными композитами на основе полимолочной кислоты (PLA) и полиэтилена (PE) в качестве контроля. В идентичных условиях скорость деградации композитов ПГБВ/ВФ увеличивалась с увеличением содержания древесины, при этом потеря массы через 12 месяцев была в 5 раз больше для ПГБВ/50 мас.% ВФ, чем для чистых пластин ПГБВ.

Термическая стабильность композитов может быть повышена за счет определенных обработок, связанных с удалением пектина, целлюлозы и других веществ наполнителя. Когда взаимодействие волокна с матрицей улучшается, термическая деградация уменьшается. Точно так же реактивные агенты влияют на тепловое поведение композитов. Например, добавка DCP (>0,1 phr) в смеси ПОБВ–мискантус (70–30 мас.%) снижает температуру плавления ( $T_{пл}$ ) смеси за счет уменьшения кристалличности. В некоторых случаях добавки растительного волокна реализуют эффект зародышеобразования в полимерной матрице. Кроме того, пластификаторы, обычно используемые для улучшения диспергирования, повышают подвижность и снижают температуру стеклования ( $T_g$ ) полимера матрицы.

Потери пластификатора обычно появляются в начале кривой термогравиметрического анализа (ТГА). Такое поведение характерно для композитов ПГБ. В качестве пластификатора часто используют глицерин и триэтилцитрат (ТЭЦ) [191–195]. Как графены, так и УНВ значительно улучшают термическую стабильность нанокомпозитов без заметной разницы между ними. В целом, более высокие концентрации графенов обеспечивают лучшую термическую стабильность, чем гибридные наполнители с УНТ. При этом такие материалы также обеспечивают более высокие барьерные свойства для диффузии продуктов разложения [196].

Биополимерные композиты на основе наноцеллюлозы широко используются в медицине, электронике, упаковке и других областях. В настоящее время они используются для усовершенствования гибких цифровых гаджетов. Экспериментальные исследования доказали преимущества наноразмерных наполнителей, тем самым расширяя использование нановолокон целлюлозы. Композиты были получены на основе термореактивных смол и нановолокон нЦ. Нановолокна целлюлозы представляют собой пучки полукристаллических удлиненных цепочек целлюлозы. Полученные нанокомпозиты сочетают высокие удельные механические свойства, являются более легкими по сравнению с глеродистой сталью и имеют сравнимые коэффициенты термического расширения с материалами на основе кремния, что делает композит подходящим для различных технических применений. Более того, был достигнут успех в осаждении электролюминесцентного слоя (состоящего из естественных светодиодов) на эти нанокомпозиты. На основании экспериментальной работы было установлено, что особым образом ориентированная наноцеллюлоза, в первую очередь при создании биоразлагаемых нанокомпозитов, может улучшить механические параметры и термическую стабильность композиционных материалов [197–200].

#### **1.9.5. биомедицинские приложения материалов на основе ПГБ и композиций с другими биополимерами**

Натуральные волокна в основном состоят из целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина с различными физическими и химическими свойствами. Хотя для улучшения эксплуатационных свойств ПГА использовались различные натуральные волокна, с их диспергированием возникают некоторые проблемы. Например, целлюлоза обеспечивает прочностные свойства волокна или пленок, но плохо совместима с гидрофобными полимерами, такими как ПГА. Гемицеллюлоза является одновременно аморфной и гидрофильной благодаря гидроксильным и ацетильным группам. Поэтому её механические свойства сравнительно низкие, по причине сорбции воды и её удерживании в структуре волокон. Лигноцеллюлоза содержит ароматические группы и является аморфной, но менее гидрофильная, чем другие целлюлозные наполнители. Эти свойства приводят к плохой межфазной адгезии между волокном и матрицей, и как следствие, плохому диспергированию в полимерной матрице. Поэтому для улучшения диспергирования для данных наполнителей использовались различные виды предварительной обработки с целью уменьшения полярности целлюлозного волокна, водопоглощения, что приводит к улучшению сродства между наполнителем и гидрофобной полимерной матрицей и более эффективной передачи механического напряжения от матрицы к волокну [201-207].

ПГА использовались в качестве матрицы для создания препаратов для доставки антибиотиков с медленным высвобождением, которые обеспечивают противомикробные, противогрибковые, антибиопленочные, противовоспалительные и вирулицидные свойства в зависимости от конъюгированного или физически включенного терапевтического агента. Кроме того, всегда следует принимать во внимание антимикробную активность, которая ранее была описана в отношении ПГА или их производных. Пленки на основе ПГБ с антимикробной активностью были получены методом отлива путем растворения в эвгеноле в диапазоне концентраций от 10 до 200 мг/г ПГБ. Антимикробная активность пленок



была проверена на различных штаммах бактерий, пищевых патогенах и микрогрибов, включая *S. aureus*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* и т. д. Тетрациклин инкапсулировали в полимерные микросферы методом двойного испарения эмульсии с растворителем. Антибактериальную активность тестировали в отношении двух часто вызывающих пародонтит бактерий *Porphyromonas gingivalis* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Результаты показали потенциальное использование микросфер ПГБ, загруженных тетрациклином, для системы доставки с медленным высвобождением [208, 209].

Наносетка ПГБ в желатине, предварительно покрытая остоламидом (природный кумарин, синтезированный из остола) и коллагеном, обеспечивает длительную механическую стабильность в процессе эксплуатации. Наносетка с покрытием продемонстрировала устойчивое высвобождение остоламида и, как следствие, антибактериальную активность против бактерий, что указывает на возможное использование в будущем для заживления ран [210, 211].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что содержащее лекарство биоразлагаемые полимерные микрочастицы могут найти применение для лечения кожных дефектов. В работе исследована эффективность применения нетканых мембран из сополимера поли-(3-гидроксibuтират-4-гидроксивалерат) П(ЗГБ/4ГБ) на модельных кожных дефектах у крыс Вистар. Раны заживали в 1,4 раза быстрее под П(ЗГБ/4ГБ) мембраной, несущей клетки, чем под бесклеточной мембраной, и в 3,5 раза быстрее, чем под струпом (контроль). На 14-й день в группе «мембрана + клетки» наблюдалось полное заживление [212].

В работе [213] исследована возможность формирования микроструктурированных пленок поли-3-оксибутирата методом «самоорганизации» микрокапель воды с помощью искусственных шаблонов и обратных эмульсий полимера. Было установлено, что методом «самоорганизации» можно сформировать упорядоченные микроструктуры

поли-3-оксибутирата с гексагональным расположением ячеек регулируемого диаметра от 1 до 4 мкм. Показано, что путем применения обратных эмульсий поли-3-оксибутирата можно получить пористые пленки с заданным размером пор от 0,4 до 3 мкм, при этом структуру пленок и размер пор в них можно регулировать путем изменения концентрации полимера в дисперсионной среде и объемного соотношения фаз. Показано, что сформированные микроструктурированные пленки поли-3-оксибутирата с регулируемой топографией поверхности перспективны для использования в качестве скаффолдов для культивирования стволовых клеток.

В этом исследовании [214] Бонарцевой Г.А. с соавт. изучалось влияние различных условий культивирования (концентрация сахарозы/фосфата, уровень аэрации) на биосинтез альгината с использованием штамма-продуцента бактерий *Azotobacter vinelandii* 12 методом полного факторного дизайна (FFD) и физико-химических свойств (например, реологических свойств) полученного бактериального альгината. Авторы экспериментально продемонстрировали применимость бактериального альгината для тканевой инженерии (тестирование цитотоксичности с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК)). Полученные данные показали перспективность управляемого биосинтеза бактериального альгината с различными физико-химическими характеристиками для различных биомедицинских приложений, в том числе тканевой инженерии.

В работе [215] установлено, что функционализация наночастиц магнетита ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) с восстановленным оксидом графена (rGO) с сохранением магнитных свойств первого может быть использована для применения биокompозита  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{rGO}$  в различных биомедицинских приложениях, таких как магнитно-резонансная томография, в качестве терапевтического компонента при инициации опухоли. гибели клеток при магнитной и фотонной абляционной терапии, а также в качестве эффективного носителя для доставки лекарств. В данном исследовании наночастицы магнетита (МНЧ) с высокой намагниченностью насыщения были синтезированы путем

соосаждения в различных условиях с последующей ковалентной функционализацией лимонной кислотой (ЛК) и последующим присоединением к листам rGO путем физической адсорбции. В биологических экспериментах *in vitro* выявлены концентрации МНЧ, не оказывающие токсического действия на клетки, для использования в качестве магнитных наполнителей для изучения штаммоопосредованного воздействия гибридных полимерных композитов (в том числе на основе ПГБ) на поведение клеток при воздействии внешнего магнитного поля на следующих этапах исследований.

В работе Бонарцева А.П. с соавт. [216] установлено, что биоматериалы на основе редкоземельных элементов обладают особыми биологическими свойствами, включая антиоксидантную, противовоспалительную и антибактериальную активность, что делает возможным их потенциальное применение для улучшения заживления ран и регенерации тканей кожи. Таким образом, для заживления ран и регенерации кожи были разработаны неорганно-органические гибридные биоматериалы (РЭГ) на основе редкоземельных элементов с особой биологической активностью. Биоматериалы REN обладают двойными преимуществами неорганических редкоземельных и органических биомедицинских полимеров (ПГБ и др.) и демонстрируют многообещающие применения в заживлении и восстановлении ран.

В [217] исследовали биосовместимость и биорезорбцию полилактидных и полигликолидных тканевых мембран, напечатанных на 3D-принтере. Ультразвуковая микроскопия и гистологическое исследование показали, что мембраны, изготовленные из сополимера молочной и гликолевой кислот в массовом соотношении 1:9, биорезорбируются и обладают хорошей биосовместимостью с мягкими тканями (соединительная ткань, жировая ткань, эпителий). Важной особенностью сополимерных мембран, отличающей их от чисто полилактидных мембран, является

образование тонкой фиброзной капсулы, не препятствующей ее разрушению по механизму гидролитической резорбции.

Успешное применение хирургических и медикаментозных методов лечения восстановления костной ткани челюстей убедительно подтверждено в клинической практике авторами исследования [218]. Включение в состав остеопластических материалов статинов самостоятельно или в комбинации с МСК - одно из новых и многообещающих направлений регенераторного воздействия. Цель данного обзора - сбор и анализ научных данных о влиянии симвастатина на дифференцировку МСК, участие симвастатина при воспалительных процессах в тканях пародонта, поиск перспектив применения симвастатина как составляющей комплексной терапии заболеваний пародонта. В качестве полимерного носителя данного препарата могут выступать такие биополимеры, как ПГБ,

Бонарцевым А.П. с соавт. исследовано влияние пористых композитных матриц на основе поли-3-оксибутирата, загруженных симвастатином, на рост и дифференцировку мезенхимных стволовых клеток. Полученные матрицы обладают подходящей микроструктурой (пористость и размер пор) и физико-химическими свойствами для поддержания роста мезенхимных стволовых клеток. Матрицы, загруженные симвастатином, вызывали угнетение роста клеток и повышение активности щелочной фосфатазы, что может указывать на их остеоиндуктивные свойства [219].

В статье Бонарцева А.П., Ольхова А.А. и др. [220] исследованы структура и диффузионные свойства новых комбинированных ультраволокнистых матриц, содержащих микросферы, для пролонгированного высвобождения лизоцима на основе ПГБ. Матрицы являются биосовместимыми и не обладают цитотоксичностью. Матрицы получены методом электроформования. Данные материалы подходят для решения задач тканевой инженерии, поскольку сочетают в себе ультратонкие волокна полигидроксибутирата, способствующие эффективному прикреплению и росту клеток, и микрочастицы полигидроксибутирата,

способные к пролонгированному высвобождению биоактивного вещества. Данные матрицы могут быть использованы для тканевой инженерии.

В [221] проведено исследование биосовместимости и скорости резорбции тканевых мембран из полилактида и полигликолида, изготовленных методом 3D-печати. Результаты ультразвуковой микроскопии и гистологического исследования продемонстрировали, что мембраны из сополимера молочной и гликолевой кислот в массовом соотношении 1:9 подвергаются биорезорбции и имеют хорошую биосовместимость с мягкими тканями (соединительная ткань, жировая клетчатка и эпителий). Важным отличием от чистого полилактида является образование вокруг мембран из сополимера фиброзной капсулы незначительной толщины, которая не препятствует деструкции, протекающей по механизму гидролитической резорбции.

В работе Бонарцевой Г.А. с соавт. [222] исследована гидролитическая и ферментативная деструкция полимерных пленок поли(3-гидроксibuтирата) (ПГБ) различной молекулярной массы и его сополимеров с 3-гидроксивалератом (ПГБВ) различного содержания 3-гидроксивалерата (3-ГВ) и молекулярной массы, 3-гидрокси В модельных условиях *in vitro* исследовали -4-метилвалерат (ПГБ4МВ) и полиэтиленгликоль (ПГБВ-ПЭГ), продуцируемые *Azotobacter chroococcum* 7В методом контролируемого биосинтеза. С использованием различных аналитических методик исследованы изменения физико-химических свойств полимеров при их деградации *in vitro* в растворе панкреатической липазы и в фосфатно-солевом буфере в течение длительного времени (183 сут). Показано, что при ферментативной деструкции наблюдается эффект автокатализа, тогда как при гидролитической деструкции автокатализ отсутствует. При гидролитической и ферментативной деструкции *in vitro* было установлено, что ПГБВ, содержащий 5,7–5,9 мол. % 3-ГВ и имеющий степень кристалличности около 50 %, представляет собой критическое содержание, за пределами которого существенно изменяются структурно-механические свойства сополимера.

Полученные результаты могут быть применимы к биомедицинским полимерным системам и материалам для упаковки пищевых продуктов.

Для выявления остеоиндуктивных свойств биоматериалов используют дефект свода черепа критических размеров у крыс. В исследовании [223] авторы исследовали остеогенную эффективность гибридных каркасов на основе композитов биоразлагаемого и биосовместимого полимера поли(3-гидроксибутирата) (ПГБ) с гидроксиапатитом (ГА), наполненного альгинатным (АЛГ) гидрогелем, содержащим мезенхимальные стволовые клетки (МСК). на регенерацию критического размера радиального дефекта теменной кости у крыс. Каркасы на основе ПОБ и ПОБ/ГА заданной формы были изготовлены методом двухстадийного солевого выщелачивания с использованием формы, полученной методом трехмерной печати. Для получения каркасов ПОБ/ГА/АЛГ/МСК, засеянных МСК, каркасы заполняли гидрогелем АЛГ, содержащим МСК; Для сравнения готовили бесклеточный ПОБ/АЛГ и ПОБ/АЛГ, наполненный пустым гидрогелем АЛГ. Изготовленные матрицы имели высокую пористость и неравномерную взаимосвязанную структуру пор. Каркасы ПОБ/ГК поддерживали рост МСК и индуцировали остеогенную дифференцировку клеток в обычной среде *in vitro*, что проявлялось повышением активности ЩФ и экспрессией маркера фенотипа CD45. Данные компьютерной томографии и гистологического исследования показали 94% и 92%, соответственно, регенерацию критического размера дефекта кости свода черепа *in vivo* на 28-е сутки после имплантации матриц из ПОБ/ГА/АЛГ/МСК с посевом МСК при увеличении в 3,6 раза образования основное количество костной ткани на 22-28 сутки по сравнению с бесклеточными каркасами ПОБ/ГА/АЛГ, что впервые было показано методом флуоресцентной микроскопии с использованием оригинальной методики внутрибрюшинного введения флуоресцентных красителей живым послеоперационным крысам. Полученные *in vivo* результаты могут быть связаны с благоприятной для МСК микроструктурой и *in vitro* остеогенными свойствами базовых каркасов

из ПОб/ГА. Полученные данные демонстрируют потенциал МСК, инкапсулированных в биоактивный биополимерный/минеральный/гидрогелевый каркас, для улучшения процесса регенерации костной ткани при костных дефектах критических размеров.

В работе Бонарцевой Г.А. и др. исследована способность бактерии *Azotobacter agile* 12 к биосинтезу полимеров: альгината (АЛГ) и поли(3-оксибутирата) (ПОб), изучены их физико-химические свойства [224]. Показано, что в условиях высокого уровня аэрации, штамм *A. agile* 12 синтезирует оба полимера одновременно, причем АЛГ в большем количестве по сравнению с ПОб. Тест на водопоглощение показал, что бактериальный АЛГ обладает большей водопоглощающей способностью по сравнению с АЛГ из водорослей, тогда как ПОб является гидрофобным полимером. Таким образом, синтезированные одновременно бактериальным штаммом *A. agile* 12 полимеры ПОб и АЛГ различались по физико-химическим свойствам: ПОб – гидрофобный, термопластичный, механически устойчивый полимер, АЛГ – гидрофильный, формирующий гидрогели, эластичный, термически и механически неустойчивый полимер.

В обзорном исследовании Бонарцева А.П., Бонарцевой Г.А. с соавт. [225] продемонстрировано, что биоразлагаемые и биосовместимые полимеры, полиоксиалканоаты, активно используются для изготовления различных медицинских изделий и лекарственных форм. В медицинской промышленности применяют полиоксиалканоаты, полученные химическим синтезом, но растет интерес и к природным полиоксиалканоатам, полученным биотехнологическим путем. Синтетические полиоксиалканоаты являются биомиметическими аналогами бактериального поли-3-оксибутирата и других природных полиоксиалканоатов. В обзоре рассмотрено наличие биологической активности у синтетических и природных полиоксиалканоатов (стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, регенерация тканей) и ее возможная связь с

биологическими функциями поли-3-оксибутирата у бактерий и эукариот, в том числе у человека.

В статье Шишацкой Е.И., Воловой Т.Г. с соавт. [226] указано, что широкое использование пестицидов в сельском хозяйстве привело к неконтролируемому распространению этих химических веществ в окружающей среде, что требует разработки и исследования новых экологически безопасных составов, снижающих воздействие человека на природу. В настоящей работе гербициды метрибузин (МЕТ), трибенурон-метил (ТБМ) и феноксапроп-П-этил (ФФЭ) инкапсулировали в микрочастицы разлагаемых микробами полимеров – полигидроксиалканоатов (ПГА) двух типов – поли-3- гидроксibuтират [P(ЗНВ)] и поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерат [P(ЗНВ/ЗНV)]. Использование P(ЗНВ) привело к более высокому выходу микрочастиц (от 63% до 79%) и большему размеру частиц, средний диаметр которых составлял  $0,60 \pm 0,06 - 0,75 \pm 0,11$  мкм, а средний диаметр частиц сополимера варьировал от  $0,43 \pm 0,12$  до  $0,55 \pm 0,05$  мкм. Эффективность инкапсулирования в большей степени определялась типом гербицида и его растворимостью, варьируется от 24,7% до 48,2%. На высвобождение гербицидов *in vitro* из микрочастиц в воду влияли растворимость гербицидов и химический состав ПГА. Легкорастворимый МЕТ показал самую высокую скорость высвобождения, и в течение 30 дней 64% и 78% инкапсулированных количеств высвобождались из микрочастиц P(ЗНВ) и P(ЗНВ/ЗНV). Высокая гербицидная активность микрочастиц, нагруженных метрибузином и трибенурон-метилом, была продемонстрирована в лабораторных условиях на примере сорного растения *Elsholtzia ciliata*.

В еще одной своей исследовательской работе Волова Т.Г., Шишацкая Е.И с соавт. изучали пленки, полученные из 2% растворов биоразлагаемого поли-3-гидроксibuтирата [P(ЗНВ)] [227]. Полимер был синтезирован бактерией *Cupriavidus necator* В-10646, культивируемой с использованием различных источников углерода (глюкоза и глицерин разной степени



чистоты, содержащие от 0,3 до 17,93% примесей). Глицерин как субстрат влиял на молекулярно-массовые свойства и кристалличность полимера, не влияя на его температурные характеристики. Образцы P(ЗНВ), синтезированные из глицерина, имели пониженную молекулярную массу (300–400 кДа) и степень кристалличности (50–55 %) по сравнению с образцами, синтезированными из глюкозы (860 кДа и 76 % соответственно). Низкокристаллические образцы П(З-ГБ) независимо от степени чистоты глицерина положительно сказывались на свойствах полимерных пленок, обладающих более развитой складчатой поверхностью и повышенной гидрофильностью. Значения наибольшей шероховатости ( $R_a$ ) пленок, синтезированных из глицерина, были ниже в 1,8–4,0 раза, а водные углы в 1,4–1,6 раза меньше, чем у пленок, синтезированных из глюкозы (71,75 нм и 87,4° соответственно). Эти пленки лучше проявили себя в качестве клеточных каркасов: количество жизнеспособных фибробластов NIH было в 1,7–1,9 раза выше, чем на полистироле (контроль) или пленках P(ЗНВ), синтезированных из глюкозы.

Синтезу многокомпонентных ПГА посвящено исследование Воловой Т.Г с соавт. [228]. Семейство трех- и четырехкомпонентных полимеров с различным набором и соотношением мономеров синтезировано в культуре бактерий *Cupriavidus necator* B10646 в режиме синтеза резервных полигидроксиалканоатов при включении в состав ростовой среды, помимо основного субстрата, глюкозы, субстратов-предшественников различных мономеров монокарбоновых кислот - солей валериановой и гексановой кислот, пропионата,  $\gamma$ -бутиролактона. Были определены физико-химические свойства всех полученных материалов. Трехкомпонентные образцы были образованы мономерами 3-гидроксibuтирата (ЗГБ), 3-гидроксивалерата (ЗГВ), 4-гидроксibuтирата (4ГБ) или 3-гидроксигексаноата (ЗГГ) и имели следующие составы: П(ЗГБ/ЗГВ/4ГБ) и П(ЗГБ/ЗГВ/4ГГ); четырехкомпонентные сополимеры имели состав П(ЗГБ/ЗГВ/4ГБ/ЗГГ). Все сополимерные образцы, независимо от состава и соотношения мономеров,

обладали сниженными значениями молекулярной массы и повышенными значениями полидисперсности по сравнению с высококристаллическим гомополимером 3-гидроксибутирата, но сохраняли свойства термостабильности, имея разрыв между температурой плавления и термической деградации не менее 100-110 °С. Данные материалы имеют высокий потенциал для использования в качестве биорезорбируемых медицинских изделий.

Бактериальный штамм, выделенный из почвы, был идентифицирован группой ученых: Жила Н.О., Шишацкой Е.И., Воловой Т.Г и др. как *Cupriavidus necator* IBP/SFU-1 и исследован как продуцент ПГА [229]. Было обнаружено, что штамм способен расти и синтезировать ПГА в автотрофных условиях и демонстрирует широкий органотрофный потенциал по отношению к различным источникам углерода: сахарам, глицерину, жирным кислотам и растительным маслам. Самые высокие концентрации клеток (7–8 г/л) и содержание ПГК были получены из олеиновой кислоты (78%), фруктозы, глюкозы и пальмового масла (более 80%). Тип источника углерода влиял на химический состав и свойства ПГА: при выращивании на олеиновой кислоте штамм синтезировал сополимер П(3ГБ-со-3ГВ); на растительных маслах - терполимер П(3ГБ-со-3ГВ-со-3ГГ), а на других субстратах - гомополимер П(3ГБ). Тип источника углерода влиял на молекулярно-массовые свойства ПГА: П(3ГБ), синтезированный в условиях автотрофного роста из CO<sub>2</sub>, имел самые высокие среднечисловые ( $290 \pm 15$  кДа) и среднемассовые ( $850 \pm 25$  кДа) молекулярные массы и наименьшая полидисперсность ( $2,9 \pm 0,2$ ); полимеры, синтезированные из органических источников углерода, показали повышенную полидисперсность и пониженную молекулярную массу. Учеными не обнаружено влияния источника углерода на степень кристалличности и термические свойства ПГА. Тип источника углерода определял не только состав и молекулярную массу ПГА, но и микроструктуру поверхности, также пористость полимерных пленок. Новый штамм может быть рекомендован как

перспективный продуцент П(ЗГБ) из пальмового масла, олеиновой кислоты и сахаров (фруктозы и глюкозы), а также как продуцент П(ЗГБ-со-ЗГВ) из олеиновой кислоты и П(ЗГБ-со-ЗГВ-со-ЗГГ) из пальмового масла.

Работа Воловой Т.Г. с соавт. [230] показывает, что одним из подходов снижения стоимости ПГА является использование недорогих углеродных источников, например таких, как жирные кислоты. Целью экспериментальной работы было исследование влияния различных концентраций олеиновой кислоты (5-50 г/л) на рост бактерий *Cupriavidus necator* В-10646, синтез полимера и его характеристики. Бактерии выращивали в течение 48 ч в минеральной среде Шлегеля в термостатируемом шейкере-инкубаторе при 30 °С и 200 об/мин. Показано, что с увеличением концентрации олеиновой кислоты происходило снижение как средневесовой (с 803 до 381 кДа), так и среднечисловой (с 292 до 94 кДа) молекулярной массы на фоне увеличения полидисперсности (с 2,8 до 4,1). Полученные результаты служат основой для последующего этапа масштабирования технологии синтеза ПГА из олеиновой кислоты.

В работе [231] изготовленные пленки из поли-3-гидроксibuтирата (ПГБ) подвергали плазменной обработке с использованием  $\text{NH}_3$ , Ar или смесей двух различных пропорций (20%, 30%, 40%, 50%, 70%  $\text{NH}_3$  в Ar). Результаты РФЭС подтвердили отсутствие химической модификации в случае обработки в плазме чистого аргона. Азотсодержащие группы (например, N одинарная связь C двойная связь O) обнаружены на поверхности пленок ПЗГБ, обработанных  $\text{NH}_3$ -содержащей плазмой. Поверхности необработанных пленок РЗНВ были гидрофобными, а плазменная обработка делала поверхности гидрофильными независимо от обработки. Наблюдалось значительное уменьшение краевого угла и увеличение свободной поверхностной энергии. Незначительный эффект старения поверхности наблюдался при выдержке образцов ПЗГБ на воздухе в течение 10 дней. В клетках фибробластов мышей NIH 3T3 клеточная адгезия значительно улучшилась после обработки плазмой в атмосфере аргона, что,

вероятно, связано с наличием поверхностного  $\xi$ -потенциала 88,6 мВ при нейтральном рН, вызывающего расщепление полимерных цепей и увеличение шероховатости поверхности.

Те же авторы в [232] указывают, что полигидроксиалканоаты (ПГА) привлекают большое внимание в качестве биоразлагаемой альтернативы синтетическим пластикам. Сополимер поли(3- гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерат) [П(ЗГБ-со-ЗГВ)] является одним из наиболее охарактеризованных сополимеров ПГА из-за его высокого коммерческого потенциала. Однако применение ПГА, и в частности П(ЗГБ-со-ЗГВ), ограничено их высокой ценой. Одним из подходов к снижению стоимости производства ПГА является использование недорогих источников углерода (жирных кислот, растительных масел и др). В этой публикации описан синтез сополимера П(ЗГБ-со-ЗГВ) бактериями *Cupriavidus necator* В-10646, культивируемыми на олеиновой кислоте с разными биохимическими предшественниками ЗГВ. Использование валерата или пропионата калия привело к синтезу бактериями сополимера П(ЗГБ-со-ЗГВ) с включением ЗГВ соответственно 21,2 и 14,3 мол. %. Среднечисловая молекулярная масса (Мч) полимера, синтезируемого бактериями при росте исключительно на олеиновой кислоте, составляла 220 кДа, полидисперсность полимера - 3,5. Полимер, синтезируемый в присутствии пропионата или валерата калия, характеризовался более низкой Мч (156-178 кДа) и более высокой полидисперсностью (4,4-4,9). Таким образом, показана способность *S. necator* В-10646 синтезировать П(ЗГБ-со-ЗГВ) при росте на смеси из олеиновой кислоты и предшественников ЗГВ. Полученные данные могут быть использованы для разработки и осуществления экономически обоснованного процесса производства П(ЗГБ-со-ЗГВ).

Как сообщается в сообщении Шишацкой Е.И. и Владимировой А.В., [233] одним из приоритетных направлений развития современной медицины и фармакологии является создание новых высокоэффективных лекарственных систем. Биополимерные микрочастицы, содержащие

противомикробные, противовоспалительные и регенерирующие соединения, могут ускорить процесс эндогенного заживления повреждений кожи. Одним из примеров эффективного использования в этой области являются полимеры ПГА.

Целью исследовательской работы Воловой Т.Г с соавт. [234] являлся синтез и исследование полигидроксиалканоатов (ПГА) с различным составом и содержанием мономеров и полимерные пленки, полученные на их основе: гомополимерный поли-3-гидроксибутират П(ЗГБ) и 2-, 3- и 4-компонентные сополимеры, содержащие различные комбинации 3-гидроксибутирата (ЗГБ), 3-гидроксиивалерата (ЗГВ), 4-гидроксибутирата (4ГБ), и 3-гидроксигексаноатные (ЗННх). Все сополимеры имели пониженную среднемассовую молекулярную массу  $M_w$  (до 390–600 кДа) и повышенные значения полидисперсности (3,2–4,6) по сравнению с П(ЗГБ). Включение мономерных звеньев 4ГБ, ЗГВ и ЗГГх в цепь 3-гидроксибутирата вызывало изменение соотношения аморфного и кристаллического состояния и снижение степени кристалличности до 20–40%. Было обнаружено, что все полимерные пленки, по сравнению с ПЗГБ, обладают повышенной гидрофильностью, более развитой поверхностью и эластичностью. Результаты, полученные в настоящем исследовании, способствуют решению актуальной проблемы получения биоразлагаемых полимерных материалов.

Настоящее исследование посвящено разработке экологически безопасных гербицидных препаратов [235]. Его основная цель заключалась в разработке и исследовании гербицидов с замедленным высвобождением (метрибузин, трибенурон-метил и феноксапроп-П-этил) различной структуры, растворимости и специфичности, которые были загружены в разлагаемую матрицу поли-3-гидроксибутирата. (P(ЗНВ)) в смеси с доступными природными материалами (торф, глина, древесная мука). Были получены композитные гранулы. Использование гранул способствовало более быстрому накоплению гербицидов в почве: их пиковые концентрации были достигнуты через 3 недели инкубации, а концентрации гербицидов,

высвобожденных из гранул, были максимальными через 5–7 недель. Загрузка гербицидов в полимерную матрицу, состоящую из медленно разлагающегося Р(ЗНВ) и природных материалов, обеспечила как устойчивое действие составов в почве (срок действия от 1,5 до  $\geq 3$  месяцев), так и стабильную активность быстро инактивируемых гербицидов, таких как трибенурон-метил и феноксапроп-п-этил.

Группой исследователей: Ольхов А.А., Лобанов А.В., Тюбаева П.М., Карпова С.Г., Попов А.А., Иорданский А.Л. был создан и описан ультраволокнистый биополимерный материал с бактерицидным эффектом на основе полигидроксibuтирата, полилактида или их смесей с комплексами марганца(III) с тетрафенилпорфирином в количестве 1-5 мас.%, полученный методом электростатического формования. Данный материал с бактерицидным эффектом позволит получить эффективные, экологически безопасные, биodeградируемые и биорезорбируемые средства дезинфекции и гигиены в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [236].

В работе [237] Ольховым А.А., Карповой С.Г., Поповым А.А., Иорданским А.Л. и др. методом электроформования были получены ультратонкие волокна поли-3-гидроксibuтирата (ПЗГБ), модифицированного добавлением комплекса цинк-тетрафенилпорфирин (1-5% по отношению к ПЗГБ). Данное соединение используется в качестве антибактериального агента. Было показано, что волокна РЗНВ, модифицированные порфириновым комплексом, демонстрируют повышенную кристалличность и замедление молекулярного движения в аморфных областях полимера.

### **1.10. Волокнистые матрицы на основе ПГБ**

Волокнистые матрицы на основе биополимеров, имеющие высокую удельную поверхность, являются превосходными терапевтическими системами для лечения и профилактики многих заболеваний как при применении на поверхности кожи, так и при использовании внутри

организма. Наиболее широко такие системы производят на основе ПГА, сочетающих в себе высокие биосовместимость и биорезорбцию. В исследовательской работе Viezzer С. с соавторами методом электроформования был изготовлен каркас из полигидроксибутирата (ПГБ) с включенным гидроксиапатитом (ГАП), чтобы имитировать внеклеточный матрикс кости. Используя метод электроформования, можно изготавливать микро- и наноструктурированные каркасы. Структурная характеристика и оценка жизнеспособности этих каркасов, таких как адгезия и клеточная пролиферация, показали, что каркасы ПГБ проявляют биосовместимость. Каркасы, содержащие ГАП, образуют минерализованный матрикс, который показывает, что мезенхимальные стволовые клетки дифференцируются в остеогенную линию. Соответственно было показано, что эти каркасы применимы для регенерации кости в местах, которые не подвергаются чрезмерным нагрузкам [238].

В исследовании [239] были получены волокна методом электроформования на основе P(3-НВ), который был синтезирован штаммом *Ralstonia eutropha* H16 из глюкозы, рапсового масла и оливкового масла. Продуцирование полимеров были выше в средах с добавлением оливкового или рапсового масла по сравнению со средами с добавлением глюкозы. FT-IR, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР и ESI/MSn подтвердили, что синтезированные полимеры представляют собой П(3-ГБ). СЭМ-микрофотография показала образование нановолокон из образцов П(3-ГБ), диаметр волокон которых зависел от источника углерода, используемого в синтезе полимера, и концентрации полимера в формовочном растворе. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) показала, что кристалличность волокнистых материалов снижается с уменьшением концентрации полимера. Эти наблюдения показывают, что больший выход ПГБ может быть получен при использовании рапсового или оливкового масла по сравнению с глюкозой с полимерами, образующими глюкозу, с более высокой молекулярной массой.

В [240] авторы привили пектин к полигидроксibuтирату (ПГБ) путем полимеризации  $\beta$ -бутиролактона с раскрытием цикла. Этот сополимер, пектин-полигидроксibuтират (пек-ПГБ), смешивали с ПГБ в различных пропорциях и получали нановолокна методом электроформования. Они демонстрировали однородную структуру без шариков и иных дефектов, что свидетельствует о хорошей смешиваемости ПГБ и пек-ПГБ. Эти смеси нановолокон показали уменьшение диаметра волокна с 499 до 336–426 нм и краевого угла смачивания водой с 123,8 до 88,2° при включении пек-ПГБ. Они также продемонстрировали увеличение удлинения при разрыве на 39–335% по сравнению с исходными нановолокнами ПГБ. Было обнаружено, что нановолокна пек-ПГБ не цитотоксичны и биосовместимы. Матрицы на основе смесей ПГБ и пек-ПГБ показали хорошую пролиферацию клеток пигментированного эпителия сетчатки человека (ARPE-19). Более высокие пропорции пек-ПГБ (пек-ПГБ 10 и пек-ПГБ 20) приводили к более высокой плотности клеток с характеристиками, сходными с нормальными клетками RPE. Таким образом, авторы предполагают, что нановолокна пек-ПГБ обладают значительным потенциалом в качестве каркасных материалов для тканевой инженерии сетчатки.

В настоящей работе [241] исследовали тонкий нановолокнистый слой, состоящий из двух изолирующих полимеров (полистирол (ПС) и полигидроксibuтират (ПГБ)), с известным содержанием нанонаполнителя мезопористого графитированного углерода (МГС) и свободного основания тетрафенилпорфирина. Данная система проявила прекрасные сенсорные свойства по отношению к некоторым органическим соединениям (толуол и уксусная кислота). Как адсорбция, так и диффузия химических веществ, по-видимому, управляются порфирином в соответствии с его комбинацией внутри композитного волокна, поскольку скорость отклика резко возрастает.

Благодаря превосходной биосовместимости, разумной способности к биологическому разложению и разным материалам, гомологи семейства ПГА являются хорошими кандидатами медицинских биоматериалов для



применения в тканевой инженерии и доставке лекарств, включая коммерческие ПГБ, ПГБВ, ПГБГГ, ПГВВГГ, ПЗ4ГБ и несколько некоммерческих ПГА. В обзорной статье [242] авторы освещают синтез и свойства медицинских ПГА, полученных из природных или искусственных микроорганизмов, а также изучение микроструктуры, современные технологии производства и медицинские применения электроформованных нановолокон ПГА.

Производство нановолокон (НВ) методом электроформования на основе биополимеров является новым подходом, с помощью которого были предложены новые идеи в различных областях, таких как сельское хозяйство, биомедицина, упаковка пищевых продуктов, текстиль, адсорбция, доставка лекарств, трехмерная печать и т. д. НВ привлекают все большее внимание благодаря своим разнообразным свойствам, в том числе гибкости. Обзор [243] дает представление о новых биополимерах (такие как полимолочная кислота, полигидроксиалканоаты и полибутиленсукцинат, синтезированные из природных источников), которые в настоящее время используются в технике электроформования, и их различных применения.

Данная работа [244] посвящена созданию и изучению структуры и свойств волокнистый материал на основе поли(-3-гидроксибутирата) (ПГБ), гемина (Hmi) и тетрафенилпорфирина с железом (Fe(TPP)Cl), полученные электроформованием. В данной работе установлено, что даже малые концентрации порфирина и гемина позволяют повысить антимикробные свойства в 12 раз, улучшить физико-механические свойства не менее чем в 3,5 раза, изменить гидрофобность не менее чем на 5%. В то же время близкие по структуре добавки оказывали противоположно направленное влияние на надмолекулярную структуру, состав кристаллической и аморфной фаз. В статье рассмотрены предположения о природе таких различий, обусловленных влиянием Hmi и Fe(TPP)Cl на макромолекулярную и волокнистую структуру ПГБ.

В работе [245] исследовали содержащие куркумин полимерные нановолокна, полученные методами электроформования. Эти волокнистые материалы демонстрируют способность заживлять диабетические раны *in vitro* и *in vivo*. Профили высвобождения, анализы жизнеспособности клеток и пролиферации подтверждают их эффективность в восстановлении костной ткани и доставке лекарств, препятствующих образованию клеток рака легких, молочной железы, толстой кишки, плоскоклеточного рака, глиомы и рака эндометрия. В этом обзоре в основном обсуждается взаимодействие полимерных нановолокон с куркумином и его медицинская эффективность.

В последующем обзоре [246] авторы рассмотрели некоторые области применения и преимущества использования биополимерных нановолокон, полученных методом электроформования, в сельском хозяйстве, в основном для выращивания и защиты семян, растений и почвы. Было отмечено, что изготовление нановолокон имеет много преимуществ, благодаря простоте, низкой стоимости производства, высокой пористости и контактной поверхности.

Реконструкция инженерного каркаса нервной ткани всегда представляет особый интерес в связи с невозможностью восстановления и репарации нервных тканей после повреждения в результате заболеваний или физических травм. Основной целью этого исследования было получение модели, используемой для прогнозирования диаметра волокон каркасов из полигидроксibuтирата (ПГБ), полученных методом электроформования. Результаты исследования [247] показали тот факт, что модификация каркасов с помощью кислородной плазмы с нанесением наночастиц полианилина (ПАНИ) в определенной топологии оказали благоприятное влияние на клеточную адгезию и направление роста клеток, демонстрируя потенциал полученных каркасов для применения в инженерии нервной ткани.

Задачей исследования [248] являлось определение влияния каркаса из нановолокна полигидроксibuтирата (ПГБ)/хитозан/нанобиостекло (нБГ), изготовленного методом электроспиннинга, на пролиферацию и

дифференцировку стволовых клеток, полученных из эксфолированных молочных зубов человека, в одонтобластоподобные клетки. Были использованы праймеры коллагена I типа, сиалофосфопротеина дентина (DSPP) и щелочной фосфатазы (ALP), а процент дифференцировки в клетки одонтобластов в индукционных каркасах был исследован с использованием методов ПЦР в реальном времени и иммуногистохимии. Результаты выявили 6-кратное увеличение экспрессии генов DSPP и коллагена I типа по сравнению с скаффолдом в качестве контрольной группы. Созданный в работе каркас можно использовать в качестве подходящей подложки для применения в тканевой инженерии дентина.

Инженерия костной ткани - это междисциплинарная область, в которой ее принципы последовательно включают специфику биохимическим реакциям, связанную с процессами, развивающимися непосредственно для костных клетках. Каркасы, клетки, факторы роста и их взаимосвязь в микроокружении являются основными проблемами остео инженерии. Авторы исследования [249] доказывают, что электроформование является многообещающим и универсальным методом, который используется для изготовления полимерных волокнистых каркасов для приложений инженерии костной ткани. Особое внимание авторы уделяют биомеханическим свойствам и биологической активности этих волокон: клеточная адгезия, дифференциация и пролиферация в каркасах костной ткани, а также рассматривают текущее развитие и будущие перспективы использования электроформованных матов в инженерии костной ткани

Электроформованные гибридные биополимерные (полигидроксиалканоаты, хитозан, целлюлоза и поликапролактон) нановолокна с функциональными веществами полезны для широкого спектра применений, в том числе тераностики, фильтрации, катализа и тканевой инженерии. Они обладают значительно улучшенными механическими, электрическими и химическими свойствами, а также с лучшей биосовместимостью и биоразлагаемостью. В аналитическом обзоре [250]

обобщаются недавние работы, выполненные для изготовления, характеристики и оптимизации различных гибридных нановолокон, содержащих различные функциональные агенты, такие как неорганические наночастицы (НЧ), подвергнутые лазерной абляции, которые включают, например, наночастицы золота (НЧ Au) и наночастицы нитрида титана. (TiNP), перовскиты, лекарства, факторы роста и умные неорганические полимеры. В исследовании были обобщены последние достижения и проблемы, в частности, массовое производство и перспективы гибридных нановолокон для тканевой инженерии и биомедицинских приложений.

В обзоре [251] представлена краткая, но исчерпывающая информация о достижениях в области методов электроформования (ЭФВ) для упаковки. Нановолокна со структурными и функциональными преимуществами привлекли большое внимание из-за их возможного эффективного применения для упаковки активных пищевых продуктов. Для этого нановолокна были химически или физически функционализированы различными биологически активными соединениями, включая противомикробные агенты, антиоксиданты, поглотители кислорода, поглотители углекислого газа и поглотители этилена. Авторами делается акцент на возможности модификации метода ЭФВ, который позволит изменять состав, ориентацию и архитектуру волокон. Кроме того, обсуждаются существующие ограничения и перспективы развития ЭФВ в области упаковки пищевых продуктов.

Биополимерные нановолокна, модифицированные биологически активными соединениями, в последние годы привлекают внимание благодаря контролируемым свойствам и целенаправленному действию. Куркумин, являющийся известным регулятором многих сигнальных путей и демонстрирующий множество видов биологической активности, в основном благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным эффектам, привлек большое внимание своими значительными биологическими эффектами. В обзоре [252] собраны и проанализированы все известные

данные об ЭФВ волокнах, содержащих куркумин. Помимо рассмотрения зависимостей состава растворов от технологических параметров, подробно рассматриваются данные по высвобождению куркумина и биологические эффекты систем доставки лекарств на основе волокон.

В работе [253] методом ЭФВ были получены новые волокнистые матрицы ПГБ, наполненные производными алканнина и шиконина (A/S), проявляющие антисептические свойства. Все матриксы продемонстрировали высокую пористость, удовлетворительные механические характеристики, коэффициент водопоглощения. Исследования высвобождения *in vitro* показали, что все образцы высвободили более 70% инкапсулированного лекарственного средства через 72 часа. Все матриксы ПГБ, протестированные с помощью анализа жизнеспособности клеток, оказались нетоксичными для фибробластов Hs27, а также имели высокую противомикробную активность в отношении *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus*.

В обзорной статье [254] авторы рассматривали возможность создания нановолокнистых матриалов с включением биологических продуктов непосредственно в наноструктуру волокна, включая микроорганизмы, клетки, белки и нуклеиновые кислоты. Включение этих биологических продуктов в нановолокна может повысить их стабильность или жизнеспособность, а также обеспечить их доставку в желаемую ткань или орган. Другие области применения включают защиту растений в сельском хозяйстве, ферментацию в пищевой промышленности, биокаталитическое восстановление окружающей среды и биозондирование, для регенерации тканей и заживления ран. Вирусы, включенные в нановолокна, используются для доставки генов, а также в терапии против бактериальных инфекций и рака. Белки (гормоны, факторы роста и ферменты) и нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) были включены в нановолокна в основном для лечения различных заболеваний. Авторами было отмечено, что будущие исследования должны

решить проблему передачи нановолокон с биологическими продуктами для практического и промышленного использования.

В этом исследовании [255] был синтезирован поли(3-гидроксibuтaтaт-3-гидроксивaлeрaт) (ПГБВ) с изначально гидрофильной структурой и на его основе методом ЭФВ были получены двухслойные микроволокна. Включение в волокна наночастиц SiO<sub>2</sub>, обработанных полидиметилсилоксаном (ПДМС), привело к увеличению гидрофобности волокон и повышению их шероховатости пористости; однако волокнистые маты демонстрировали высокую адгезию к каплям воды. Затем волокнистые маты с включением наночастиц SiO<sub>2</sub> обрабатывали стеариновой кислотой при температуре активации 80 °С. Эта обработка вызывала пластификацию поверхности волокна, создавая третичную иерархическую шероховатость за счет взаимодействия цепей ПОВВ с полярными карбоксильными группами стеариновой кислоты. Введение наночастиц и пластификация изменили термические свойства ПГБВ, и наблюдалось уменьшение доли кристаллитов.

Реконструкция нервной системы является серьезной проблемой в области терапевтической медицины. Инженерия нервной ткани - новый метод регенерации нервной системы в здравоохранении человека. Тканевая инженерия представила новые подходы к стимулированию и управлению регенерацией периферических нервов с использованием субмикронных и наноразмерных волокнистых каркасов. Так в исследовании [256] были изготовлены растворы 9 мас.% поли(3-гидроксibuтaтaтa) (ПГБ) с двумя различными соотношениями хитозана (ХТ) (15% и 20%) в трифторуксусной кислоте. После этого методом ЭФВ были изготовлены нетканые волокнистые материалы. Средние диаметры для ориентированных ПГБ, ПГБ/ХТС 85:15 и ПГБ/ХТС 80:20 были получены как 675 нм, 740,3 нм и 870,74 нм, что меньше, чем у изотропных волокон. Добавление ХТ увеличило гидрофильность и привело к выравниванию и уплотнению волокнистого материала. Прочность на растяжение увеличилась с 6,41 МПа для ПГБ до 8,73 МПа для ориентированного ПГБ/ХТ 85:15. Результаты показали, что нановолокна

ПГБ/ХТ 85:15 наиболее оптимальны для применения в регенерации нервной ткани.

В работе [257] сообщается об интересном способе ЭФВ - мокроформовании природного или синтетического полимера с осаждением на жидкий коагулянт который предотвращает растворение и набухание волокна. Особенность технологии заключается в том, что данный коагулянт используется в качестве коллектора. Этот метод позволяет создавать 3D-каркасы из нановолокна с лучшими свойствами (например, пористость и большая площадь поверхности), чем у традиционных 2D-каркасов, получаемых с помощью стандартного ЭФВ. Благодаря этим характеристикам мокрое электропрядение можно использовать в широком диапазоне тканевой инженерии и промышленности, медицине: в инженерии сердечной, хрящевой, печеночной, перевязочной, коже, нервной, костной и скелетной мышечной ткани. Кроме того, авторы изучили промышленное применение мокрого ЭФВ в очистке воды, воздушных фильтрах, энергетике, биомедицинских датчиках и текстиле. Основные результаты этого обзора показывают, что 3D-каркасы для приложений тканевой инженерии биосовместимы; имитировать внеклеточный матрикс (ECM); обеспечивают жизнеспособность и дифференцировку стволовых клеток; и обладают высокой пористостью, что обеспечивает большую инфильтрацию клеток по сравнению с 2D каркасами.

В данном обзоре [258], описаны функциональные нановолокнистые материалы, полученные методом электроформования, для упаковки пищевых продуктов. Сначала описываются различные способы получения полимерных волокнистых материалов, затем обобщаются характеристики различных упаковочных пленочных и нетканых материалов и их успешное применение в упаковке пищевых продуктов, включая биоразлагаемые материалы, супергидрофобные материалы, съедобные материалы, антибактериальные материалы и материалы с высокими барьерными свойствами. Наконец, обсуждаются будущие перспективы и основные проблемы полимерных электроформованных нановолокон для упаковки пищевых продуктов.

Авторы надеются, что данный обзор даст фундаментальное представление о разработке электроформованных функциональных материалов с высокими эксплуатационными характеристиками для упаковки пищевых продуктов.

Как считают авторы обзора [259], разработка волокнистых материалов с антимикробной активностью имеет основополагающее значение для различных отраслей, включая медицину и здравоохранение, водоподготовку и очистку воздуха, упаковку для пищевых продуктов. ЭФВ — это универсальный и экономичный метод, который позволяет включать различные природные, промышленные и клинические агенты в широкий спектр полимеров и смесей в виде микро/нановолокон. Кроме того, этот метод является универсальным, поскольку можно создавать различные конструкции волокон (например, полученные в результате одиночного, совместного, коаксиального электроформования и электроформования миниэмульсий), что позволяет вводить агенты с различными характеристиками и стабильностью и изменять кинетику их высвобождения. Кроме того, антимикробные агенты могут быть введены как в волокна в процессе ЭФВ так и нанесением покрытия на волокна. Для снижения эффекта интенсивного высвобождения выбранный препарат можно инкапсулировать в неорганические нанотрубки и наночастицы, а также в органические полисахариды циклодекстрина. Так же для этого можно использовать процессы ковалентного связывания бактерицидных агентов с поверхностью волокон во время обработки поверхности электроформованных образцов. В настоящем обзоре уделено особое внимание электроформованию антимикробных полимеров, к которым относятся хитозан и обычные биоразлагаемые полимеры, активность которых обусловлена функциональными веществами, таких как частицы металлов и оксидов металлов, соединения четвертичного аммония, соединения гидантоина, антибиотики, обычные органические бактерициды и бактериофаги.



В работах Тюбаевой П.М., Ольхова А.А., Попова А.А. с соавторами [260, 261] получены ультратонкие волокна ПГБ с включенным природным биологически активным и антисептическим веществом – гемином. Волокна получены методом ЭФВ из хлороформа. Исследована структура материалов. Определено влияние на надмолекулярную структуру содержания гемина. Отмечено стабилизирующее влияние гемина при воздействии агрессивных факторов на волокнистые материалы. Они перспективны в качестве раневых повязок и фильтрующих материалов.

Таким образом, на основании обзора современной литературы, посвященной материалам на основе ПГБ, можно отметить следующее:

- материалы на основе бактериального ПГБ являются наиболее перспективными для создания одноразовых изделий медицинского назначения, упаковки, мембранных материалов, сорбентов, барьерных материалов пленочного типа для различных отраслей народного хозяйства благодаря уникальному сочетанию физико-химических свойств: высоких жесткости и прочности, низкой проницаемостью паров воды, термопластичностью, технологичностью в состоянии расплава (в инертной среде) и раствора, высокой скоростью биodeградации в природе и организме, не токсичностью продуктов гидролиза, экологичностью, высокой биосовместимостью с живыми организмами, пьезоэлектрическими свойствами, механическими параметрами (модуль и прочность) на уровне полипропилена;

- Однако широкомасштабное применение ПГБ ограничивается некоторыми негативными свойствами: хрупкостью, избыточной гидрофобностью, низкой термостабильностью, высокой степенью кристалличности, низкой термодинамической совместимостью с большинством полимеров и олигомеров, плохим качеством сварки, ограниченной прозрачностью пленок, и относительно высокой стоимостью производства.

Как предлагается в большом количестве исследований, негативные свойства ПГБ, которые ограничивают его использование в различных областях, можно преодолеть с помощью различных вариантов химической модификации (большинство публикаций), или создание смесей, т.е. сочетание этого полиэфира с другими полимерами и наполнителями в составе композитов (небольшое количество публикаций). Исследования показали, что сочетание различных типов полигидроксиалканоев (ПГА) (в частности, ПГБ) в надлежащих пропорциях с другим материалом значительно расширяет спектр их функциональных характеристик. В цитируемых работах данного раздела показано, что композиты ПГА обладают улучшенными и специфическими свойствами по сравнению с гомополиэфирами.

В заключении можно суммировать основные выводы конкретных исследований и обозначить перспективы на будущее. Ключевыми направлениями при производстве ПГА являются

[1] разработка рентабельного процесса ферментации, который снизит себестоимость продукции, делая её выгоднее традиционных синтетических нефтяных полимеров;

[2] разработка рециркуляционной и регенерационной схем производства ПГА, позволяющих максимально эффективно повторно использовать все коммерческие продукты на разных стадиях микробиологического производства;

[3] создание комплексной перспективной оценки жизненного цикла материалов на основе ПГА; и

[4] улучшение комплекса механических и термических характеристик ПГБ. Особенно следует отметить, что такие ключевые характеристик ПГБ, как биоразлагаемость и биосовместимость ~~не~~ остаются выигрышными показателями в стратегии по созданию материалов и изделий биомедицинского и экологического секторов производства. При полном достижении конечной цели - биоразлагаемый жесткий композит на основе

ПГБ с высокой прочностью и термостабильностью, станет более конкурентоспособным кандидатом на замену полимеров нефте-газового происхождения для широкого применения, в таких перспективных областях как авто-мотостроение, строительство, производство потребительских и бытовых товаров и даже биоразлагаемые игрушки, в дополнение к текущему биомедицинскому применению в тканевой инженерии и высококачественных упаковочных материалах. Ожидается, что ПГБ станет самым перспективным и одним из самых основных биополимеров для будущих поколений.

Целью предлагаемой диссертационной работы является анализ и систематизация данных по модификации и исследованию структурной организации и ряда эксплуатационных свойств ПГБ пленочных и волокнистых нетканых материалов, содержащих высоко- и низкомолекулярные модификаторы различного химического состава (органические и неорганические). Настоящее исследование направлено на расширение области применения материалов ПГБ в для экологичных упаковок и инновационных биомедицинских материалов, среди которых наибольшие перспективы имеют: матрицы контролируемой доставки лекарственных и биологически активных веществ, антибактериальные материалы, скаффолды для тканевой инженерии, биокомпозиты и конструкции для восстановительной медицины.

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. Объекты исследования.

Полигидроксibuтират (ПГБ) фирмы "Biomer" (Германия) с  $M_n = 2,5 \cdot 10^5$ ,  $3,0 \cdot 10^5$ ,  $4,6 \cdot 10^5$  (в виде тонкодисперсного порошка, полученного методом микробиологического синтеза). Основные характеристики ПГБ: плотность 1,23-1.25 г/см<sup>3</sup>; температура плавления 175-178 °С; температура стеклования 9-12 °С; степень кристалличности 70-75% (метод определения: рентгеновская дифракция). Молекулярная формула ПГБ (в повторяющемся звене):  $C_4H_6O_2$ . Растворители химически чистые — диоксан, хлороформ, муравьиная кислота и дихлорэтан. Тетрабутиламмоний йодид (ТБАИ)  $\{[CH_3(CH_2)_3]_4N\}$  применяли в процессе электроформования в качестве добавки для увеличения электропроводности формовочного раствора и, таким образом, для избавления от морфологических дефектов волокон, так называемых «груш». Муравьиную кислоту добавляли для регулирования вязкости и электропроводности.

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  $\epsilon$ -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%,  $M = 3.8 \times 10^4$  и двумя пиками плавления на термограмме ДСК при 130 и 170 °С.

#### Смеси на основе ПГБ и синтетических полимеров.

##### А). ПГБ-ПЭНП.

Соотношение компонентов в смеси ПЭНП:ПГБ = 68:32, 84:16, 92:8, 96:4, 98:2 мас.%. Для наилучшего диспергирования ПГБ в матрице ПЭ использовали

стадию предварительного смешения на обогреваемых смесительных вальцах при 125 °С при скорости тихоходного вала 8 об/мин с фрикцией 1,4. Полученное полотно измельчали на ножевой дробилке до гранул с размером 2-3 мм. Из композиций формовали пленки толщиной 40-50 мкм методом экструзии на экструзионном агрегате марки АРП-20 при температурах и временах экструзии, соответствующих условиям пребывания расплава смесей в цилиндре и формующей части головки экструдера. Время пребывания композиций в состоянии расплава не превышало времени термостабильности ПГБ. Температура расплава в экструдере и формующей кольцевой головке составляла 185 °С, частота вращения шнека 100 об/мин при времени пребывания расплава в экструдере 5 мин. Принудительное охлаждение формующейся пленки осуществляли воздухом при комнатной температуре. Толщина пленок при кратности раздува 2,0 и кратности вытяжки 5,0 по периметру рукава  $45 \pm 5$  мкм.

#### Б). ПГБ - ТПУ

Содержание ПГБ в композициях варьировали от 10 до 90% масс. Предварительное смешение полимеров осуществляли на лабораторных обогреваемых микровальцах ВК-6 (Россия) с зазором 0,5 мм и фрикцией 1,4 при температуре 170°С в течение 5 мин. Из приготовленных смесей прессовали пленки толщиной  $0,06 \pm 0,01$  мм при температуре 185°С в течение 3 мин.

#### В) ПГБ - ПА 54С

Пленки из смесей ПГБ-ПА при массовом соотношении 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 и 1:19 были приготовлены путем:

а) последовательного растворения полимерных компонентов в диоксане, хлороформе, этиловом спирте и муравьиной кислоте с последующим удалением (испарение) растворителя по методике, использованной ранее [262];

б) прессованием расплава с помощью лабораторного гидравлического пресса при температуре 175°C и давлении 3 МПа с последующим охлаждением пленок на воздухе.

Г). ПГБ - ПВС-ВА

Механические смеси готовили в пропорциях (ВС-ВА):ПГБ = 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 50:50 и 0:100 мас. %. Предварительное смешение полимеров осуществляли на лабораторных обогреваемых микровальцах ВК-6 (Россия) с зазором 0,5 мм и фрикцией 1,4 при температуре 170°C в течение 5 мин. Из полученных смесей формовали пленки толщиной  $60 \pm 5$  мкм с помощью одношнекового экструдера АРП-20 (Россия) с диаметром шнека 20 мм, отношением диаметра к длине шнека 25. Температура по зонам экструдера изменялась от 150 до 190 °С.

Для приготовления пленок ПГБ растворяли в выше указанных растворителях при температурах 50-90°C (в зависимости от температуры кипения растворителя) и высаживали на стеклянную поверхность. Для удаления остаточного растворителя сформированные пленки подвергали термообработке при остаточном давлении (0,2 атм.) при температуре 110°C в течение 30 мин.

Электроформование (ЭФВ) нетканых волокнистых материалов на основе ПГБ осуществляли на опытной лабораторной установке [263] при динамической вязкости раствора 9 Пз (0,9 Па\*с), удельной объемной электропроводности  $\sim 10^{-3}$  (Ом\*м)<sup>-1</sup>, объемном расходе формовочного раствора  $10-12 \cdot 10^{-5}$  г/сек, напряжении электрического поля 15 кВ, расстоянии между электродами 18 см, диаметре капилляра 0,1 мм.

В качестве модельного лекарственного вещества было использовано антиагрегационное, антиадгезивное средство дипиридамола – (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.

Фармакологическая группа, к которой относится дипиридамола (ДПД): антиагреганты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции,

аденозинергические средства. ДПД представляет собой кристаллический порошок желтого цвета. Молекулярная масса ДПД составляет 504,53 г/моль.

Ультратонкие волокна ПГБ получали методом электроформования (ЭФ) [264]. Для получения волокон готовили формовочные растворы: ПГБ и ПГБ с ДПД в хлороформе. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7% масс. Содержание дипиридомола в композиции с полимером составляло: 1; 3; 5% масс. относительно массы ПГБ. Формовочные растворы ПГБ с ДПД готовили с помощью автоматической магнитной мешалки.

Модифицирующими добавками служили: диоксид титана двух модификаций ( $\eta$ -TiO<sub>2</sub>) со средним размером частиц 60 нм и удельной поверхностью 100 м<sup>2</sup>/г и (TiO<sub>2</sub>-анатаз) со средним размером частиц 28 нм и удельной поверхностью 171 м<sup>2</sup>/г, которые были получены на кафедре физики и химии твердого тела МИТХТ, и нанокристаллический кремний состава nc-Si/защитная оболочка (SiO<sub>2</sub>) со средним диаметром частиц 5-7 нм (диаметр ядра кремния 1.5-3.5 нм) и удельной поверхностью 260-300 м<sup>2</sup>/г [265-267].

Свободная удельная поверхность образцов ( $S$ , м<sup>2</sup>/г) была определена методом Брунауэра – Эммета – Теллера (БЭТ) по низкотемпературной адсорбции азота. Наноразмерные модификации диоксида титана со структурой анатаза и  $\eta$ -TiO<sub>2</sub> синтезированы сульфатным способом из двух исходных реагентов (TiO)SO<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·yH<sub>2</sub>O (I) и (TiO)SO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (II) [268]. Отличительной чертой  $\eta$ -TiO<sub>2</sub> является то, что его структура производна от структуры анатаза с удвоением параметра элементарной ячейки [269].

Тетрафенилпорфирин (ТФП), комплекс хлорида железа с тетрафенилпорфирином (FeCl-ТФП) и комплекс бихлорида олова с тетрафенилпорфирином (SnCl<sub>2</sub>-ТФП) были получены по методике [270]. Структурные формулы веществ приведены на рисунке 1. Комплексы ТФП хорошо растворяются в хлорорганических и ароматических растворителях, диметилформамиде, диметилсульфоксиде, но нерастворимы в воде. Для получения композитных волокон были приготовлены растворы допантов в хлороформе, которые затем добавляли к растворам ПГБ в хлороформе.

Формовочные растворы ПГБ и ПГБ/ТФП, ПГБ/FeCl-ТФП, ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП в хлороформе готовили при температуре 60°C используя автоматическую магнитную мешалку. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7 мас. %, содержание ТФП, FeCl-ТФП, SnCl<sub>2</sub>-ТФП – 1, 3 и 5 мас. % относительно массы ПГБ. Следует отметить, что молекулы допанта локализуются только в аморфных областях полимера, при этом доля таких областей уменьшается с ростом концентрации добавки. По этой причине локальная концентрация допанта в аморфных областях полимера была значительно выше, чем заданные значения 1, 3 и 5%. Отжиг образцов проводили при температуре 140±1°C в термошкафу. После прогрева волокна резко охлаждали до комнатной температуры. Действие на образцы дистиллированной воды изучали при 70±1°C. Перед введением радикала образцы, подвергнутые воздействию воды, были высушены до постоянной массы. Озонолиз образцов проводили в газовой фазе. Концентрация озона составляла 4·10<sup>-5</sup> моль/л.

## 2.2. Методы исследования

ЭПР спектры (X-диапазона) регистрировались на автоматизированном ЭПР спектрометре ЭПР-В (ИХФ РАН, Москва). Значение микроволновой мощности в резонаторе, чтобы избежать эффектов насыщения, не превышало 7 мВт. При записи спектров амплитуда модуляции всегда была существенно меньше ширины резонансной линии и не превышала 0,5 Гс. 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 ТЕМПО в CCl<sub>4</sub> с концентрацией радикала ~1·10<sup>-3</sup> моль/л.

Концентрации радикала в полимере не превышала 10<sup>-3</sup> моль/л. Экспериментальные спектры спинового зонда в области медленных



движений ( $\tau > 10^{-9}$  с) анализировали в рамках модели изотропного броуновского вращения с помощью программы, описанной в работе [271]. При моделировании спектров были использованы следующие главные значения g-тензора и тензора сверхтонкого взаимодействия (СТВ) радикала:  $g_{xx} = 2.0096$ ,  $g_{yy} = 2.0066$ ,  $g_{zz} = 2.0025$ ,  $A_{xx} = 7.0$  Гс,  $A_{yy} = 5.0$  Гс,  $A_{zz} = 35.0$  Гс. Отметим, что величина  $A_{zz}$  была определена экспериментально из ЭПР спектров нитроксильного радикала в полимере при  $77^0$  К и она не сильно отличается от значения, приведенного в работе [272].

Значения времени корреляции вращения зонда ( $\tau$ ) в области быстрых вращений ( $5 \times 10^{-11} < \tau < 10^{-9}$  с) определяли из спектров ЭПР по формуле [273]:

$$\tau = 6.65 \times 10^{-10} \Delta H^+ \left( \sqrt{\frac{I^+}{I^-}} - 1 \right), \quad (1)$$

где  $\Delta H^+$  – ширина низкопольной компоненты (расположена в слабом поле) спектра,  $I^+/I^-$  – отношение интенсивностей низкопольной и высокопольной компонент (в слабом и сильном поле) соответственно. Ошибка измерения  $\tau$  составляла  $\pm 7\%$ . [274].

Исследование образцов методом ДСК было проведено на приборе DSC 204 F1 фирмы Netzsch в инертной среде аргона (Ar) со скоростью нагрева  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ . Средне-статистическая ошибка измерения тепловых эффектов составляла приблизительно  $\pm 3\%$ . Энтальпия плавления была рассчитана по программе NETZSCH Proteus – Термический анализ 4.8.4 по стандартной методике [275]. Разделение пиков осуществлялось с помощью программного обеспечения NETZSCH Peak Separation 2006.01. Вычисления проводились комбинированным методом Гаусса-Ньютона, где метод Marquardt скомбинирован с оптимизацией длины шага итерации [276].

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 °С. 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). Для проведения кинетических измерений образец волокна погружали при перемешивании в 60%-ный водный раствор этилового спирта и определяли оптическую плотность ДПД, периодически отбирая пробы. Интервал времени отбора проб зависел от состава волокна и соответственно скорости высвобождения лекарственного вещества, и составлял от 1 до 30 мин. Эксперименты продолжали от нескольких часов до нескольких суток. Прекращение роста оптической плотности ДПД, имеющего два характеристических пика при  $\lambda = 410$  нм и более интенсивного при  $\lambda = 292$  нм с коэффициентом экстинкции 31260 л/моль × см, указывало на завершение выхода лекарственного вещества.

Степень анизотропии волокон (ориентация) была определена методами двойного лучепреломления (фактор ориентации F) и ИК-спектроскопии с поляризацией луча (дихроизм R) [123]. Для экспериментов по определению ориентации в волокнах образцы нетканых материалов зажимали в специальных пальцах с небольшой степенью вытяжки таким образом, чтобы спутанные волокна приобрели пространственную ориентацию преимущественно вдоль одной оси. В таком положении можно оценить ориентацию структурных элементов в объеме волокна. Двойное лучепреломление ( $\Delta n$ ) измеряли с помощью поляризационного оптического микроскопа МПД-1 (Россия) [277]. 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, вырезанных из нетканого волокнистого материала, формовавшегося в течение 1.5 ч, по формуле

$$L = \left( P \cdot \frac{l_0}{m} \right) \cdot 100, \quad (2)$$

где  $P$  – разрывное усилие, Н;  $l_0$  – начальная длина образца между зажимов, м;  $m$  – масса образца между зажимами, г.

Надмолекулярную структуру образцов изучали рентгенографическим методом, используя дифрактометры HZG-4 (Ni-фильтр) и ДРОН-3М (графитовый плоский монохроматор) на  $\text{CuK}_\alpha$ -излучении (съемка на отражение; вращение образца, пошаговый режим: время набора импульсов 10 с, величина шага  $0.02^\circ$ ). Обработка массива экспериментальных данных осуществлена по программе Profile Fitting V 4.0. Качественный фазовый анализ образцов проведен с использованием базы данных JCPDS PDF-2, структурного банка данных ICSD и оригинальных работ. Размеры областей когерентного рассеяния (ОКР), которые обычно принимаются равными размерам кристаллитов, рассчитаны по формуле Шеррера

$$D = \frac{k\lambda}{\beta \cdot \cos \theta_{hkl}}, \quad (3)$$

где  $\beta$  – ширина пика для изучаемой фазы на половине высоты отражения;  $k \sim 0.9$  – эмпирический коэффициент;  $\lambda$  – длина волны. Для расчета ОКР использовалось самое сильное отражение при  $2\theta \sim 25^\circ$ ; стандартное отклонение  $\pm 5\%$ .

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). Далее клетки инкубировали при 37 °С в среде, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, меняя среду каждые три дня. Фибробласты снимали с подложки раствором трипсина-версена [0.05% трипсин и 0.02% версен в фосфатно-солевом буфере (ФСБ)] («Serva», Германия) и подсчитывали с помощью камеры Горяева. По 8 образцов каждого матрикса размером 5×5мм помещали в лунки 96-луночного планшета, клеточную суспензию наносили сверху на каждый образец из расчета 5000 клеток на матрикс. Планшеты инкубировали в течение 1, 3, 4 и 8 суток.

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 [278 - 280].

Физическую модификацию структуры нетканых волокнистых материалов на основе ПГБ осуществляли путем прокатки между двух металлических валков, вращающихся со скоростью 30 об/мин и создающих давление 20 МПа при температуре 22 ± 10С (так называемая “холодная” прокатка [281]). В результате прокатки эффективная толщина волокнистой матрицы снижалась с 120 ±15 до 95 ±10 мк.

Озонное окисление образцов проводили в атмосфере озонно-кислородной смеси с парциальной концентрацией озона 5 ×10<sup>-5</sup> моль/л.

Испытания прочности материалов (ахилловы сухожилия крыс породы Wistar, хирургические шовные нити Стерилон и Flextron 5/0) на разрыв изучали на разрывной машине INSTRON 1122 со скоростью движения зажимов 5 мм/мин.

Для оценки биосовместимости нановолоконного материала имплантата использовали метод культивирования клеток на поверхности матриц. Была использована культура фибробластов человека, полученная в ИТЭБ РАН. Клетки культивировали в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Invitrogen, США) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, Gibco), 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Invitrogen, США). Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Для открепления клеток от матрикса применяли раствор трипсина-версена (0,05% трипсин и 0,02% раствор натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ)) (Serva, Germany). Количество открепленных клеток в суспензии подсчитывали с помощью камеры Горяева.

Для оценки жизнеспособности клеток в волокнистой структуре матрикса использовали конфокальный микроскоп (Leica TCS SP5, Германия). Клетки окрашивали одновременную флуоресцентными ядерными красителями Hoechst 33342 (проникает в живые клетки) и этидий бромидом (не проникает в живые клетки), что позволяет в ходе микроскопического анализа определить по флуоресценции ядер клеток их жизнеспособность, характер клеточной гибели (некроз, апоптоз), а также митотическую активность клеток [282, 283].

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.

В исследование включено 10 животных, у каждого из которых дефект правого ахиллова сухожилия замещали имплантатом, а левого – хирургическими нитями (контроль) [284].

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.

Рентгеноструктурный анализ нетканых волокнистых материалов с металло-комплексами тетрафенилпорфирина образцов проводили с использованием регистрации на просвет. Двумерные картины рассеяния высокого разрешения получены при помощи системы мало- и широкоугольного рассеяния рентгеновского излучения S3-Micropix, изготовленной фирмой Necus ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение,  $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ ). Использовали детектор Pilatus 100K, а также линейный детектор PSD 50M в токе Ar/Me 8 бар, высокое напряжение на источнике-трубке Xenocs Genix и ток составляли 50 кВ и 1 мА соответственно. Для формирования рентгеновского пучка использовали рентгеновскую оптику Fox 3D, диаметры формирующих щелей в коллиматоре - 0.1 и 0.2 мм. Для устранения рассеяния рентгеновских лучей на воздухе блок рентгеновских зеркал и камера были вакуумированы до  $(2-3) \times 10^{-2}$  мм. рт. ст. Время накопления сигнала варьировали в интервале 600–5000 с.

Для оценки бактерицидных свойств использовали микробиологический метод посева на поверхность. В качестве тест-культур были использованы *S.aureus* р 209 (Золотистый стафилококк), *S. typhimurium* (Сальмонелла тифимуриум), *E. coli* 1257(Эшерихия коли). Контролем служили образцы необработанного волокнистого материала. Культуры тест-микроорганизмов пересеивали на скошенный мясо-пептонный агар и инкубировали в течение 17-18 часов при 37 °С. Затем готовили в физиологическом растворе суспензию каждого микроорганизма и устанавливали концентрацию микробных клеток по стандарту мутности 10<sup>4</sup> м.к./мл. В стерильные чашки Петри помещали образцы волокнистого материала (контрольные и опытные) размером 10x10 см<sup>2</sup>. По поверхности ткани распределяли 1 мл суспензии тест-культуры и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем в чашку наливали 9 мл стерильного физиологического раствора и выдерживали в течение 10-15 минут для элюирования тест-культуры с волокнистого материала. По истечении экспозиции материал из чашек в количестве 100 мкл (0,1 мл) высевали на поверхность мясо-пептонного агара, разлитого предварительно в чашки Петри. Посевы инкубировали в течение 14-48 часов при 37 °С. Параллельно производили высев используемых в опыте суспензий тест-культур для контроля концентрации жизнеспособных микроорганизмов. Затем производили подсчет выросших на поверхности агара колоний жизнеспособных микроорганизмов.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### **Раздел I. Структурная организация и диффузия воды в гетерофазных бикомпонентных пленочных матрицах на основе полигидроксибутирата и синтетических полимеров различной гидрофильности.**

Проблема утилизации пластиковых отходов в России стоит остро уже с 1990-х годов. Это связано с массовым появлением полиолефиновых пакетов и пленок на рынке упаковочных материалов. Эти материалы и изделия не разлагаются в почве несколько десятков лет. Ещё во времена СССР бытовые отходы в каждой семье утилизировались в помойный контейнер или мусоропровод непосредственно из мусорного ведра. При этом органические отходы достаточно быстро попадали в почву на свалках-полигонах и утилизировались микроорганизмами почвы. Сейчас во всем мире мусор в том числе и бытовой упаковывается в полиолефиновые пакеты и уже затем выбрасывается в мусорные контейнеры и вывозится на свалки-полигоны. В результате этого пищевые и другие органические и биоразлагаемые отходы и мусор не попадают непосредственно в почву, а сохраняются в пакетах длительное время в условиях компостирования. Это приводит к резкому росту мусора на свалках и расширению полигонов для утилизации мусора. Поэтому в настоящее время проблема создания саморазрушающихся в условиях окружающей среды полимерных пленочных материалов стоит весьма остро.

Решение проблемы своевременной утилизации мусора лежит в области создания био-, фото-оксодеградируемых и водорастворимых пленочных материалов для упаковочных нужд. Одним из способов создания таких материалов является смешение традиционных синтетических полимеров (полиолефинов, полиамидов, поливинилового спирта и др.) и биополимеров, а также добавок, ускоряющих фотоокислительные процессы. Такие материалы сочетают полезные свойства синтетической полимерной матрицы



(термопластичность, способность к свариванию, высокую термостабильность расплава, технологичность) и биополимерной фазы (высокая скорость биодеструкции, экологичность и др.). При этом в смесях синтетических и биополимеров как правило термостабильность биополимера выше, чем у исходного биополимера. А в условиях окружающей среды в полимерной синтетической матрице под влиянием фотоинициаторов (соли металлов переменной валентности или полимеры с фотохромными группами) и дисперсной фазы биополимера будут протекать одновременно и фотоокислительная и биодеструкция. При этом пленочный материал полностью будет утилизироваться в окружающей среде в достаточно короткие сроки.

Основными природными факторами воздействия на биополимерный композиционный материал в начальный момент времени являются вода, кислород воздуха и УФ - излучение. Воздействие этих факторов составляют первую стадию механизма биодegradации. Как установлено в работах автора диссертации с соавторами [285, 286], основными стадиями биодеструкции биоразлагаемых полимерных материалов являются:

1. Первоначальное образование микротрещин и последующее разрушение изделий на до фрагментов. Механизм этих процессов основан на фотоокислительной деструкции компонентов системы под воздействием ультрафиолетового излучения с образованием радикалов, которые в свою очередь активируют и ускоряют фотоокислительные процессы в полимерной синтетической матрице.
2. Крупные и мелкие фрагменты изделия при попадании в почву подвергаются интенсивному воздействию микроорганизмов. Образованию колоний бактерий и микрогрибов способствует биокомпонент, входящий в состав полимерного материала. В процессе обрастания фрагментов полимерных пленочных материалов почвенными микроорганизмами происходит деструкция и существенное падение их прочности при незначительной эрозии поверхности. Микробные ферменты и метаболиты

вместе с водой и химическими компонентами почвы вызывают дальнейшую биодеструкцию остатков изделия.

3. Под действием ферментативных систем, имеющихся в живых микроорганизмах, полимерные фрагменты вовлекаются в гидролитические и окислительно-восстановительные реакции, в результате которых продолжается деструкция полимерной цепи по каталитическому и радикальному механизмам. В результате развития этих процессов интенсивно разрушаются макромолекулы синтетического полимера, и, следовательно, существенно снижается его молекулярная масса.

4. Фрагменты синтетического полимера с пониженной до  $\sim 5000$  молекулярной массой и ниже могут усваиваться некоторыми почвенными микро-организмами с выделением  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и других соединений, являющихся в свою очередь питательной средой для микрофлоры почвы.

Как было установлено автором настоящей диссертации его соавторами [287 - 289], ПГБ в смесях сочетает две функции: инициатора-ускорителя фотодеструкции другого, часто преобладающего, полимера, а также промотора-субстрата, способствующего развитию колоний микрогрибов на поверхности изделия. В зависимости от содержания ПГБ на первой стадии биодеструкции можно регулировать время и интенсивность процессов окислительного старения пленочного материала. Начальным фактором биодеградации в окружающей среде и живых системах является взаимодействие полимерного материала с водой.

Транспортные свойства воды являются движущей силой обменных и метаболических процессов, а сама вода представляет специфическую среду для развития микроорганизмов в процессах биоповреждения полимерных материалов и изделий [290]. Полимеры, содержащие полярные функциональные группы, при взаимодействии с водой в условиях повышенной температуры, агрессивных веществ (щелочи, кислоты, перекиси, энзимы и др.) подвергаются процессам гидролитической деструкции [291].

Диффузионный транспорт воды в смесях полимеров имеет свои особенности, которые являются следствием сложной структурной организации полимера на молекулярном и надмолекулярном уровнях организации [292]. На транспорт воды также влияют межфазный или граничный слой в полимерных смесях [293], а также полярность (степень гидрофильности) полимеров [294, 295]. Степень гидрофильности полимеров в смесях может оказывать влияние на диффузию воды посредством её связывания на активных центрах – полярных группах. В результате этих процессов диффузионные свойства смесевых пленок на основе полимеров различной гидрофильности (полярности) имеют сложный механизм.

Учитывая вышесказанное, в данном разделе будут изучены основные закономерности диффузии воды смесевых биоразлагаемых пленочных материалов на основе ПГБ и синтетических полимеров различной полярности: полиэтилена, полиуретана, полиамида и сополимера винилового спирта с винилацетатом.

### **Часть 1. Смеси на основе полигидроксibuтирата и полиэтилена.**

Материал этой главы изложен в следующих публикациях автора [296 - 298],

В настоящей работе исследовали структурные особенности смесевых пленок на основе ПЭНП и ПГБ, являющихся новым биоразлагаемым материалом.

На рисунке 1 представлены типичные эндотермы плавления ПГБ и смеси ПЭНП : ПГБ = 92:8 мас. %.

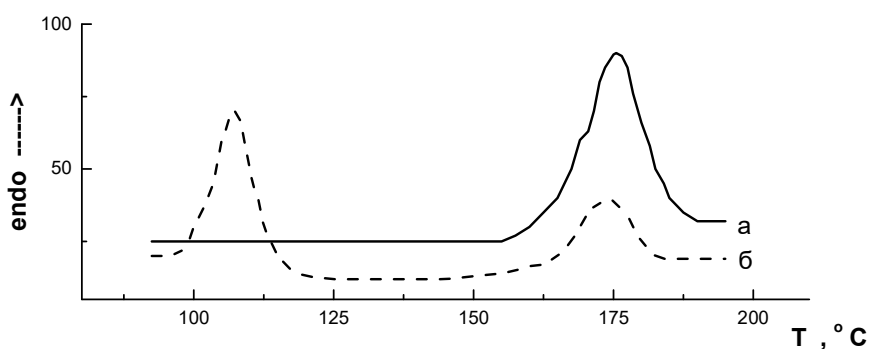


Рисунок 1 - Эндотермы плавления ПГБ (а) и смесей ПЭНП-ПГБ (б)

При первичном плавлении на термограммах всех смесей проявляется два пика, характерных для индивидуальных компонентов ПЭ и ПГБ. Рассчитанные теплофизические характеристики смесей различного состава представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Теплофизические свойства композиционных пленок ПЭНП - ПГБ

ПЭНП: ПГБ %	T <sub>пл.</sub> , °C		ΔH <sub>пл.</sub> , Дж / г		Степень кристаллич- ности X*, %		Температура кристаллизации, °C
	ПЭ	ПОБ	ПЭ	ПОБ	ПЭ	ПОБ	
100 : 0	107,0	–	70,0	–	40	–	89,6
98 : 2	106,4	172,0	58,0	58,0	35	42	89,8
96 : 4	106,3	172,6	55,0	38,0	29	45,4	89,4
92 : 8	106,5	171,8	70,0	44,0	30,5	47	89,5
84 : 16	106,8	173,2	60,0	40,0	28	49	89,7
68 : 32	105,9	173,2	35,0	48,0	25	55	89,5
0 : 100	–	175,4	–	61,9	–	68,8	85,0 + 78,6 **

\* По данным ДСК

\*\* После повторного плавления

Как видно, температура плавления в смесях практически близка температуре плавления исходных гомополимеров. При охлаждении смесей проявляется только один пик, вероятнее всего, принадлежащий кристаллизующейся фракции ПЭНП. При повторном плавлении также появляется один пик, принадлежащий ПЭНП. Следовательно, после повторного нагревания и охлаждения образца в течение нескольких десятков часов не наблюдается кристаллизации ПГБ. Появление второго пика на эндотерме плавления смесей, характерного для ПГБ, зарегистрировано только по истечении 60 ч. выдержки образцов на воздухе при комнатной температуре. Более детально этот эффект будет рассмотрен в дальнейших публикациях.

Анализируя изложенные выше данные, можно выявить ряд особенностей теплофизического поведения смесей ПГБ-ПЭНП. Так, полимерные фазы по существу не влияют на теплофизические свойства друг друга, а именно: температура плавления обоих компонентов меняется незначительно. Температура кристаллизации ПЭ остается практически постоянной в смесях различного состава. Последнее указывает на то, что параметры кристаллической структуры ПЭ в смесях почти не меняются по сравнению с параметрами кристаллической структуры исходного гомополимера, в пользу чего свидетельствуют данные рентгено-структурной дифракции, полученные ранее для этих же образцов. Для ПЭ и ПГБ параметры кристаллической фазы с аксиальной текстурой стабильны [299].

Уменьшение степени кристалличности каждого из компонентов смеси по отношению к кристалличности гомополимеров (таблица) определяется особенностями морфологического строения матрицы, выявленными методами РЭМ, с одной стороны, и низкими скоростями структурной релаксации, с другой.

Дополнительная информация о кристаллической структуре экструзионных смесевых пленок была получена, используя результаты

поляризационной ИК спектроскопии. Поскольку для экструзионных пленок характерно наличие ориентации как макромолекул так и более крупных структурных элементов, в частности кристаллитов. Для оценки такой ориентации регистрировали их поляризационные спектры и рассчитывали дихроизм. Как уже указывалось, плоскость поляризатора ориентировалась либо вдоль, либо перпендикулярно направлению экструзии.

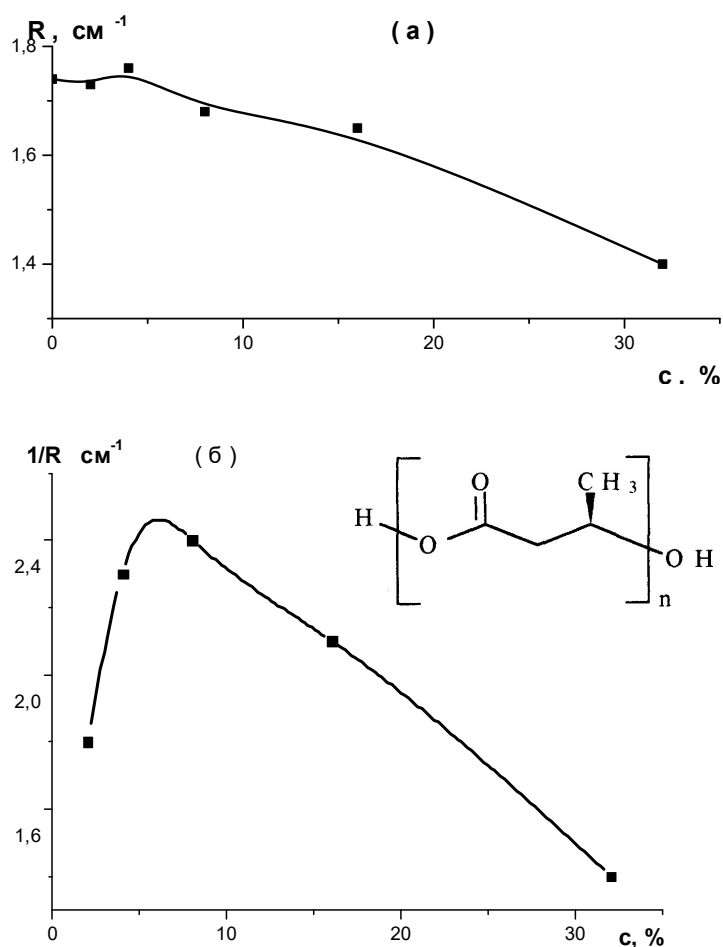


Рисунок 2 - Зависимость дихроизма структурных полос 729 (а) и 1228  $\text{cm}^{-1}$  (б) от содержания ПГБ (на вставке структурная формула ПГБ).

На рисунке 2 представлены зависимости дихроизма структурно-чувствительных метиленовых полос, соответственно для ПЭНП ( $729 \text{ cm}^{-1}$ ) – (а) и ПГБ ( $1228 \text{ cm}^{-1}$ ) – (б), от состава смесей. Эти результаты показывают наличие ориентации макромолекул для обоих компонентов, дихроизм

каждого из которых экстремально зависят от содержания ПГБ. Более того, важно подчеркнуть, что для ПГБ наблюдается инверсия функции дихроизма. Причиной возникновения экстремумов на кривых дихроизм-состав может явиться наложение двух процессов, противоположно влияющих на степень ориентации макромолекул в кристаллических областях и, следовательно, на долю ориентированных в процессе экструзии кристаллитов. С одной стороны, с повышением содержания полужесткоцепных молекул ПГБ в расплаве увеличивается тенденция к упорядоченности расположения макромолекул при прохождении щели экструдера. С другой стороны, вязкость смеси в этом случае возрастает и, следовательно, увеличивается время, необходимое для ориентации структурных элементов (в том числе кристаллитов). При низких концентрациях ПГБ (< 8%) преобладает ориентационный процесс. При более высоких концентрациях ПГБ более заметно проявляется эффект возрастания вязкости, и мы наблюдаем более разупорядоченную структурную организацию макромолекул. В пользу последнего свидетельствует падение степени кристалличности обоих компонентов, обнаруженное выше методом ДСК.

Результаты РСА, относящиеся к большим и малым углам, показали наличие кристаллической аксиальной  $\alpha$ -текстуры, реализующейся в исследуемых пленках как для ПЭ, так и для ПГБ. Кристаллиты в текстурированных образцах преимущественно ориентированы таким образом, что оси  $a$  элементарных кристаллических ячеек обоих компонентов смеси совпадают с направлением экструзии, а оси  $c$ , совпадающие с направлением ориентации макромолекул в элементарных ячейках кристаллитов, ориентированы перпендикулярно направлению экструзии. Такое расположение кристаллитов характерно для всех изучаемых составов. Поэтому сочетание полученных ранее рентгеноструктурных представлений о строении кристаллической фазы компонентов смесей ПЭНП-ПГБ и результатов поляризационной ИК-фурье спектроскопии позволяет предположить, что вероятной причиной инверсии функции дихроизма

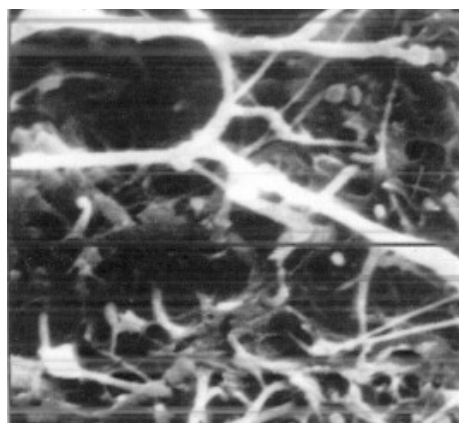
является различие в углах переходного момента для метиленовых групп, принадлежащих ПЭ ( $=0^\circ$ ) и ПГБ ( $=90^\circ$ ). Сопоставляя значения R обоих компонентов, следует отметить, что степень ориентации звеньев ПГБ и ПЭ различна. [300]

Таким образом, анализ данных ДСК и поляризационной ИК-спектроскопии позволяет подтвердить предположение об отсутствии энергетического взаимодействия между макромолекулами компонентов смеси ПЭ-ПГБ.

Для выявления макроструктуры смесевых пленок использовали метод сканирующей электронной микроскопии. На рисунке 3 представлены микрофотографии поверхности сколов образцов смесевых пленок ПЭ/ПГБ: ПГБ = 98:2 - 84:16 мас.%, произведенных вдоль и перпендикулярно направлению экструзии.



а



б



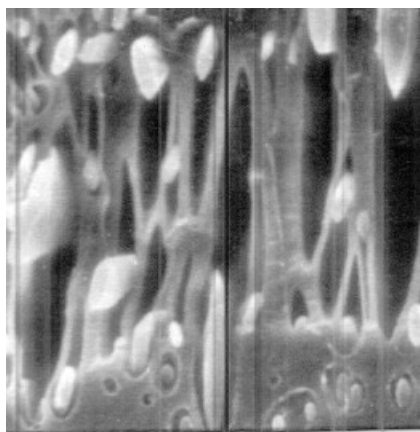


Рисунок 3 - Микрофотографии продольных и поперечных к направлению экструзии сколов смесевых пленок: (8% ПГБ - продольный скол (кратность увеличения 5000 раз) (а); 16% ПГБ - поперечный скол (кратность увеличения 6000 раз)(б); 32% ПГБ - поперечный скол (кратность увеличения 3300 раз)(в))

На рисунке 3а отчетливо проявляется свободная дисперсная фаза ПГБ. Последняя имеет форму чередующихся цилиндроподобных и лентоподобных областей. Такие структуры наблюдаются по всей толщине образцов и их количество сравнительно велико. Вероятнее всего, они образовались при сложном деформировании пленки на выходе из формующей головки экструдера. Лентоподобные области имеют значительную протяженность, составляющую от одного до десятков микрон. На рисунке также отчетливо заметны каналы в непрерывной матрице ПЭ, в которых находится или находилась фаза ПГБ в виде фибриллярных структур с цилиндроподобными и лентоподобными участками. Были измерены средние размеры этих структур. Средний диаметр цилиндрической области составлял от 0,3 мкм до 0,45 мкм. Лентоподобная область имела толщину от 0,09 - 0,18 мкм и протяженность, то есть расстояние между цилиндрическими фрагментами, от 3 до 15 мкм. При этом длина лентоподобных областей почти на порядок больше длины цилиндроподобных участков.

На рисунке 3б представлено изображение поперечного к направлению экструзии скола, характерного для образцов смесевых пленок ПЭНП:ПГБ -

84:16 мас.%. На снимке хорошо видны пустоты цилиндрической формы, в которых расположена или располагалась дисперсная фаза ПГБ. Видны также участки ПГБ-фазы в виде лент шириной 0,1 - 1 мкм и протяженностью до нескольких микрон. В целом морфология поверхности и размеры структурных элементов на сколах в двух взаимоперпендикулярных направлениях совпадают ( для пленок с концентрацией ПГБ от 2 до 16 мас.%).

Иная картина наблюдается в смесевых пленках, содержащих 32% ПГБ, (рисунок 3в). Прежде всего следует отметить, что фаза ПГБ в поперечном сечении представляет собой включения эллипсоидного типа. На рисунке 3в видны области локальной деформации ПЭ матрицы (типа крейзов), в которых находится фаза ПГБ. Такие структуры (полости) образуются, по-видимому, в процессе формования пленок, в результате отслоения дисперсной фазы ПГБ от ПЭ матрицы в поле действия механических сил при вытяжке и раздуве рукава. Размер полостей составляет 2 - 20 мкм в длину и от 1 - 3 мкм в поперечнике.

Для интегральной оценки уровня пористости композиционных пленок была измерена их плотность.

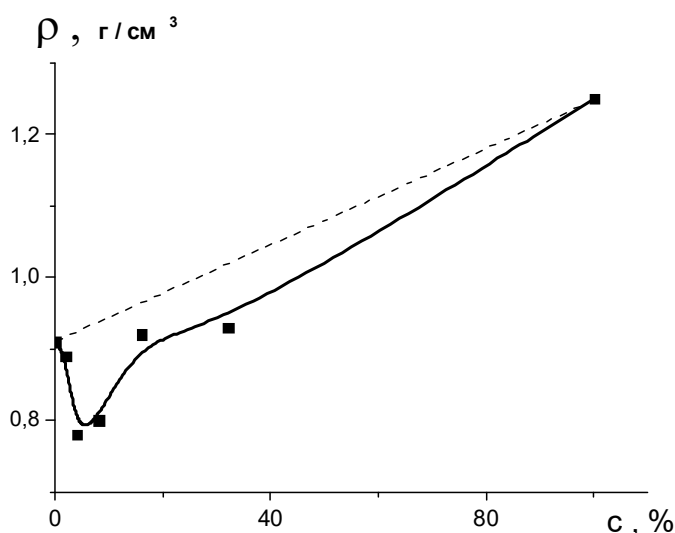


Рисунок 4 - Зависимость плотности пленок композиций ПЭПП-ПГБ от содержания ПГБ

Анализ экспериментальных данных (рисунок 4) показал, что композиционные пленки характеризуются: во-первых, меньшей плотностью, чем следует из аддитивной схемы (штриховая линия) и во-вторых, наличием минимума, расположенного в области 8% ПГБ. Полученные данные свидетельствуют о наличии дополнительного свободного объема в смесевых пленках ПЭ-ПГБ по сравнению с пленками из гомополимеров.

Влияние содержания ПГБ на некоторые механические свойства композиционных пленок представлены на рисунке 5.

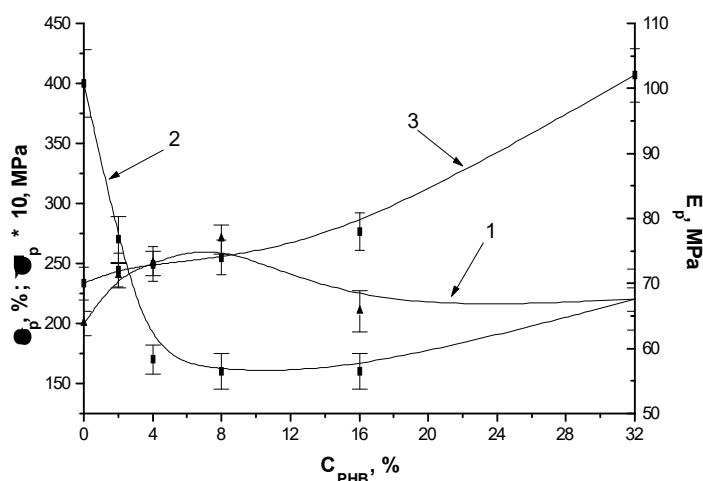


Рисунок 5 – Зависимость разрушающего напряжения при растяжении ( $\sigma_p$ )-1, относительного удлинения при разрыве ( $\epsilon_p$ )-2 и модуля упругости при растяжении ( $E_p$ )-3 пленок от состава (вдоль направления экструзии)

Зависимость разрушающего напряжения при растяжении ( $\sigma_p$ ) от содержания ПГБ в смесях, представленного кривой 1 на рис. 5, характеризуется максимумом в области 8 % масс. содержания ПГБ. Возрастание разрушающего напряжения является следствием упрочняющего эффекта протяженной волокноподобной фазы ПГБ (см. рисунке 3), имеющей собственное значение  $\sigma_p = 35-40$  МПа, армирующей матрицу ПЭ. При формировании такой структуры происходит также ориентация кристаллической фазы обоих полимеров в направлении экструзии, о чем

свидетельствует рост интенсивности малоуглового рассеяния фазы ПЭ от 30 до 87 ед. (рисунок 6) и величины дихроичного отношения кристаллической фазы ПГБ от 1,9 до 2,5, см. рисунок 2 (б).

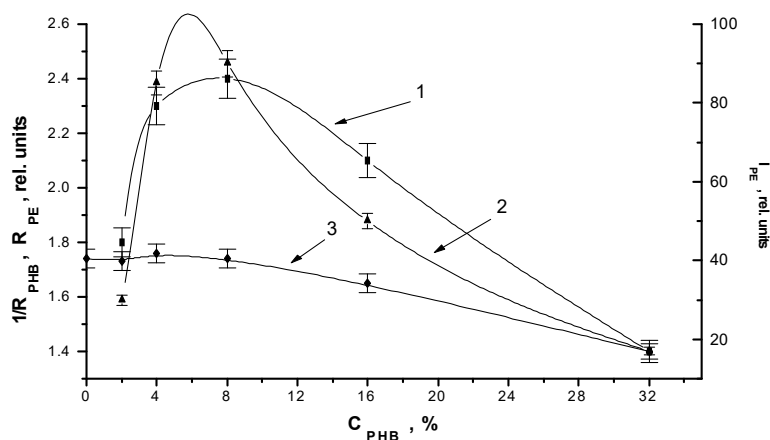


Рисунок 6. – Зависимость интенсивности малоуглового рентгеновского рассеяния кристаллической фазы ПЭ ( $I_{PE}$ ) - (2) от содержания в пленках ПГБ ( $C_{PHB}$ )

Максимум на рис. 2-6 являются следствием процесса формирования пленок методом экструзии расплава, при котором существуют два конкурирующих процесса, противоположно влияющих на ориентацию кристаллитов обеих фаз. Первый – ориентация вдоль направления потока расплава (направление экструзии) за счет сдвиговых напряжений, возникающих на входе формующую головку [301] и при вытяжке пленки, второй - дезориентация макромолекул и соответственно кристаллитов полимеров в смесях, так как каждая из фаз создает существенное препятствие для процессов структурообразования (кристаллизации, ориентации). Одновременно падает степень кристалличности полимеров в смесях, см. данные по теплофизическим свойствам пленок - таблица 1.

Сегменты макроцепей ПЭ и ПГБ в аморфных областях смесевых пленок не имеют определенной пространственной ориентации вне зависимости от соотношения компонентов, см. рисунок 7.

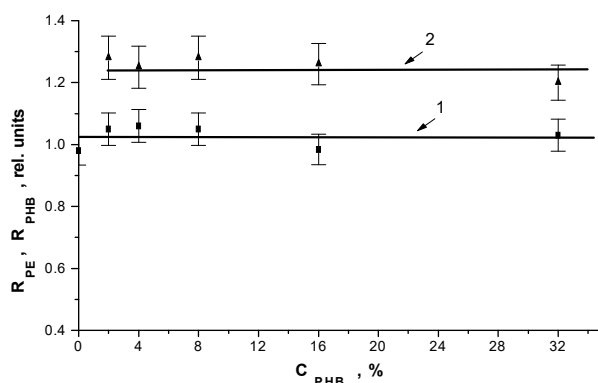


Рисунок 7 – Зависимость дихроичных отношений (R) аморфных фаз ПГБ - (1) и ПЭ - (2) от содержания ПГБ в смешевых пленках.

На зависимость разрушающего напряжения смешевых пленок ПЭ/ПГБ оказывает влияние лишь степень ориентации кристаллической фазы компонентов.

Уменьшение  $\sigma_p$  пленок при увеличении содержания ПГБ более 8 %, по-видимому, связано с ослаблением матрицы из-за: (1) дезориентации кристаллитов в компонентах смешевых пленок в направлении экструзии, о чем свидетельствует уменьшение интенсивности МР фазы ПЭ от 87 до 18 ед. и величины дихроичного отношения полосы поглощения кристаллической фазы ПГБ от 2,5 до 1,5 ед. и кристаллической фазы ПЭ от 1,74 до 1,4 и (2) роста дефектности пленок на макроуровне (увеличение поверхности раздела фаз), о чем свидетельствует уменьшение плотности смешевых пленок (рис. 4).

Монотонный рост  $E_p$  пленок, (кривая 3, рисунок 5), с увеличением содержания ПГБ от 2 до 32 % масс., обусловлен вкладом высокомодульной фазы ПГБ ( $E_p \text{ ПГБ} \approx 1000 \text{ МПа}$ ). Неаддитивный ход зависимостей механических характеристик обусловлен, по-видимому, наличием и величиной аморфизованного по границе раздела фаз слоя в обоих полимерах в зависимости от их соотношения в пленках.

Паропроницаемость является одним из важнейших показателей для упаковочных и сельскохозяйственных парниковых и мульчирующих пленок, так как при хранении продуктов необходимо поддерживать определенную

газовую среду, а в теплицах и парниках необходимо поддерживать оптимальную влажность.

Далее в работе рассмотрено влияние концентрации ПГБ на коэффициент паропроницаемости ( $P_w$ ) смесевых пленок на основе полиэтилена низкой плотности.

Как показано выше, смесевые пленки ПЭ-ПГБ характеризуются гетерогенной структурой, которая будет вносить вклад в диффузионный транспорт воды. При этом на проницаемость должна оказывать химическая природа полимеров, надмолекулярная структура кристаллизующихся полимеров, степень ориентации, морфология дисперсной фазы, а также концентрация ПГБ смесях.

На рисунке 8 представлены кинетические зависимости коэффициента паропроницаемости смесевых пленок ПЭПП-ПГБ различного состава.

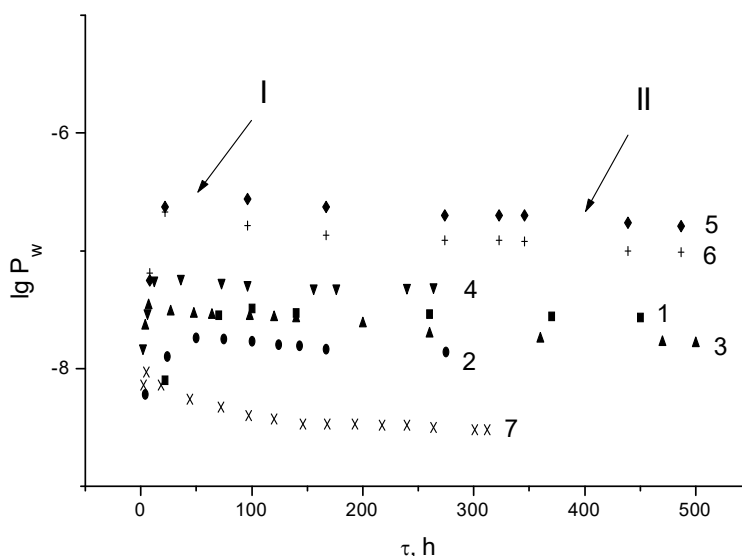


Рисунок 8 - Зависимость логарифма коэффициента паропроницаемости ( $\lg P_w$ ) [ $\text{г}\cdot\text{см}/\text{см}^2\cdot\text{ммHg}\cdot\text{ч}$ ] пленок ПЭ/ПГБ разного состава от времени ( $\tau$ ).

Содержание ПГБ: 0% - 1, 2% -2, 4%- 3, 8%- 4, 16%- 5, 32%- 6, 100%-7.

Из рисунка видно, что зависимость коэффициента паропроницаемости от времени характеризуется двумя областями: нестационарной, обусловленной протеканиями релаксационных процессов в полимерных фазах и стационарной, обусловленной достижением структурного равновесия.

При этом абсолютное значение  $P_w$  на стационарном участке несколько ниже максимального значения данного параметра на нестационарном участке. Это можно объяснить изменением структуры полимеров в процессе паропроницаемости в результате протекания релаксационных процессов. Так как вода в процессе сорбции, растворения и диффузии может снижать уровень внутренних напряжений в полимерном материале [302], а также перестройками структуры полимеров с различной гидрофильностью в поверхностных слоях, контактирующих с полярными молекулами воды [303, 304].

Через 100 часов паропроницаемость смесевых пленок выходит на стационарное значение, то есть релаксационные и реструктуризационные процессы практически завершаются и структура пленок на молекулярном и надмолекулярном уровнях приходит в состояние равновесия.

В реальных условиях эксплуатации пленки будут характеризоваться стационарным коэффициентом паропроницаемости. В связи с этим в работе исследовали влияние ПГБ на стационарный коэффициент паропроницаемости. Влияние ПГБ на стационарную  $P_w$  смесевых пленок показано на рисунке 9.

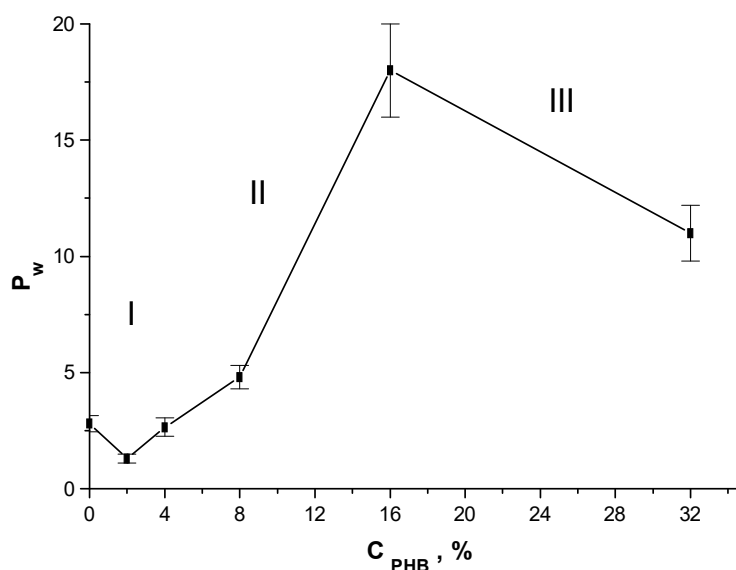


Рисунок 9. Зависимость коэффициента паропроницаемости ( $P_w$ ) [ $\text{г}\cdot\text{см}/\text{см}^2\cdot\text{ммНг}\cdot\text{ч}\cdot 10^8$ ] пленок от содержания ПГБ ( $C_{\text{ПГБ}}$ ).

Зависимость стационарной паропроницаемости от времени имеет сложный характер от содержания ПГБ в пленках. Наличие трех областей на рисунке 9 объясняется суперпозицией влияния трех основных факторов: 1) паропроницаемостью ПЭ матрицы; 2) паропроницаемостью фазы ПГБ ( $P_w=0,33$ ) и 3) проницаемостью через границу раздела фаз. Поскольку по границе раздела полимерных фаз с различной полярностью (гидрофильностью) находится аморфизованный слой полимеров, то диффузионный транспорт будет в значительной степени определяться его протяженностью.

Значения  $P_w$  смесевых пленок в области 2-4 % ПГБ (I область), находящиеся на уровне ПЭ пленки, объясняются способностью ПГБ связывать воду, что показано в работах д.х.н. Иорданского А.Л. с сотр. [305 - 307], а также малой дефектностью смесевых пленок. Увеличение  $P_w$  в области 8-16 % ПГБ (II область) связано с ростом величины удельной поверхности раздела фаз, и, следовательно, увеличением наиболее проницаемой границы раздела фаз. Уменьшение  $P_w$  при 16-32 % ПГБ (III область) объясняется уменьшением величины удельной поверхности раздела фаз (границы раздела фаз), что хорошо видно из зависимости, представленной на рисунке 10.

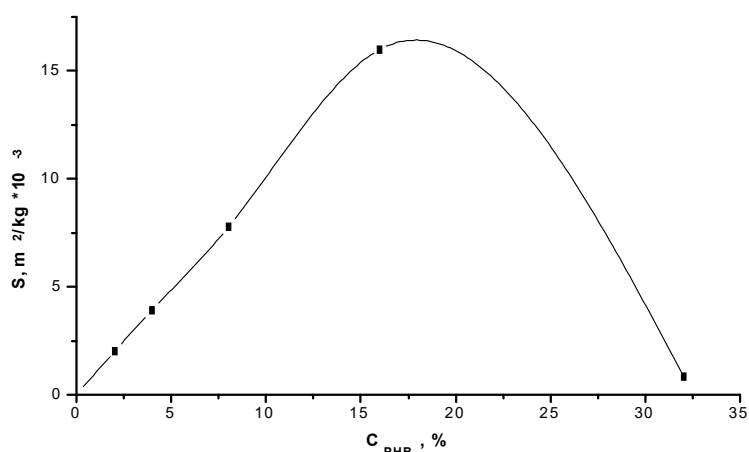


Рисунок 10 - Зависимость величины удельной поверхности раздела фаз ( $S$ ) от концентрации ПГБ ( $C$ ) смесевых пленок ПЭПП/ПГБ.



Исходя из данных рисунка 10, следует, что величина удельной поверхности раздела фаз ( $S$ ) растет пропорционально только в области концентрации ПГБ от 2 до 16 % масс. С увеличением концентрации частиц ПГБ в смесях а происходит их агрегация, что приводит к уменьшению величины  $S$ .

В общем случае коэффициент паропроницаемости смесевых полимерных материалов складывается из паропроницаемости полимера-матрицы, полимера-добавки и паропроницаемости через дефекты структуры (поверхность раздела фаз). В связи с этим паропроницаемость ПЭ-ПГБ пленок можно описать следующим уравнением:

$$P_w = C_{PE} \cdot (1 - X_{PE}) \cdot P_w^{PE} + C_{PHB} \cdot (1 - X_{PHB}) \cdot P_w^{PHB} + C_{int} \cdot P_w^{int} \quad (4)$$

, где

$P_w$  - коэффициент паропроницаемости смесевой пленки ( $\text{г} \cdot \text{см} / \text{см}^2 \cdot \text{ч} \cdot \text{ммНг}$ );

$P_w^x$  - коэффициент паропроницаемости через фазу ПЭ, ПГБ и дефекты соответственно;

$C$  - содержание в смесях ПЭ, ПГБ и дефектов соответственно;

$X$  - степень кристалличности ПЭ и ПГБ в пленках.

Зависимость слагаемого уравнения (4), ответственного за паропроницаемость через поверхность раздела фаз (дефекты) в смесевых пленках, представлена на рисунке 11.

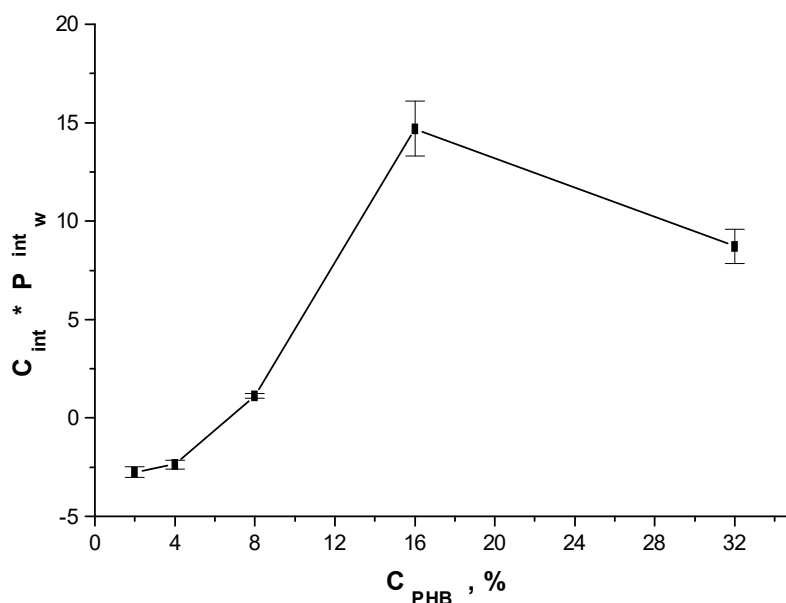


Рисунок 11 - Зависимость коэффициента паропроницаемости через дефекты пленок ПЭ-ПГБ ( $C_{int} P_w^{int}$ ) от концентрации ПГБ ( $C_{PHB}$ ), вычисленной по формуле (1).

Как следует из рисунка 11, при содержании ПГБ 2 - 4 % масс. вклад поверхности раздела фаз в суммарную паропроницаемость смесевых пленок отсутствует. Пары воды проходят в основном через ПЭ матрицу, причем процесс осложнен процессом иммобилизации молекул воды на полярных группах ПГБ. При дальнейшем росте концентрации ПГБ в смесях вклад величины граничной поверхности становится преобладающим. О чем свидетельствует корреляция рисунка 11 с зависимостью удельной граничной поверхности смесевых пленок от концентрации ПГБ, представленная на рисунке 10.

Таким образом, комплексное изучение морфологии экструзионных пленок на основе смесей ПГБ-ПЭНП с привлечением методов ДСК, поляризационной ИК-фурье- спектроскопии, РСА и СЭМ показало, что компоненты, образующие смеси, термодинамически не совместимы и образуют самостоятельные морфологические структуры (фазы) с хорошо различимыми поверхностями раздела дисперсионной и дисперсной фаз; в процессе формирования пленок компоненты влияют друг на друга, что проявляется в снижении степени кристалличности как ПЭНП, так и ПГБ вследствие реологических и структурно-релаксационных процессов, сопровождающих экструзию смесей; оси макромолекул ПЭНП и ПГБ ориентированы преимущественно взаимопараллельно, при этом, как было показано ранее методом РСА для малых и больших углов и теперь методом поляризационной ИК-фурье спектроскопии, кристаллиты ПЭНП и ПГБ ориентированы в направлении экструзии и образуют аксиальную текстуру, ось которой параллельна оси экструзионной вытяжки.

Установлена корреляция между изменением прочности смесевых пленок и степенью ориентации кристаллитов ПЭ и ПГБ в пленках в

зависимости от концентрации фазы ПГБ. Морфологическая особенность смесевых композиций заключается в том, что при содержании ПГБ не выше 32 мас.% матрица оказывается как бы армированной ленто - и цилиндроподобными фибриллами ПГБ. Благодаря такому строению пленки ПЭНП-ПГБ по ряду механических характеристик (величинам предела прочности, модуля упругости) превосходят аналогичные показатели исходной ПЭ - пленки. Однако, гетерогенность таких композиций способствует ускорению их деструкции под влиянием факторов окружающей среды [308].

Установлено, что решающим фактором, влияющим на величину  $P_w$  смесевых пленок на основе умеренно гидрофобного (ПГБ) и гидрофобного (ПЭ) полимеров, является величина поверхности раздела полимерных фаз. Смесевые пленки характеризуются начальной нестационарной и конечной стационарной паропроницаемостью, обусловленной прохождением процессов релаксации и установлением равновесной сорбции.

## **Часть 2. Смеси на основе полигидроксибутирата и сегментированного полиуретана.**

Материалы этой главы опубликованы автором диссертации в следующих работах [309 - 312].

В данной работе исследовали пленки на основе смесей термопластичного сегментированного полиуретана (ТПУ) и полигидроксибутират (ПГБ). Эти материалы из биосовместимых полимеров имеют широкое применение в медицине в качестве сердечно-сосудистых имплантатов [313 - 315.], так и носителей лекарственных веществ [316 - 319]. Указанная композиция была частично описана ранее в работе [320].

При создании биodeградируемых изделий на основе смесей синтетических и биополимеров возникает важная инструментальная задача: мониторинг и контроль массового состава биodeградируемого композита как

в начальный момент времени, так и в течение биодegradации [321, 322]. В зависимости от способа и условий смешения возможно отклонение полученного массового состава полимерной смеси от исходного состава, задаваемого при загрузке компонентов.

В настоящей работе исследовали смесевые пленки, приготовленные следующими способами:

- Смешение полимеров с помощью обогреваемых микровальцев при температуре 180 °С в течение 2 минут, при числе оборотов быстроходного вала 11 об/мин, фрикции 1,4. Пленки изготавливали методом прямого горячего прессования между тефлоновыми подложками при 190 °С и 5 атм. в течении 1 минуты с последующим охлаждением на воздухе
- Смешение компонентов в растворе. Приготовление дисперсии ПГБ (в тетрагидрофуране нерастворим) в растворе ТПУ. Процесс смешения полимеров проводили при 60 °С с помощью магнитной мешалки. Затем полимерный раствор для формирования пленки выливали в чашку Петри с последующим выпариванием растворителя при температуре 25 °С.
- Смешение растворов полимеров из разных растворителей. Определенную навеску ТПУ растворяли при 60 °С в тетрагидрофуране, а полигидроксibuтират (ПГБ) в хлороформе. Затем оба раствора смешивали и выливали смесь в чашку Петри с последующим выпариванием растворителей при температуре 25 °С.

Инфракрасные спектры пленок регистрировали на приборе Bruker IFS 48 с разрешением 2 см<sup>-1</sup>. Для измерения толщин использовали круговой индикатор часового типа с погрешностью измерения 1 мкм.

В предыдущих статьях [323, 324.] нами была описана методика определения массового состава смесевых пленок 2-х типов: полигидроксibuтират - натуральный каучук (ПГБ - НК) и ПГБ – полиамид (ПА) методом ИК - спектроскопии. Для системы ПГБ - НК калибровочную кривую строили, используя интегральную оптическую плотность полосы поглощения карбонильной группы около 1740 см<sup>-1</sup>, принадлежащей ПГБ. В

случае системы ПГБ - ПА для калибровки выбрана интегральная оптическая полоса участка спектра ПГБ от 870 до 1030  $\text{см}^{-1}$ , т.к. использовать частоту 1740  $\text{см}^{-1}$  не представляется возможным из-за поглощения полосы Амид I в этой же области.

Для исследования ПГБ - ТПУ полосы 1740  $\text{см}^{-1}$  и 870 - 1030  $\text{см}^{-1}$  (ПГБ) не могут использоваться, так как ТПУ имеет заметное поглощение в этих областях. Была выбрана полоса поглощения валентного колебания  $>\text{NH}$  при 3340  $\text{см}^{-1}$ , принадлежащая уретановой группе (ПГБ в этой области не поглощает). Далее построили калибровочную кривую - зависимость интегральной оптической плотности полосы 3340  $\text{см}^{-1}$  от толщины пленки. Такая кривая представлена на рисунке 12.

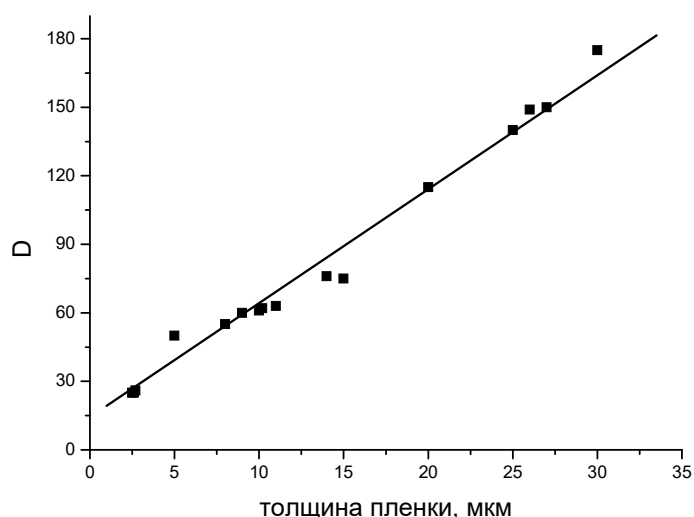


Рисунок 12. Зависимость оптической плотности смесевых пленок ТПУ-ПГБ от толщины.

На рисунке 12 видно, что закон поглощения Ламберта-Бугера-Бэра применим для пленок с толщинами до 40–50 мкм. Аналитическое уравнение калибровочной кривой выглядит как линейное уравнение с соответствующими коэффициентами:

$$D = (17,1 \pm 2,6) + (5,1 \pm 0,1) \cdot L, \quad (5)$$

Где:  $D$  – интегральная оптическая плотность полосы  $3340\text{ см}^{-1}$ ,  $L$  – толщина пленки, мкм.

Прямая, соответствующая уравнению (5), не идет из начала координат, а отсекает на оси абсцисс отрицательную величину ( $- 3,3 \pm 0,6$ ) мкм. Этот эффект является следствием деформирования пленки под индентором микрометра. Эта систематическая ошибка измерения толщины будет учтена при расчетах.

При отсутствии межмолекулярного взаимодействия 2-х компонентную смесевую пленку толщиной  $L$ , можно условно представить в виде двухслойной системы. Каждый слой образуется своим индивидуальным компонентом 1 или 2 и имеет условную толщину  $L_1$  или  $L_2$ . Выполняется соотношение:  $L_1 + L_2 = L$ . Поэтому для калибровки можно использовать компоненту 1. Записав спектр смесевой пленки неизвестного состава, и, вычислив из него оптическую плотность полосы  $3340\text{ см}^{-1}$ , можно по калибровочному графику определить соответствующую толщину  $L_1$  и затем по формуле (5) вычислить массовую долю компоненты в образце:

$$m_1 / (m_1 + m_2) = L_1 \rho_1 / (L_2 \rho_2 + L_1 \rho_1), \quad (6)$$

где  $m_1$ ,  $L_1$ ,  $\rho_1$  – соответственно масса, толщина и плотность СПЭУ;  $m_2$ ,  $L_2$ ,  $\rho_2$  – масса, толщина и плотность ПГБ.

Если пленка неоднородна по составу, эту неоднородность можно обнаружить, записывая ИК-спектры различных участков поверхности этой пленки с использованием диафрагмы диаметром 3–4 мм. Было установлено, что деформация смесевых пленок ТПУ/ПГБ при любом промежуточном соотношении компонентов линейно снижается при увеличении концентрации ПГБ в пленках, т.е. от 3,3 до 0 мкм. С помощью разработанной методики было проверен состав сформированной смесевой пленки. Результаты определения массового состава пленок ПГБ-ТПУ представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнение массовой доли ТПУ при приготовлении раствора и рассчитанной по ИК-спектрам в полученных пленках.

Массовая доля ТПУ в композиции	Измеренная толщина смесевой пленки, мкм	Вычисленная толщина смесевой пленки с поправкой на деформацию, мкм	Толщина ( $L_1$ ) пленки ТПУ из калибровочного графика, мкм	Толщина ( $L_2$ ) пленки ПГБ, мкм	Массовая доля ТПУ по поуровнению (5)
0,1	33	33,3	2,5	0,08	0,07
0,2	13	13,7	3	2,87	0,21
0,3	15	15,8	5,1	3,48	0,31
0,5	16	17,6	8,02	5,9	0,44
0,6	15	17	9,50	7,5	0,54
0,7	16	18,3	12,40	9,63	0,66
0,8	15	17,6	14,16	10,7	0,8
0,9	15	18	15,13	10,66	0,83
1	19	22,3	22,22	30,83	0,99

При расчетах использовали значения плотностей индивидуальных полимеров:  $\rho_1 = 1,17 \text{ г/см}^3$  (ТПУ) и  $\rho_2 = 1,25 \text{ г/см}^3$  (ПГБ).

Как видно из таблицы 2, доля ТПУ в пленках отличается от загрузочной не более, чем на 8 %. Уменьшение доли ТПУ в полученных смесевых пленках связано с тем, что в процессе испарения растворителя на боковых стенках чашки Петри образуется пленка из 100 % ТПУ, и смесь обедняется полиуретаном.

Таким образом, разработанная методика определения массового состава смесевых полимерных пленок была применена при исследовании влияния способа получения пленок на равномерность диспергирования полимеров. В дальнейшем мы используем наиболее технологичный и экологичный способ предварительного смешения компонентов с помощью

обогреваемых смесительных валцов, при котором достигается удовлетворительное диспергирование компонентов. К тому же вальцевание по уровню напряжений сдвига может моделировать смешение полимеров в промышленном двухшнековом экструдере.

Поскольку ТПУ и ПГБ являются по классификации в работах автора диссертации и его соавторов [325 - 327] умеренно гидрофильными (слабо полярными) полимерами, имеющими в составе макромолекул полярные группы (амидные, карбонильные, гидроксильные и др.), можно ожидать их межмолекулярного взаимодействия в смесях, что, несомненно, повлияет на формирование надмолекулярной структуры в смесях и свойства пленочных материалов. По этой причине далее автор диссертации провел исследование влияния способа смешения ТПУ и ПГБ на межмолекулярное взаимодействие в смесях. Полученные результаты опубликованы в работе автора с соавторами [328].

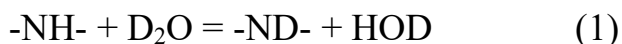
Поскольку ПГБ является кристаллическим полимером (кристалличность 65-75%) с макромолекулами, имеющими спиральные конформации, пространственное сближение на расстояния, достаточные для образования межмолекулярных водородных связей, карбонильных и концевых гидроксильных групп ПГБ с амидными группами ТПУ может быть затруднено. При этом возникновение водородных связей между полимерными цепями будет случайным и практически не повлияет на уровень межмолекулярного взаимодействия при формировании надмолекулярной структуры в смесях. Такому сближению также может препятствовать более высокая вязкость ТПУ и ПГБ в расплаве по сравнению с вязкостью растворов этих полимеров. Для изучения межмолекулярного взаимодействия ПГБ и ТПУ, готовили тонкие пленки методом горячего прессования.

Из литературных данных [329] известно, что ТПУ является полимером, образующим доменную надмолекулярную структуру. Следовательно, можно ожидать, что при взаимодействии ТПУ с тяжелой



водой (дейтерированная вода- D<sub>2</sub>O) в междоменных (аморфных) областях полимера будет происходить замещение атома водорода на атом дейтерия в NH- группах (уретановые группы). Максимальная концентрация NH-групп, доступных молекулам воды и способных к изотопному обмену будет являться структурной характеристикой системы ПГБ-ТПУ.

Процесс изотопного обмена описывается реакцией (1) и называется прямым:



Эта реакция имеет необратимый характер из-за избытка концентрации тяжелой воды в полимере. Если дейтерированный образец поместить в обычную воду, то в группах -ND начнется процесс замещения дейтерия на водород в соответствии с реакцией 2. Такой обмен называется обратным:



Образование (по реакции 1) или исчезновение (по реакции 2) дейтерированных групп можно регистрировать методом ИК-спектроскопии по методике, разработанной и описанной в работе [330].

В качестве иллюстрации на рисунке 13 представлены типичные спектры исходной и дейтерированной пленки ТПУ-ПГБ.

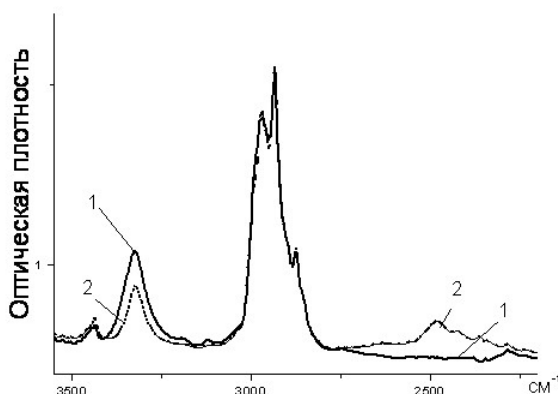


Рисунок 13 - ИК-спектр смесевой композиции ТПУ/ПГБ 50/50 до (1) и после (2) дейтерирования.

Посеольку в ПГБ нет групп, имеющих подвижный протон, то в процессе обмена происходит дейтерирование только полиуретана.

Из рисунка 13 видно, что в процессе дейтерирования происходит падение интенсивности полосы поглощения валентного колебания -NH- ( $3200-3400\text{ см}^{-1}$ ) и возникает полоса поглощения валентного колебания -ND- ( $2400 - 2600\text{ см}^{-1}$ ). Группы >CH- и -CH<sub>2</sub>- ( $2800 - 3100\text{ см}^{-1}$ ) основной полимерной цепи, не имеющие подвижного протона, в процессе сорбции тяжелой воды не претерпевают изменений.

Кинетические кривые прямого и обратного изотопного обмена приведены на рисунке 14.

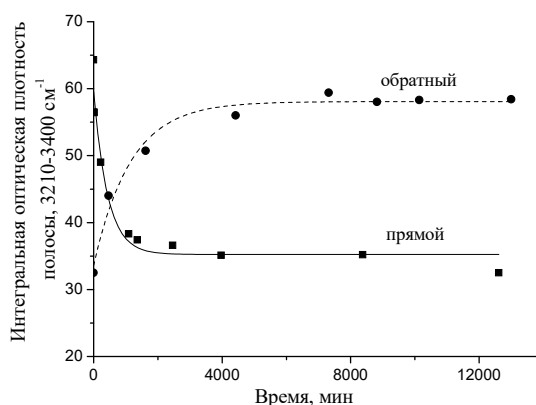


Рисунок 14 - Кинетика прямого и обратного обмена в пленке ТПУ/ПГБ 50/50 (толщина пленки  $l = 55\text{ мкм}$ ) при температуре  $25^\circ\text{C}$  (серия Б)

Как видно на рисунке 14, в смесевых пленках не все уретановые группы участвуют в реакциях. К обмену способны только пространственно доступные группы, находящиеся в аморфных (междоменных) и граничных областях ТПУ. Видно, что скорости прямого и обратного изотопного обмена близки между собой.

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 15.

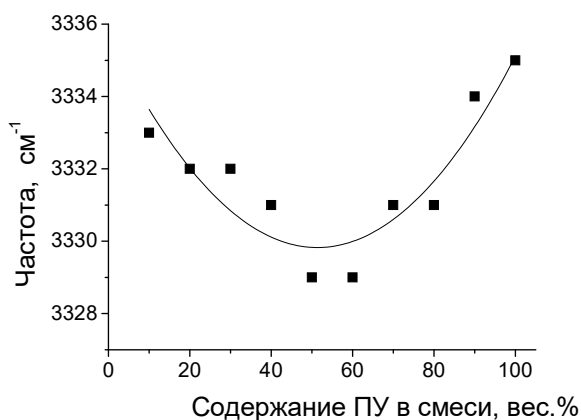


Рисунок.15 - Зависимость глубины Н-Д обмена от состава смеси ТПУ-ПГБ.

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.

Согласно реакции 1 для скорости обмена можно написать уравнение:

$$\frac{d[NH]}{dt} = -k \cdot [D_2O] \cdot [NH] \quad (7)$$

Для количественной интерпретации кинетических данных по Н-Д обмену важно установить область протекания процесса обмена – кинетическая или диффузионная. С этой целью была проверена зависимость эффективной константы скорости обмена ( $k_{эфф} = k[D_2O]$ ) от толщины пленки. В качестве примера в таблице 3 представлены результаты эксперимента для состава ТПУ:ПГБ - 60:40.

Таблица 3 - Значения эффективной константы скорости обмена при различных толщинах пленок ТПУ-ПГБ

Толщина пленки, мкм	$k_{эфф} \cdot 10^3, \text{мин}^{-1*}$
15	2,74
32	2,68
55	2,83

\* ошибка измерения ( $\pm 3\%$ ).

Как видно из таблицы 3, эффективные константы скорости не зависят от толщины и, следовательно, процесс протекает в кинетической области. Поэтому уравнение (7) можно переписать следующим образом:

$$\frac{d[NH]}{dt} = -k_{эфф} \cdot [NH] \quad (8)$$

где  $k_{эфф} = k \cdot [D_2O]$ .

Прологарифмировав решение уравнения (8) и заменив концентрации оптическими плотностями, получим уравнение для расчета эффективной константы скорости обмена из кинетических данных [331]:

$$\ln \left[ \frac{D_t^{NH} - D_\infty^{NH}}{D_0^{NH} - D_\infty^{NH}} \right] = k_{эфф} \cdot t \quad (9)$$

где  $D_0^{NH}$ ,  $D_\infty^{NH}$ ,  $D_t^{NH}$  - оптические плотности, характеризующие количество NH-групп в начальный, конечный и текущий момент времени  $t$ .

На рисунке 16 приведены кинетические кривые прямого обмена для различных составов ТПУ-ПГБ в относительных единицах оптической плотности.

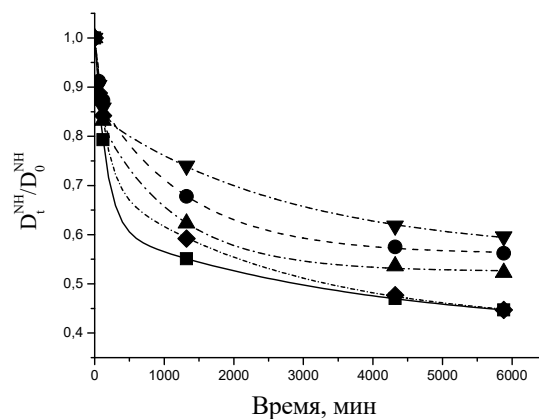


Рисунок 16 - Кинетические кривые прямого обмена в пленках ТПУ:ПГБ разного состава (серия А): ■ – 100:0; ● – 70:30; ▲ – 60:40; ▼ – 50:50; ◆ - 30:70

На рисунке 16 видна явная зависимость глубины и скорости обмена в фазе ТПУ от состава смеси. Количественно эта зависимость отражена на рисунке 17, на котором показано изменение эффективной константы скорости обмена при изменении состава и способа приготовления смеси.

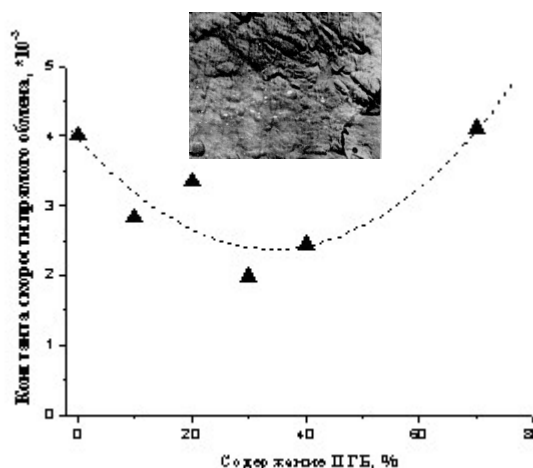


Рисунок 17 - Зависимость эффективной константы скорости обмена от состава ТПУ-ПГБ пленок. На вставке представлено изображение поверхности пленок ТПУ:ПГБ – 60:40%. Увеличение в 300 раз.

Из рисунка 17 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 15). 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 17 представлено изображение поверхности пленки ТПУ:ПГБ – 60:40%. Видно, что пленки характеризуются ярко выраженной рельефностью поверхности. 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 Н-Д обмена минимальна.

Эффект взаимодействия полимеров, который мы обнаруживаем при изучении глубины и скорости Н-Д 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. Преобладание того или другого типа связей сопровождается смещением частоты валентных колебаний NH.

Данные по смещению частоты представлены на рисунке 18. Зависимость имеет также экстремальный характер.

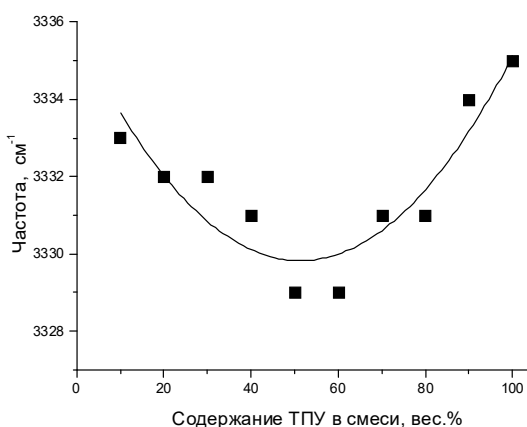


Рисунок 18 - Смещение частоты колебаний NH-группы в композите при изменении содержания ПГБ

Простая интерпретация полученных данных по смещению частоты с изменением состава композиции затруднительна, т.к. в исходном ТПУ возможно существование трех типов водородной связи [332], отличающихся прочностью. Смещение ТПУ с ПГБ сопровождается возможностью образования водородной связи между уретановой группой и карбонильной группой ПГБ. При нагревании ТПУ уже при 135 °С в образце появляются свободные –NH группы, а при температуре плавления ПГБ (~175 °С) число их значительно возрастает, что и приводит к сложному набору образующихся межмолекулярных водородных связей. Взаимодействие ТПУ и ПГБ, несомненно, будет происходить в смесях по границе раздела фаз, то есть в межфазном слое.

Это иллюстрируется нашими данными по исследованию глубины обмена в фазе ТПУ и вычисленными эффективными константами скорости обмена. Глубина обмена в ТПУ увеличивается на 15-20 %, а эффективная константа скорости возрастает в 3-4 раза. Помимо этого зависимость этих величин от состава имеет экстремальный характер и наблюдается сдвиг частоты валентных колебаний –NH при изменении состава.

Наличие водородных связей между ТПУ и ПГБ должно сказаться на формировании кристаллической структуры ПГБ и, соответственно, на комплексе физико-механических и диффузионных характеристик материалов.

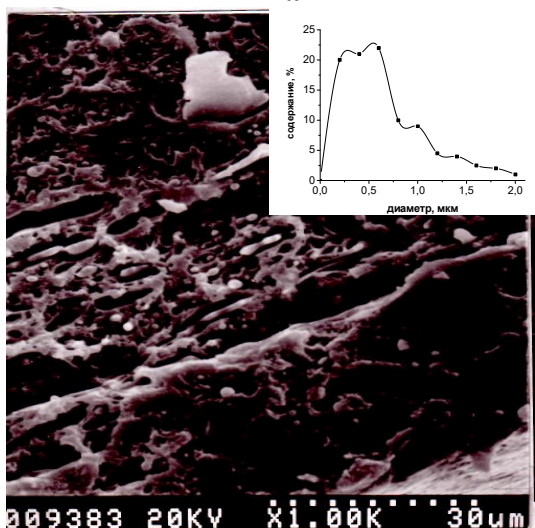
Поэтому дальнейшая работа была сосредоточена на исследовании взаимосвязи морфологии, диффузионных и механических свойств ТПУ-ПГБ пленок от состава.

На рисунке 19 представлены микрофотографии характерных сколов поверхностей исходных ТПУ (рис. 19а), ПГБ (рисунок 19е) и смесевых пленок на их основе. Из анализа микрофотографий следует, что средний размер частиц дисперсной фазы ПГБ в матрице ТПУ колеблется от 0,2 до 0,8 мкм, рисунок 19 (б-г). С увеличением концентрации ПГБ более 10% появляются более крупные частицы ПГБ размером от 1 до 1,5 мкм (рис. 1, в,

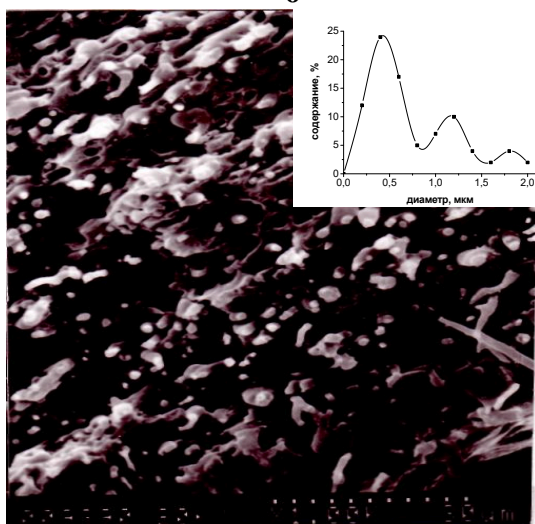
г), образование которых обусловлено процессами коалесценции (агрегации) капель расплава ПГБ в смесях.



**а**

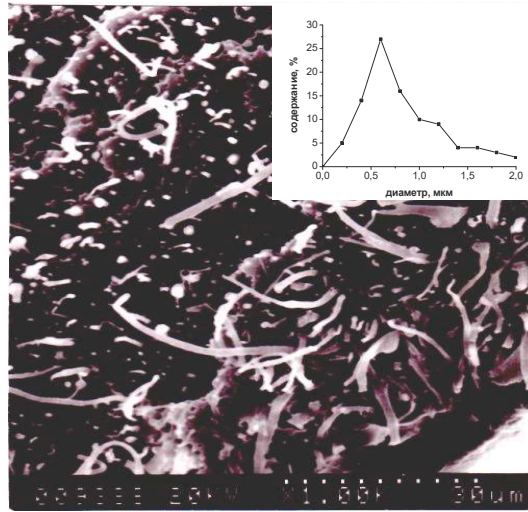


**б**

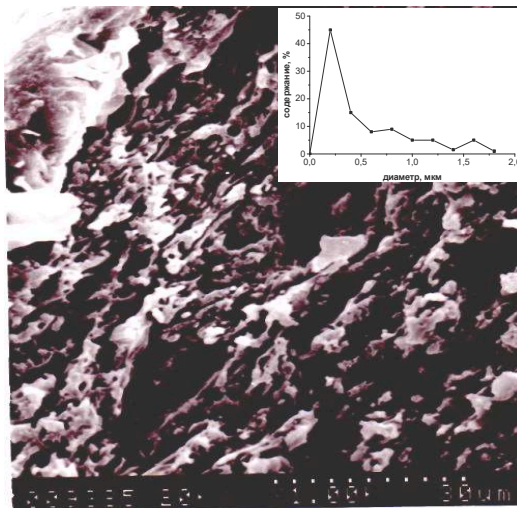


**в**





**Г**



**Д**



**е**

Рисунок 19 - Микрофотографии сколов смесевых пленок ТПУ:ПГБ (%) – 100:0 (а), 90:10 (б), 80:20 (в), 50:50 (г), 20:80 (д), 0:100 (е) и соответствующие им распределения дисперсной фазы по размеру

При содержании фазы ПГБ более 70% фаза ТПУ теряет сплошность и становится дисперсной. При этом размер частиц фазы ТПУ в матрице ПГБ находится в диапазоне от 0,2 до 0,3 мкм. Что возможно объясняется лучшим диспергированием расплава ТПУ в ПГБ за счет меньшего значения вязкости первого почти в 3 раза. Физико-механические характеристики пленок в зависимости от состава представлены на рисунке 20.

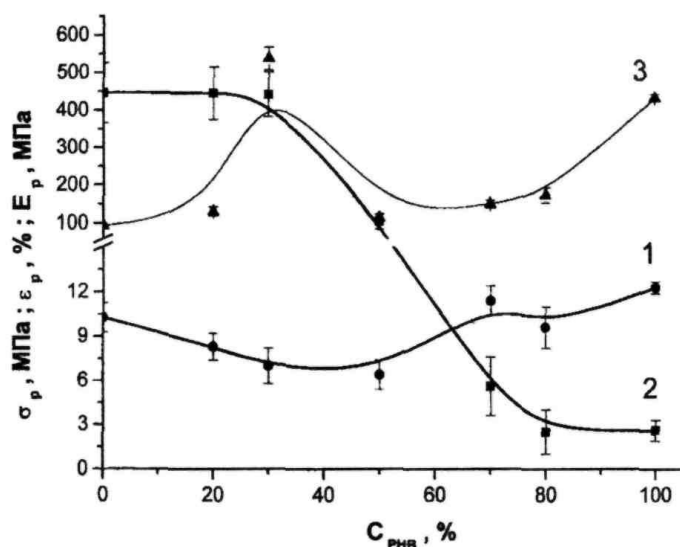


Рисунок 20 - Зависимости разрушающего напряжения при растяжении (1), относительного удлинения при разрыве (2) и модуля упругости при растяжении (3) смесевых пленок ТПУ-ПГБ от концентрации ПГБ

Зависимость разрушающего напряжения при растяжении ( $\sigma_p$ ) имеет в области 50% масс. ПГБ минимум, а на зависимости относительного удлинения при разрыве ( $\epsilon_p$ ) наблюдается ярко выраженный перегиб в той же области составов. Это свидетельствует об обращении фаз ТПУ и ПГБ в композициях.

Уменьшение ( $\sigma_p$ ) 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 [333, 334]. Эти частицы дисперсной фазы ПГБ в матрице ТПУ хорошо видны на микрофотографиях, рис. 19 (б, в, г).

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 (рисунок 20, кривая 3) и минимум на кривой зависимости отношения оптических плотностей кристаллических и аморфных областей в ПГБ (рисунок 21). На микрофотографии пленок ТПУ-ПГБ в области 50:50% видны ленточные структуры, принадлежащие, как мы считаем, фазе ПГБ. Это может свидетельствовать о непрерывности этого компонента.

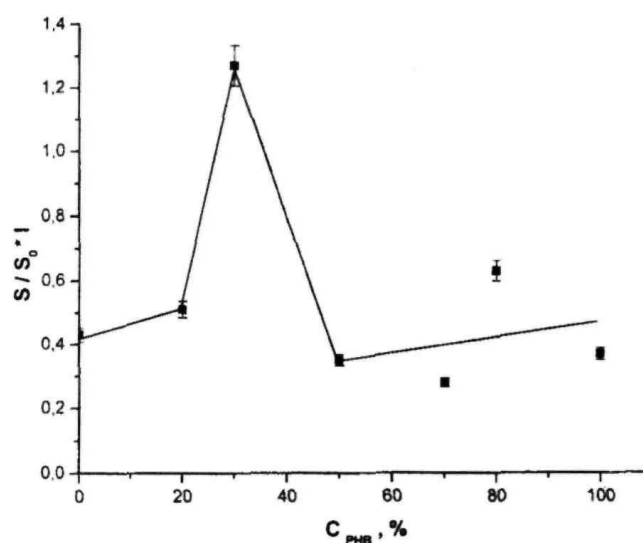


Рисунок 21 - Зависимость отношения оптических плотностей полос упорядоченности ( $1228 \text{ см}^{-1}$ ) к разупорядоченности ( $1182 \text{ см}^{-1}$ ) фазы ПГБ, отнесенных к толщине смесевой ТПУ-ПГБ пленки (I), от концентрации ПГБ

На зависимости модуля упругости при растяжении ( $E_p$ ) от состава пленок наблюдается ярко выраженный максимум в области 30% масс. ПГБ. Как показали структурные исследования пленок, данный экстремум является следствием сравнительно высокой степени упорядоченности кристаллитов фазы ПГБ. Данное заключение базируется на изучении ИК спектров смесевых пленок. Исходя из анализа зависимости отношения оптических плотностей полосы упорядоченности (кристаллическая фаза) ( $1228 \text{ см}^{-1}$ ) и полосы разупорядоченности (аморфная фаза) ( $1182 \text{ см}^{-1}$ ) ПГБ [335] от его содержания в композитах, см. рисунок 3, следует, что кристаллиты ПГБ наилучшим образом упорядочены относительно плоскости пленок при содержании последнего в смесях около 30% масс. На зависимости наблюдается максимум. Это хорошо коррелирует с зависимостями относительного удлинения при разрыве и модуля упругости при растяжении ТПУ-ПГБ пленок (рисунок 20, кривые 2 и 3). Мы видим, что зависимость модуля имеет максимум в этой же области, а относительное удлинение сохраняет своё предельное (максимальное) значение. Далее наступает область инверсии фаз, в которой фаза ПГБ переходит из дисперсной в непрерывную. При этом относительное удлинение падает (виден четкий перегиб на кривой 2, рисунок 20), а разрушающее напряжение при растяжении, проходя минимум в области концентраций ПГБ 30–50%, начинает возрастать (кривая 1, рисунок 20).

Также видно, что с ростом концентрации ПГБ выше 70% модуль упругости и разрушающее напряжение при растяжении смесевых пленок увеличивается. Этот упрочняющий эффект обусловлен по нашему мнению адсорбционным взаимодействием между эластичной фазой ТПУ и ПГБ, в результате которого поверхностные дефекты частиц ПГБ заполняются ТПУ.

Увеличение модуля упругости происходит симбатно с ростом зависимости отношения оптических плотностей кристаллических и аморфных областей в ПГБ, которое является следствием снижения доли аморфизованного межфазного слоя в смесях ТПУ-ПГБ.

Существование фазовой инверсии в области содержания ПГБ 50–70% подтверждается также зависимостью вязкости расплава от состава смесей, рисунок 22. Данная зависимость характеризуется чётким перегибом в указанной области, который указывает на переходное фазовое состояние полимерной системы. В этой же области мы наблюдали ранее смещение частоты валентных колебаний –NH групп в области  $3335\text{ см}^{-1}$  при изменении состава смесей. Зависимость имеет экстремальный характер. Максимальное смещение около  $7\text{ см}^{-1}$  приходится на область состава компонент в отношении 50:50, что подтверждает максимальное взаимодействие между компонентами в области обращения фаз.

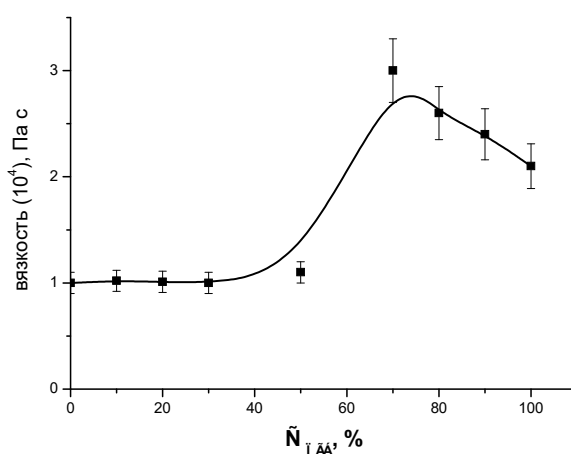


Рисунок 22 - Зависимость вязкости смесей ТПУ-ПГБ от концентрации ПГБ при температуре  $185\text{ }^\circ\text{C}$ )

На зависимости наблюдается максимум в области 70% ПГБ. Далее следует снижение вязкости. Снижение вязкости смесей ТПУ-ПГБ в этой области, по-видимому, обусловлено переходом ТПУ в дисперсную фазу, которая характеризуется гораздо меньшей вязкостью расплава. То есть,

налицо эффект пластификации. При этом дисперсная фаза ПГБ в расплаве за счет большей вязкости не оказывает на ТПУ пластифицирующего действия, как это видно из постоянства зависимости вязкости смесей в интервале концентраций ПГБ от 0 до 30%.

Все вышесказанное подтверждается результатами диффузионных испытаний ТПУ-ПГБ пленок, которые описаны в нашей работе [336] и приведены ниже. Как показали наши исследования, в области 30% ПГБ в ТПУ матрице наблюдается максимальное значение коэффициента паропрооницаемости пленок. Далее с увеличением концентрации ПГБ в смесях коэффициент паропрооницаемости снижается и в области 70% и выше меняется мало. Это обусловлено переходом ПГБ в непрерывную фазу, которая может связывать молекулы воды на активных центрах (полярных группах) макромолекул, как мы описали в работе [337].

При изучении кинетики паропрооницаемости композиционных ТПУ-ПГБ - пленок было установлено, что процесс проницаемости характеризуется нестационарной (начальной) и стационарной областями. Подобные данные были получены для экструзионных смесевых пленок на основе ПЭНП и ПГБ [338]. Нестационарная область характеризует процессы переноса паров воды через структурно-неравновесные пленки. При этом увеличивается скорость протекания релаксационных процессов. Стационарная область характеризует процесс равновесной паропрооницаемости, когда в полимерных материалах завершаются процессы структурообразования и наступает состояние термодинамического равновесия.

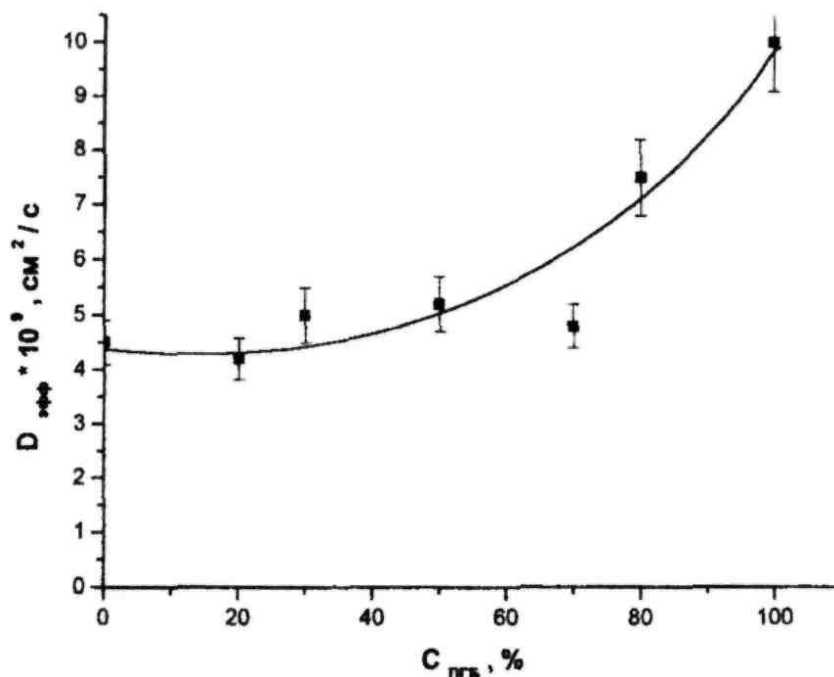


Рисунок 23 - Зависимость нестационарного (эффективного) коэффициента диффузии паров воды через смесевые пленки ТПУ-ПГБ от содержания ПГБ.

На рисунке 23 представлена зависимость эффективного коэффициента диффузии ( $D_{эфф}$ ), характеризующего завершение процессов структурной релаксации в полимерных пленках, от состава последних. Коэффициент диффузии рассчитывали по формуле [339]:

$$D_{эфф} = l^2 / 2 \tau , \quad (10)$$

где

$l$  - толщина пленки, см,

$\tau$  - время установления стационарной паропроницаемости, с.

Из зависимости видно, что  $D_{эфф}$  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. В смесях ТПУ-ПГБ, полученных механическим смешением полимеров в вязко-текучем состоянии, практическое отсутствие водородных связей обусловлено, по-видимому, наличием пространственных затруднений при реализации полного набора возможных конформаций сегментов обоих полимеров в смесях, затрудняющих сближение атомов водорода и кислорода соседних макромолекул на достаточное для образование водородной связи межатомное расстояние. Взаимодействие между ТПУ и ПГБ практически отсутствует не только из-за индивидуального пространственного строения макроцепей обоих полимеров, но и по причине слабой полярности полимеров.

С момента обращения фаз (при 50% ПГБ и выше), когда непрерывной становится фаза ПГБ,  $D_{эфф}$  заметно растет. Это свидетельствует об увеличении скорости протекания релаксационных процессов в композиционных пленках и установления равновесной паропроницаемости. То есть дисперсная фаза ТПУ оказывает существенное влияние на процессы структурирования матрицы ПГБ. Одновременно, как нами было показано ранее, в данной области составов смещение частоты валентных колебаний – NH в области  $3335\text{ см}^{-1}$  при изменении состава композиции также имеет экстремальный характер. Максимальное смещение около  $7\text{ см}^{-1}$  приходится на область состава компонент в отношении 50:50. Это свидетельствует о наибольшем контакте между полимерами в смесях, которые предполагает наличие обширного межфазного слоя.



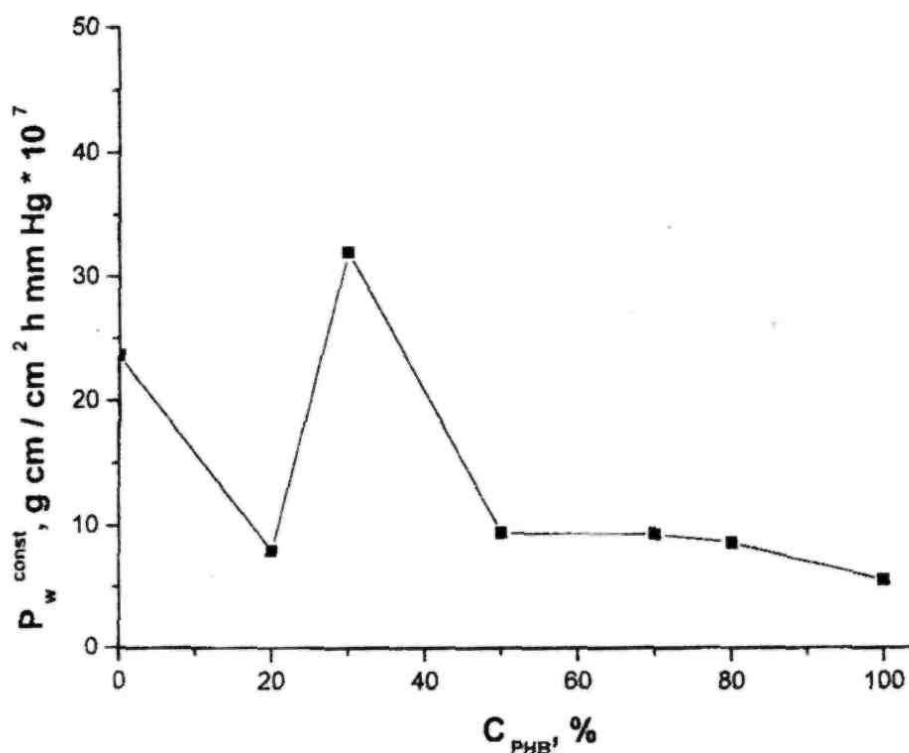


Рисунок 24 - 'Зависимость коэффициента стационарной паропроницаемости (воды) смесевых пленок ТПУ-ПГБ от содержания ПГБ

При изучении зависимости коэффициента стационарной (равновесной) паропроницаемости от состава пленок, рисунок 24, было установлено, что в области 30 % содержания ПГБ пленки характеризуются максимумом проницаемости. Это можно объяснить достаточно высокой степенью упорядоченности структурных элементов дисперсной фазы ПГБ (кристаллитов) относительно плоскости пленки. При этом происходит увеличение диффузионной подвижности вследствие уменьшения эффективной длины диффузионного пути сорбата из-за огибания кристаллитов и уменьшения концентрации доступных сорбционных центров на поверхности кристаллитов из-за более упорядоченной их организации [340]. В целом коэффициент паропроницаемости композиционных пленок уменьшается с ростом содержания кристаллического ПГБ в аморфной ТПУ матрице.

Усилия специалистов многих стран мира, занятых в области производства полимеров и полимерных композитов, направлены на поиск

методов сертификации и контроля качества, позволяющих точно охарактеризовать состав, качество (смешения), физико-химические характеристики полимеров и композитов (для последних - характер взаимодействия между ингредиентами) [341, 342].

В настоящее время в производстве полимерных материалов, наиболее широко для пленок, для контроля качества и паспортизации изделий применяют метод ИК - спектроскопии. Данный метод в силу своей высокой чувствительности к изменению физической и химической структуры полимерного материала позволяет точно определить концентрацию различных примесей, добавок различной химической природы, а также свидетельствовать о фазовом состоянии полимерной системы. Еще одним преимуществом метода ИК спектроскопии, по сравнению с другими, является его быстрота и отсутствие сложных и трудоемких операций анализа с использованием различных химических реактивов. В частности, для полимерных смесей данные ИКС являются хорошим критерием установления реальной концентрации ингредиентов, качества распределения фаз в объеме композитов, а также наличия взаимодействия между полимерами в смесях.

В настоящей работе автором предложена методика количественного определения содержания ТПУ и ПГБ в смесевых пленках, описанная в [343]. Метод предполагает использование внутреннего стандарта - полосы поглощения при  $2340 \text{ см}^{-1}$ , которая учитывает погрешность измерения, обусловленную разнотолщинностью пленок. Для определения содержания фазы ТПУ была выбрана полоса поглощения  $1570 \text{ см}^{-1}$  (амид II алифатич.), см. рисунок 24 (зависимость 1). Для характеристики фазы ПГБ была выбрана полоса поглощения  $\text{CH}_2$  - групп при  $1030 \text{ см}^{-1}$ , см. рисунок 25 (зависимость 2).

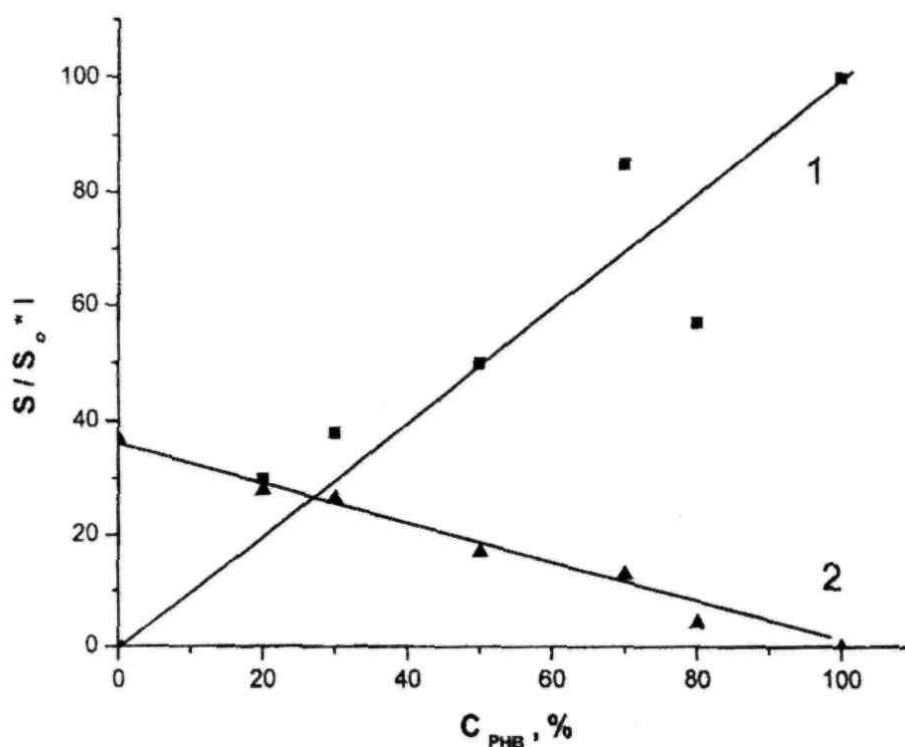


Рисунок 25 - Зависимости интегральных интенсивностей полос поглощения:  $1605 \text{ см}^{-1}$  в ТПУ (амид II алифатич.) - (1) и  $890 \text{ см}^{-1}$  в ПГБ (метиленовые группы) - (2) в смешевых пленках ТПУ-ПГБ от содержания ПГБ

Как видно из представленных рисунков, обе зависимости имеют практически линейный характер, что позволяет их использовать в качестве номограмм для определения содержания ТПУ и ПГБ на основе спектрального анализа смешевых пленок.

Таким образом, в ходе работы предложены методики количественного определения содержания ТПУ и ПГБ в смешевых пленках с помощью калибровочной кривой, построенной по данным ИК-спектроскопии и с учетом эффекта деформации пленки при измерении ее толщины при погрешности не более 10 % и определения взаимодействия между ТПУ и ПГБ по средством образования межмолекулярных водородных связей с помощью водород - дейтерий обмена. Метод описан в работе автора [344]; В смесях ТПУ - ПГБ обращение фаз происходит при содержании ПГБ в области 50-70% масс. Наличие максимума на зависимостях коэффициента стационарной паропроницаемости и модуля упругости при растяжении от

состава смесевых ТПУ - ПГБ пленок обусловлено упорядоченностью кристаллической фазы ПГБ относительно плоскости пленок. Обнаружено пластифицирующее действие дисперсной фазы ТПУ на ПГБ в расплаве при концентрациях ТПУ менее 30%.

### **Часть 3. Смесей на основе полигидроксибутирата и полиамида.**

Основные материалы данной главы описаны в следующих статьях автора диссертации с соавторами [345 - 349].

Одним из перспективных направлений создания лекарственных форм является конструирование имплантируемых и трансдермальных полимерных систем для контролируемой доставки инкапсулированных лекарственных веществ (ЛВ) [350 - 352]. Наиболее эффективными являются биоразлагаемые полимерные материалы на основе полилактоидов, полигликолидов и, в последнее время, бактериального поли-(3-гидроксибутирата) (ПГБ). [353, 354].

Одним из способов модификации технологических и эксплуатационных свойств ПГБ является создание смесей с традиционными синтетическими полимерами (ПЭ, ТПУ, ПВА и др.). [355 - 357]. При этом особое значение уделяется изучению диффузионных характеристик смесевых пленочных матриц на основе ПГБ. Создание смесей ПГБ с полимерами различной полярности (гидрофильности) и структуры приводит к регулированию сорбционной ёмкости и механизма диффузии воды и ЛВ. [358].

Сложность количественного описания транспорта ЛВ из композиционных полимерных матриц связана с необходимостью учета структуры полимерной матрицы. Проблеме транспорта ЛВ в терапевтических матрицах, полученных из смесевых композиций, посвящено крайне ограниченное количество публикаций.

Поэтому данная часть работы посвящена изучению структурной организации и сорбционно-диффузионных характеристик пленочных матриц

ПГБ-ПА. Эти материалы будут предназначены для создания новых терапевтических систем пролонгированной доставке ЛВ в живой организм. Механизм транспорта ЛВ может осложняться одновременным протеканием гидролитической деструкции полимерной матрицы. В работе исследованы пленочные матрицы ПГБ-ПА, полученные из раствора и расплава.

Исследование структуры пленок методом ДСК свидетельствуют о формировании четко выраженной кристаллической фазы полимеров в исследуемых смесях. На рисунке 26 представлены термограммы нагревания и охлаждения пленок ПА-ПГБ.

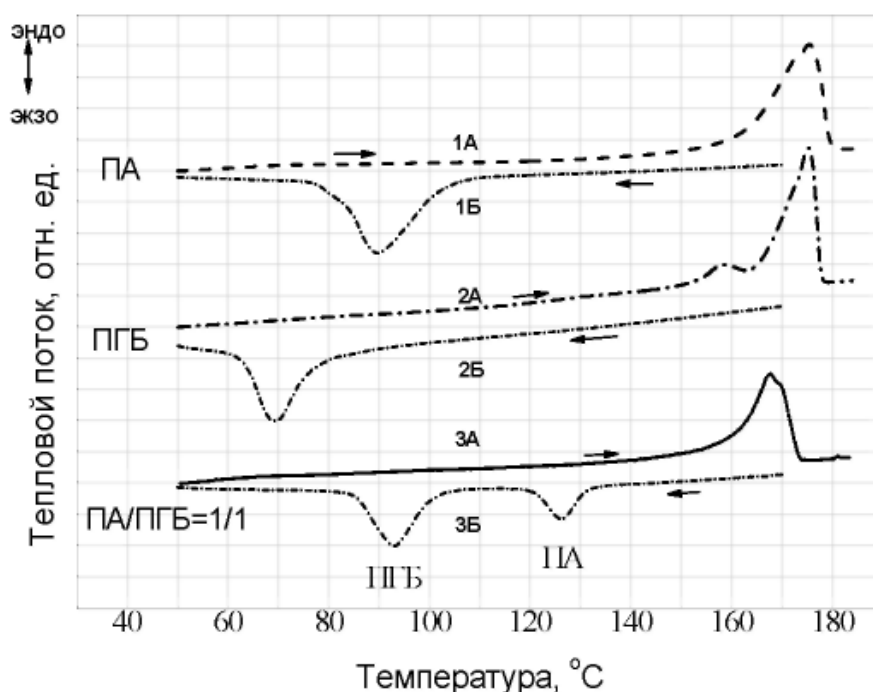


Рисунок 26 - Термограммы нагревания (плавление) (А) и охлаждения (кристаллизация) (Б), полученных для исходных пленок: 1-ПА, 2- ПГБ, 3- ПА:ПГБ-1: 1.

Фазовые переходы плавления полимеров находятся в достаточно узком диапазоне температур: 176°C (ПГБ) и 168°C (ПА). На термограмме образца ПГБ:ПА 5:95% наблюдается одиночный эндотермический пик, соответствующий фазе ПА.

В образцах ПГБ:ПА - 11:89% и 20:80% пики плавления имеют бимодальную форму, соответствующую фазовым переходам

индивидуальных полимеров. Температуры плавления пленок представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Температуры плавления пленок ПГБ - ПА различного состава

Массовое содержание ПА, %	Температура плавления ПГБ, °С	Температура плавления ПА, °С
100	-	168
95	-	162
89	168	160
80	169	163
67	170	-
50	171	-
0	176	-

Из данных таблицы 4 следует, что положения ( $T_m$ ) полимеров в смесях смещаются в область низких температур относительно исходных полимеров. Причем, при малых (до 10 масс.%) содержаниях полимеров в смесях энтальпии плавления не регистрируются. Снижение температур плавления ПА и ПГБ в смесях указывает на соответственное уменьшение энергий активации фазового перехода плавления полимеров [359]. Этот факт может свидетельствовать о наличие значительного уровня межмолекулярного взаимодействия между ПГБ и ПА, имеющих полярные группы. По классификации, предложенной в работе автора диссертации с соавторами [360], ПА является полярным (гидрофильным) полимером, в то время как ПГБ представляет собой умеренно гидрофобный полимер. При смешении и образовании пленок полярные группы ПГБ и ПА могут сближаться на расстояния, достаточные для возникновения Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий по механизму образования межмолекулярных водородных связей. При этом процессы образования водородных связей и кристаллизация полимеров проходят в смесях одновременно, как в растворе, так и в расплаве. В смесях формируется более мелкокристаллическая структура с уменьшенной долей кристаллитов. Об этом говорят данные табл. 4, где

показано уменьшение температуры плавления ПГБ с ростом концентрации ПА в смесях. Следует отметить, что снижение температур плавления позволит проводить переработку смесей ПГБ-ПА при более низких температурах, что приведет к увеличению времени термостабильности не термостойкого ПГБ.

На рисунке 27 представлены термограммы охлаждения ПГБ-ПА. Практически у всех смесей наблюдаются два четких экзотермических пика, принадлежащих исходным полимерам (низкотемпературный – ПГБ, высокотемпературный – ПА). Интервал между температурами плавления и кристаллизации в смесях у ПГБ значительно выше, чем у ПА. Причиной может выступать наличие межмолекулярного взаимодействия между полимерами. Это взаимодействие между полимерными фазами должно приводить к замедлению кинетики кристаллизации.

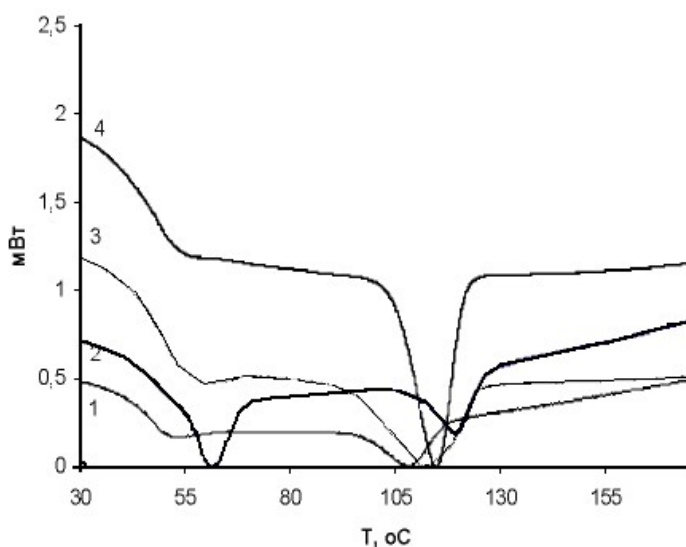


Рисунок 27 - Термограммы охлаждения (кристаллизации) расплавов смесей ПГБ и ПА различного состава (%): (1)-ПА:ПГБ - 67:33, (2)-ПА:ПГБ - 80:20, (3)-ПА:ПГБ - 89:11, (4)- ПА:ПГБ -95:5.

Из термограмм видно, что межмолекулярное взаимодействие приводит к значительному торможению кристаллизации ПГБ. Кристаллическая фаза не образуется вплоть до 60 °С. В противоположность этому, фаза ПА при охлаждении начинает интенсивно кристаллизоваться уже при 115–120 °С.

Наличие в расплаве ПА твердой кристаллической фазы ПГБ заметно стимулирует процесс кристаллизации. На это указывает уменьшение интервала между температурами плавления и кристаллизации ПА. Видно, что с ростом содержания ПГБ этот интервал сокращается, а на концентрационной зависимости температуры кристаллизации ПА возникает небольшой минимум в области инверсии фаз (50-70% ПГБ). Образование сетки водородных межмолекулярных связей (взаимодействие амидных и сложноэфирных групп) полимеров в смесях при охлаждении создает стерические затруднения для образования элементарных ячеек кристаллической фазы. При этом видно уменьшение температуры кристаллизации. Аналогичные межмолекулярные взаимодействия в смесях полимеров различной полярности с образованием водородных связей были экспериментально установлены автором диссертации в смесях СПУ-ПГБ [361] и ПВХ-ПГБ [362].

В смесях ПГБ-ПА, полученных по растворной (полив на подложку) и расплавной (прессование) технологиям, температуры плавления практически одинаковы, что свидетельствует о схожей морфологии. Как следует из таблицы 5, степень кристалличности фазы ПГБ в смесях снижается с ростом содержания фазы ПА. Степени кристалличности, рассчитанные по площадям эндотермических пиков плавления, представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Степень кристалличности ПГБ в смесях с ПА различного состава.

Содержание ПГБ, %	Удельная* теплота плавления Дж/г	Степень кристалличности ПГБ, %
100	92	78
50	78	66
33	56	48
20	39	33
0	19	16



\* - Относительная ошибка измерения: 6% (для исходных полимеров) и 9% (для смесей).

С целью изучения внутренней структуры ПГБ - ПА пленок, были получены микрофотографии поверхностей сколов пленок с использованием метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Ранее было установлено, что технология получения пленок ПГБ существенно влияет на формирование надмолекулярной структуры. В смесях способ предварительного смешения (в растворе или расплаве) также должен влиять на надмолекулярную структуру ПА и ПГБ.

На микрофотографиях (рисунки 28а и 28б) образцов ПГБ, полученных смешением в растворе с последующим испарением растворителя и расплаве с последующим прессованием, продемонстрированы явные различия.

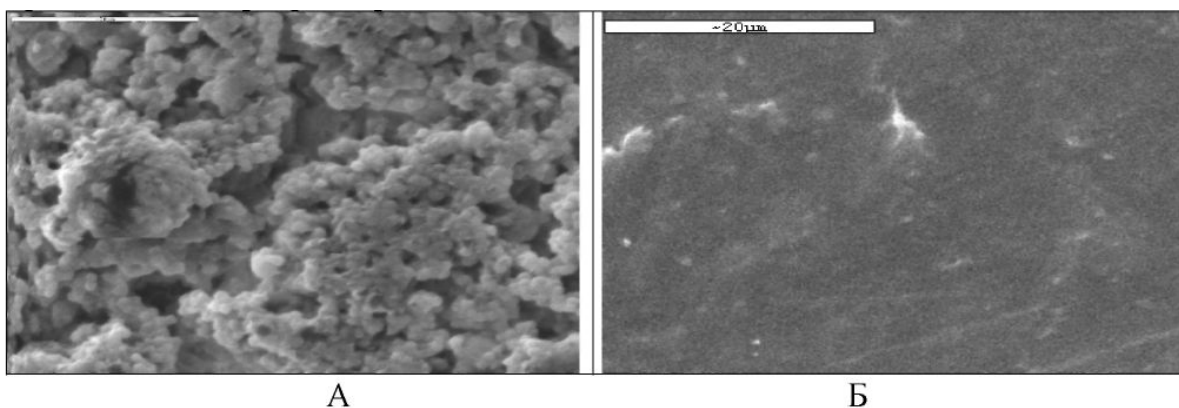


Рисунок 28 - Микрофотографии пленок ПГБ, полученных по 2х-стадийной схеме формования - диоксан-хлороформ, испарением растворителя (хлороформа) (А) и прессованием расплава (Б). Увеличение 2000<sup>x</sup>

Прессованные пленки ПГБ, ПА и их смеси имеют достаточно однородную текстуру (см. рисунок 29б).

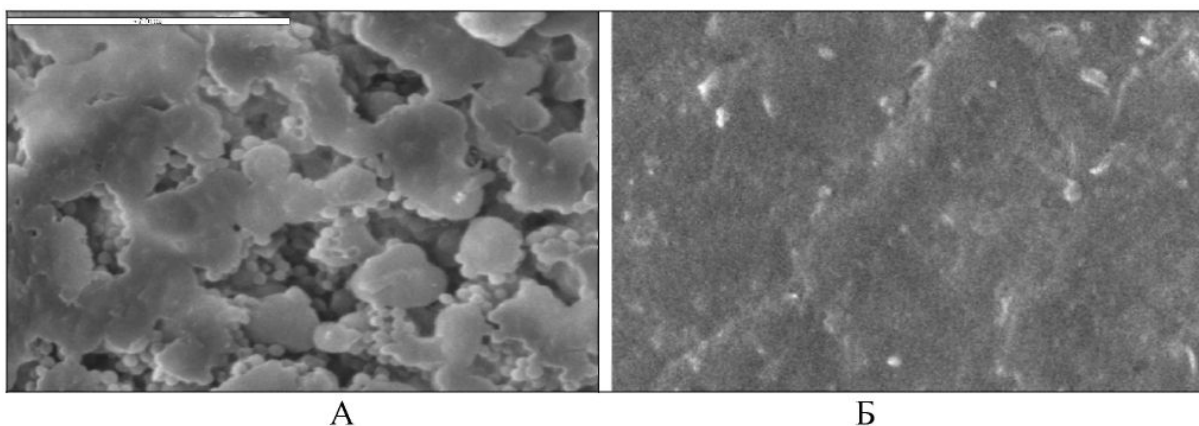


Рисунок 29 - Микрофотографии смесевых пленок ПГБ-ПА с соотношением компонентов 50:50%, полученных испарением растворителя (А) и прессованием расплава (Б). Увеличение  $1000\times$

Пленки, полученные растворным способом (последовательным растворением полимеров и смесей в диоксане и хлороформе с последующим испарением растворителей (ПГБ) или этиловый спирт в случае ПА), образует гетерогенная структура. Практически все пленки характеризуются развитой микропористостью. Микропоры имеют практически сферическую форму. Длительное испарение растворителя в течение 72 – 96 часов приводит к образованию в объеме образца микропор закрытого типа со сферической формой и шероховатой поверхности пленки как в случае ПГБ (рисунок 28а), так и в смесях (рисунок 29а). Шероховатость на поверхности образуется благодаря процессам агломерации сферических полимерных частиц (глобул) размером 0,5 – 1 мкм. Так как известно, что ПГБ синтезируется в клетке бактерии - продуцента и накапливается в виде микроглобул или микрогранул. В процессе десорбции растворителя полимер в пленке формирует исходную глобулярную структуру благодаря высокой сегментальной подвижности. На микрофотографиях видно, что полимерные пленки содержат поры размером около 5 мкм.

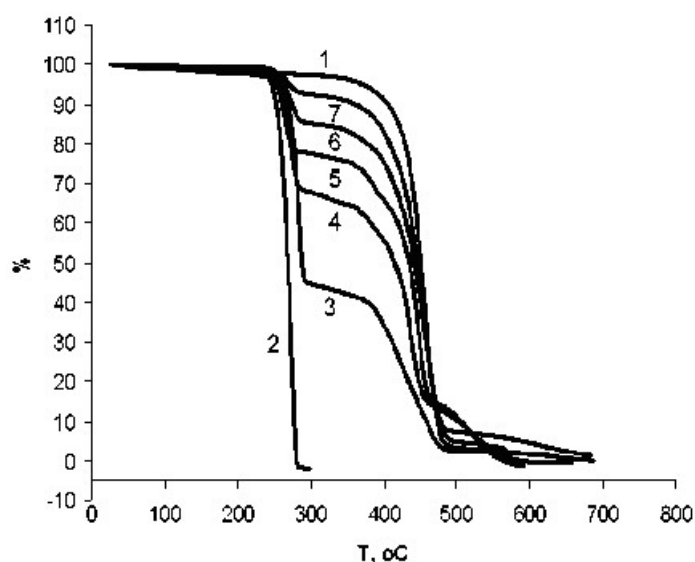


Рисунок 30 - ТГА термограммы исходных полимеров и смесевых композиций ПА:ПГБ с различным содержанием ПА (%): (1) - 89, (2) - 100, (3) - 0, (4) - 50, (5) - 67, (6) - 80, (7) - 95

Разработка полимерных композиционных материалов не возможно без знания не только эксплуатационных параметров, но и технологических свойств. И поэтому для грамотного формования изделий из этих материалов необходимо знать не только динамику фазовых переходов (энтальпии и температуры плавления, кристаллизации, стеклования) в смесях, но и термостабильность (температура начала деструкции), что очень важно для переработки этих материалов. Для определения этой температуры был использован метод термогравиметрического анализа (ТГА).

На рисунок 30 представлены термограммы ТГА исходных полимеров и их смесей. Для того, чтобы снизить доступ кислорода в расплав (моделирование смесительного оборудования закрытого типа) эксперимент был проведен в атмосфере, обогащенной азотом. На полученных термограммах видно наличие двух характерных участка, где потеря веса происходит ступенчато (с различной скоростью). Процесс термической деструкции материалов характеризуется высокой скоростью на начальном участке и замедлением на конечном. Анализируя термограммы смесей и

исходных полимеров, можно увидеть, что при термодеструкции на начальном участке потеря веса смесей обеспечивается деградацией фазы ПГБ, а на завершающем – ПА.

Все термограммы по шкале температур имеют характерную точку перегиба, в окрестности которой заканчивается процесс деструкция ПГБ и начинается термическая деструкция фазы ПА. Положение этой точки на термограммах соответствует массовому содержанию фазы ПГБ в образцах. На основании полученных термограмм можно определить средний интервал температур переработки ПГБ (разность между температурой начала деструкции и средней температурой плавления) составляет около 14 °С (190 – 176 °С), в то время как для ПА этот интервал много шире и составляет 162 °С (168 – 330 °С). Отсюда следует вывод, что температура переработки смесей должна быть ограничена интервалом термостабильности биополимера – ПГБ. С увеличением концентрации ПА в смесях, смещение точки перегиба на термограммах переходит в область высоких температур. Причиной может служить межмолекулярное взаимодействие ПГБ и ПА, которое придает стабилизирующий эффект фазе ПГБ. Образование межмолекулярных водородных связей между ПА и ПГБ приводит к увеличению жесткости кинетического сегмента последнего (уменьшается гибкость цепи). Благодаря этому возрастает энергия активации фазового перехода плавления [363]. В результате термического воздействия на полимеры в смесях часть энергии расходуется на разрушение сетки водородных связей между полярными группами ПГБ и ПА и точка перегиба на термограммах смещается в область высоких температур.

Межмолекулярное взаимодействие умеренно гидрофобного ПГБ и гидрофильного ПА в значительной степени должно оказать влияние на диффузионный транспорт воды через смесевые пленочные мембраны. Поэтому далее в работе были изучены диффузионные свойства пленок ПГБ-ПА смесей относительно воды, которые являются структурно-чувствительными параметрами.

Поскольку полимерные матрицы ПГБ-ПА предназначены для создания транс-дермальных матриц контролируемой доставки лекарственных веществ, раневых покрытий и повязок, то изучение сорбции и диффузии воды представляет практическую ценность, так как вода является основным компонентом всех физиологических сред.

Хорошо известно, что вода, проникая в полимерную матрицу, может влиять как на физико-химические и механические свойства полимерной матрицы, в том числе на растворимость и транспорт низкомолекулярного компонента (электролита, лекарственного вещества) через эту матрицу [364]. Поэтому на первом этапе была измерена равновесная сорбция воды в пленках ПГБ-ПА, которые можно отнести к умеренно гидрофильным материалам, т.е. системам, занимающим промежуточное положение между гидрофильными и гидрофобными полимерами [365]. При этом на диффузионные свойства будет оказывать степень гетерогенности пленок, полученных двумя технологическими методами, как показано выше.

На рисунке 31 приведены зависимости равновесного водопоглощения для смесевых пленок различного состава, которые были приготовлены методом прессования и поливом из раствора.

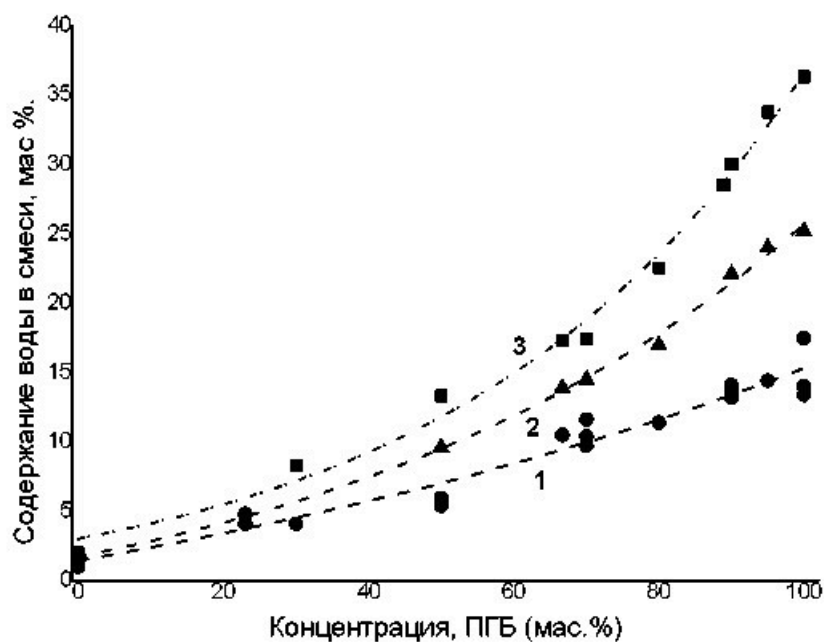


Рисунок 31 - Изотермы сорбции воды смесями ПГБ-ПА при различном соотношении компонентов. (25 °С,  $p/p_0=1$ ). (1) – пленка получена методом прессования при 170 °С; (2) пленка получена из раствора испарением растворителя, (3) – пленка получена из раствора и содержит 7,5% антисептика. Толщина пленок составляла  $105 \pm 5$  мкм

Как видно на рисунке, для всех образцов концентрация равновесно адсорбированной воды уменьшается с увеличением содержания ПГБ в смесях. Следует отметить, что сорбционная емкость пленок, приготовленных методом испарения растворителя, превосходит этот же параметр прессованных пленок. Возрастание сорбции обуславливается наличием микропор, о чем было сказано выше.

При отсутствии пористости сорбция и растворение воды определяется степенью их гидрофильности полимера. Пренебречь пористостью можно только в случае прессованных пленок ПГБ-ПА. В смесях оба полимера образуют умеренно гидрофильный материал, однако равновесная сорбция воды каждой из фаз отличается приблизительно на порядок: для ПГБ эта величина составляет  $\sim 1.0\%$ , а для полиамида  $\sim 10\%$ .

Увеличение концентрации полиамида в смеси приводит к аддитивному росту равновесной концентрации сорбированной воды, т.к. в соответствии с теорией групповых вкладов на каждую ( $-\text{NHCO}-$ ) группу полимера вблизи давления насыщенных паров приходится 1 – 1.5 молекул воды (при 90% относительной влажности), образующих ближнюю координационную сферу вблизи этой группы. Вклад в сорбцию сложноэфирной функциональной группы ПГБ из-за высокой кристалличности последнего существенно ниже и при большом содержании полиамида им можно пренебречь.

На зависимости для смесевых пленок, полученных последовательным испарением растворителей, (кривые 2 и 3), наблюдается отклонение от линейности: влагопоглощение увеличивается с ростом концентрации

амидных групп в соответствии с экспоненциальной зависимостью (уравнение 11):

$$C_w = A_0 \exp(-KC_{PHB}) + C_w^0 \quad (11)$$

где  $A_0 = 26 \pm 2$  и  $K = 2.1 \pm 0.6 \cdot 10^{-2}$  и  $1.46 \pm 0.5 \cdot 10^{-2}$  - эмпирические константы сорбции для кривых 2 и 3, соответственно и  $C_w^0 = 2.1 \pm 0.2$  (кривая 2) или  $1.6 \pm 0.2$  (кривая 3) - константы, характеризующие предельную сорбцию воды в смеси ПГБ-ПА в массовых процентах.

Одновременно для пористых пленок, полученных из раствора, наблюдается заметное возрастание сорбционной емкости. Очевидно, что избыточное количество воды (кривая 2), размещается в микропорах смесевых образцов и не является термодинамически растворенной в полимере водой.

Кривая 3 характеризует влияние введенного в пленку антисептика на сорбцию воды. Сравнивая кривые равновесной сорбции 2 и 3, можно заключить, что сорбция воды в пленке ПГБ не зависит от наличия антисептика. С добавлением фурацилина сорбционная емкость пленочных образцов меняется с ростом концентрации лекарственного вещества. Рост количества адсорбированной воды в пленках, по-видимому, связан с разрыхлением надмолекулярной структуры полимеров в смесях в результате их межмолекулярного взаимодействия и дополнительной гидрофилизацией за счет увеличения концентрации полярного лекарственного вещества. Амидные ( $-\text{CONH}_2$ ) и нитро группы ( $-\text{NO}_2$ ), принадлежащих фурацилину, приводят к сорбции дополнительного количества воды.

Таким образом, суммарное равновесное количество воды, адсорбированной в системе «полимерная смесь – фурацилин – вода», имеет три слагаемых:  $C_w$  (суммарная вода) =  $C_{w1}$  (термодинамически растворенная в полимерной системе вода) +  $C_{w2}$  (вода, распределенная в порах) +  $C_{w3}$  (вода, адсорбированная на функциональных группах фурацилина).

Результаты расчета трех изотерм (рисунок 31) представлены в таблице 6 как три слагаемых общей сорбции воды.

Данные, приведенные в таблице 6, показывают, что с ростом содержания ПА: 1) доля термодинамически адсорбированной воды ( $C_{w1}$ ) увеличивается; 2) доля воды, размещенной в микропорах ( $C_{w2}$ ), растет, т.к. пористость в системе зависит от содержания ПГБ; 3) доля воды, адсорбированной за счет связывания с лекарственным веществом ( $C_{w3}$ ) – постоянна, поскольку концентрация фурацилина в данном случае не менялась.

Таблица 6 - Различные составляющие величины суммарной сорбции воды в смесях ПГБ-ПА (концентрация фурацилина 7,5%) в зависимости от концентрации ПГБ ( $C_{ПГБ}$ , %)

$C_{ПГБ}$ , %	$C_{w1}$ , г/100г	$C_{w1}$ , %	$C_{w2}$ г/100г	$C_{w2}$ %	$C_{w3}$ , г/100г	$C_{w3}$ , %
30	4,1	49	1,3	15	3	36
50	5,9	46	3,7	29	3,2	25
66	10	60	3,5	21	3,3	19
70	12	60	4,9	24	3,1	16

где,  $C_{w1}$  - термодинамически растворенная в полимерной системе вода;  $C_{w2}$  - вода, распределенная в порах;  $C_{w3}$  - вода, адсорбированная на функциональных группах фурацилина/

Коэффициентом диффузии можно оценить степень подвижности воды в полимерном материале. В работе было измерено количество адсорбированной воды для смесевых пленок различного состава, изготовленных прессованием. В пленках ПГБ-ПА, полученных из раствора, возрастание пористости при относительно высоком содержании ПГБ приводит к фазовому переносу воды через дефектные зоны (капилляры), подобно тому, как это наблюдалось для системы ПГБ-ПЭ [366, 367].

Как видно из данных таблицы 6, диффузионная и сорбционная характеристики смесевых пленок не имеют экстремумов. Интервал коэффициентов диффузии в смесях расположен между значениями этих параметров для индивидуальных полимеров от  $D_w = 1 \cdot 10^{-9}$  см<sup>2</sup>/с (для ПГБ) и  $1.5 \cdot 10^{-8}$  см<sup>2</sup>/с (для ПА).



На рисунке 32 представлена зависимость среднего эффективного коэффициента диффузии воды в пленках ПГБ-ПА от концентрации ПА. Зависимость имеет экспоненциальный вид.

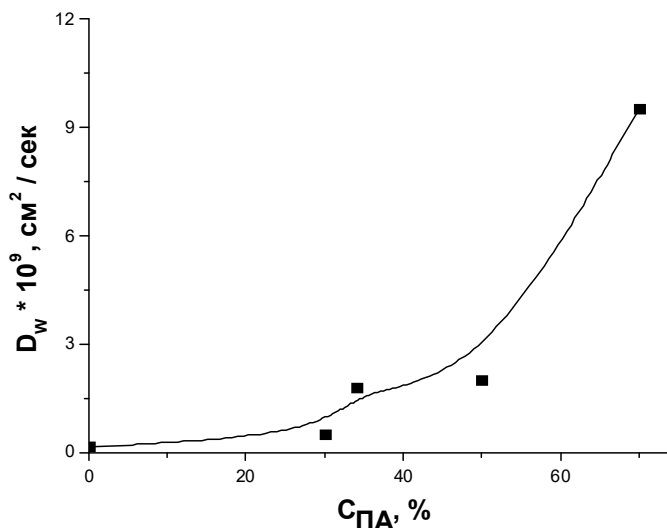


Рисунок 32 - Зависимость среднего эффективного коэффициента диффузии воды в пленках ПГБ-ПА от концентрации ПА.

Как было установлено для системы ПГБ-ПВС [368], в области малых концентраций ПА в смесевых пленках ПГБ-ПА (0 – 50% ПА) преобладает диффузионный транспорт воды, тогда как при концентрациях ПА свыше 50%, диффузионные коэффициенты резко возрастают. Зависимость коэффициента диффузии воды ( $D_w$ ) от содержания адсорбированной воды в пленках (рисунок 33) также имеет экспоненциальный вид.

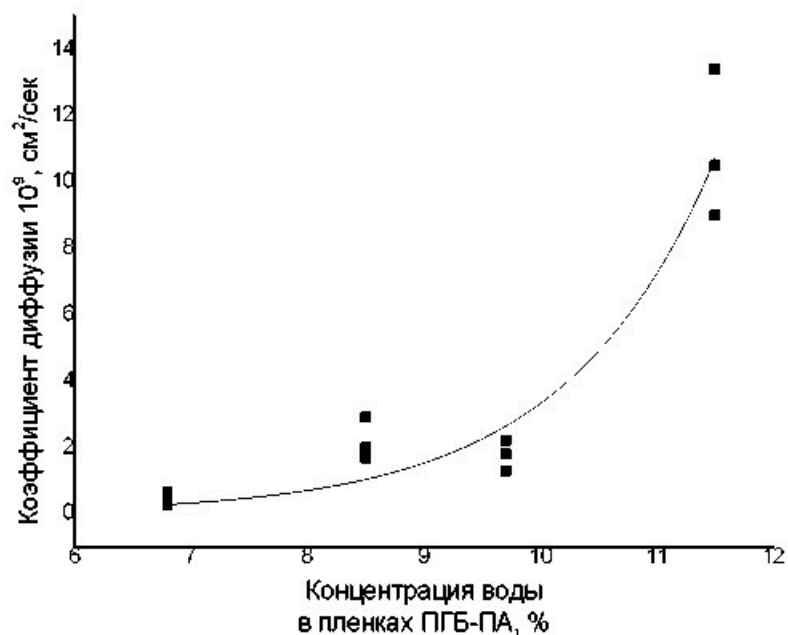


Рисунок 33 - Зависимость эффективного коэффициента диффузии воды в смесях ПГБ-ПА различного состава от величины равновесного водопоглощения (концентрации адсорбированной воды). Статистическая ошибка коэффициентов диффузии  $\leq 21\%$

Полученные в работе результаты позволяют сделать вывод о том, что в результате межмолекулярного воздействия в смесях ПГБ-ПА с ростом концентрации ПА происходит переход из текстурированного состояния полимерной системы в изотропное, что наблюдалось ранее для систем ПГБ-ПВС [362]. В области равных соотношений компонентов формируется структура взаимопроникающих полимерных сеток, при которой реализуется наивысший контакт полимерных фаз с образованием межмолекулярных водородных связей. При дальнейшем росте концентрации гидрофильного ПА в смесях мы наблюдаем аддитивный рост количества адсорбированной воды (рисунок 33) и соответствующе ему увеличение коэффициента диффузии.

Впервые дан количественный анализ диффузии и сорбции воды в смесевых композициях ПГБ-ПА различного состава. Зависимость диффузионной подвижности воды экспоненциально возрастает с увеличением концентрации полиамида. Характер изотермы сорбции воды

определяется: ростом амидных групп в смесях, микропористостью и наличием полярных низкомолекулярных веществ (ЛВ). Установлено, что межмолекулярные взаимодействия в смесях полимеров умеренной гидрофильности приводят к увеличению сорбционной емкости и коэффициента диффузии воды для смесевых пленок, полученных методом прямого горячего прессования.

Разработанные материалы рекомендуются для создания новых терапевтических систем программируемого высвобождения лекарственных веществ.

#### **Часть 4. Смеси на основе полигидроксibuтирата и сополимера винилового спирта с винулацетатом.**

Основные материалы данной главы описаны в следующих статьях автора с соавторами [362, 369 - 373].

Для создания биodeградируемых и биосовместимых с организмом терапевтических трансдермальных матричных систем применяют природные и синтетические биополимеры. Одним из наиболее часто используемых в медицине биополимером является поли-3-гидроксibuтират. Выбор этого полимера обусловлен его высокой биосовместимостью с животными тканями и кровью, а также способностью к переработке в изделия как в растворе так и в расплаве. Однако высококристаллический ПГБ является умеренно гидрофобным полимером, хотя и имеет в основной полимерной цепи полярные карбонильные и концевые гидроксильные группы. Поэтому матрицы контролируемого высвобождения на его основе имеют ограниченную сорбционную емкость и сравнительно небольшие коэффициенты диффузии воды и лекарственных веществ. Увеличить диффузионные характеристики ПГБ можно путем его гидрофиллизации. Одним из способов увеличения гидрофильности является создание смесей полимеров различной полярности. В нашем случае мы выбрали сополимер винилового спирта с винулацетатом (ПВС-ВА), который допущен к

медицинскому использованию и также может перерабатываться в растворе и расплаве. Учитывая сочетание физико-химических свойств гидрофильного ПВС-ВА и умеренно гидрофобного ПГБ, мы надеемся на возможность создания нового типа полимерных материалов медицинского назначения с широким диапазоном диффузионных характеристик [374 - 379].

Одним из распространенных методов регулирования скорости высвобождения лекарственных веществ является изменение баланса гидрофильных взаимодействий в полимерной матрице на молекулярном уровне. Таким образом, регулирование структурной организации на молекулярном и надмолекулярном уровнях позволит контролировать скорость доставки лекарственных веществ в организм и, следовательно, улучшить терапевтическую эффективность новых лекарственных форм на основе смесей полимеров различной гидрофильности.

Результаты калориметрических исследований смесевых пленок на основе ПВС-ВА и ПГБ в зависимости от соотношения компонентов приведены в таблице 7 и на рисунке 34.

Таблица 7 - Характеристики композиционных пленок на основе ПВС-ВА и ПГБ

ПВС-ВА : ПГБ, %	Температура плавления, °С	$P_w \times 10^8$ , г см/см <sup>2</sup> ч мм рт. ст.*	$C_{wx} 10^3$ , г/см <sup>3</sup> мм рт. ст.**
100:0	129/170	280.0	37.0
90:10	123/186	75.0	9.0
80:20	130/170	105.0	3.0
70:30	132/175	115.0	1.0
50:50	132/178	125.0	1.4
0:100	176	0.33	0.1

Примечание. Наличие двух температур плавления пленок соответствует двум пикам на термограммах нагревания. \*- Коэффициент паропроницаемости воды. \*\*- Коэффициент растворимости воды.

Из представленных данных видно, что средняя температура стеклования смесей  $T_c$  лежит между 24 и 54°C соответственно для исходных ПГБ и сополимера ПВС-ВА, что указывает на частичную сегментальную

растворимость данных полимеров в аморфных областях. Смещение  $T_c$  композитов относительно показателей исходных полимеров - явный признак совместимости компонентов. Однако наличие кристаллической фазы в обоих компонентах при различном соотношении свидетельствует об ограниченном межмолекулярном взаимодействии полимеров. Природа дублета на термограмме плавления образцов ПВС-ВА пока не имеет четкого объяснения. Можно лишь предложить, опираясь на литературные источники, [380 - 382] следующие трактовки этого эффекта. Наличие широкого набора кристаллитов по размерам и их метастабильность. Авторы публикации [381] утверждают, что для ДСК-термограмм кристаллических полимеров типично наличие нескольких пиков плавления, величина и положение на температурной оси которых зависит от влияния температурно-временных условий формования в экструдере. Наличие дублета на термограммах нагревания пленок ПВС-ВА можно также объяснить влиянием ориентации при экструзионном формовании, которое приводит к возникновению морфологических структур различных типов с разной температурой фазового перехода.

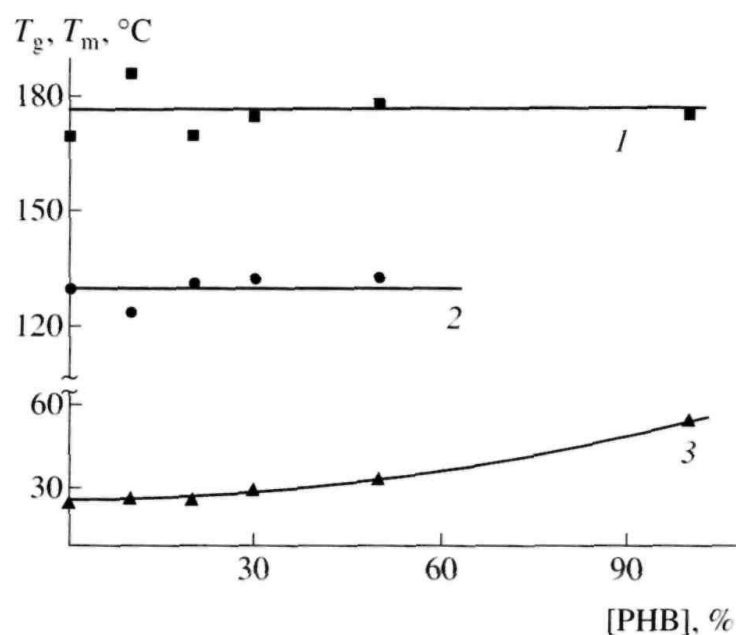


Рисунок 34 - Зависимости температур плавления ( $T_m$ ) пленок сополимер ПВС-ВА - ПГБ (1 -высокотемпературный пик, 2 - низкотемпературный) и температуры стеклования ( $T_g$ ) (3) пленок от концентрации ПГБ

Авторы работы [382] утверждают, что могут существовать кристаллические формы с одинаковыми кристаллографическими параметрами элементарной ячейки, но обладающие различной энергией.

В работе установлено, что положения высокотемпературного и низкотемпературного пиков на термограммах ДСК, соответствующие температурам плавления компонентов смеси, практически не зависят от состава смеси и остаются постоянными в исследуемом интервале концентраций (рисунок 34). Вместе с тем область перехода, характеризующая температуру стеклования системы ПВС-ВА - ПГБ, занимает различные положения на температурной оси в зависимости от концентрации ПГБ. Наиболее наглядно эти данные представлены на рис. 34, где ( $T_c$ ) смеси возрастает с повышением содержания ПГБ.

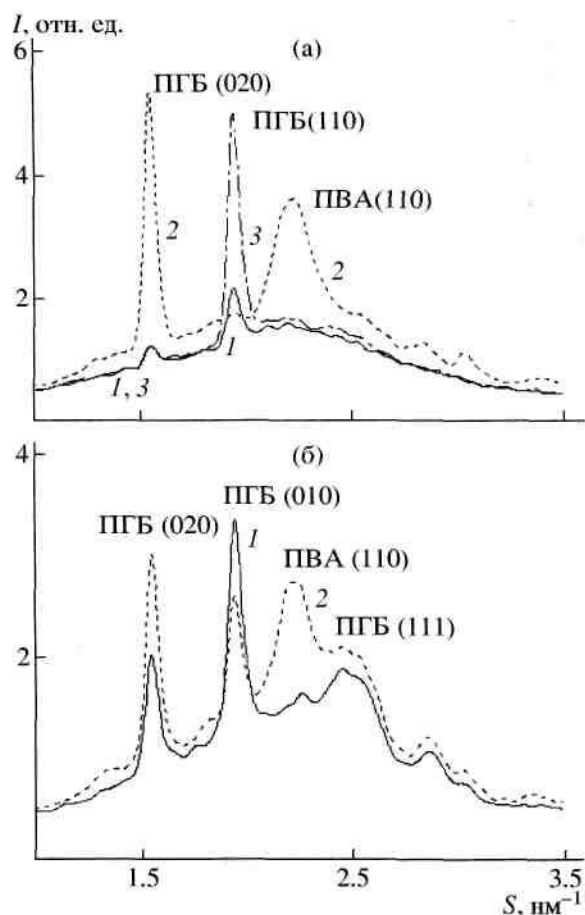


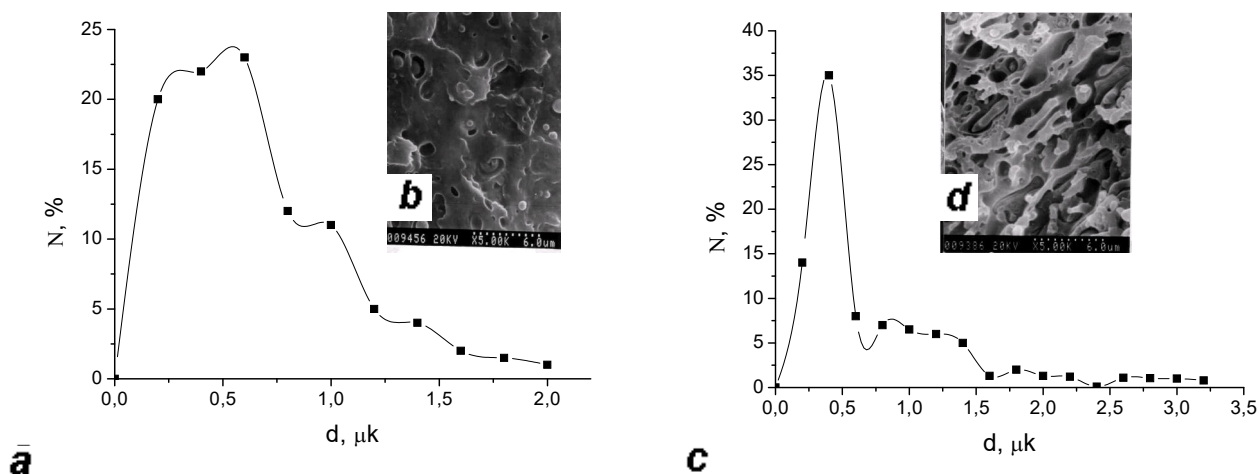
Рисунок 35 - Дифрактограммы пленки ПВС-ВА - ПГБ состава 80:20 (а) и 70:30 масс. % (б), полученные при направлении регистрации дифракционной картины: 1 - вдоль оси аксиальной текстуры, 2,3 - под углом 90° (2) и 20° (3) к оси текстуры.  $S = 2\sin\Theta/\lambda$ , где  $\Theta$  - угол рентгеновского рассеяния,  $\lambda$ - длина волны

Для выявления морфологии кристаллических областей смесевых пленок параллельно с ДСК проводили рентгеноструктурный анализ. Было установлено, что во всей области исследованных составов квазикристаллическая фаза ПВС-ВА имеет явно выраженную ориентацию осей макромолекул параллельно оси текстуры, совпадающей с направлением экструзии, - рефлекс (110) расположен на экваторе (рисунок 35а). В кристаллической решетке сополимера ВС-ВА нормаль к плоскости (110) перпендикулярна оси  $c$ , вдоль которой лежат оси макромолекул. Кристаллическая фаза ПГБ в образцах, содержащих 10 и 20% ПГБ,

практически полностью ориентирована. Рефлекс (020) расположен на экваторе. Нормалью к плоскости (020) является ось  $b$ , а ось  $a$  совпадает с направлением экструзии пленок. Ось  $c$  элементарной ячейки ПГБ, с которой совпадают направления макромолекул, перпендикулярна направлению экструзии. Дифрактограммы пленок, содержащих 30% ПГБ и более показывают наличие значительного количества изотропной кристаллической фазы последнего (рисунок 35б).

Были измерены параметры элементарных ячеек полимеров в смесях. Кристаллическая фаза ПГБ имеет орторомбическую элементарную ячейку:  $a = 0.576$ ,  $b = 1.32$  и  $c = 0.596$  нм [10]. Кристаллическая фаза сополимера ВС-ВА в квазикристаллической модификации сформирована из областей с плотной упаковкой параллельных цепей ( $\gamma$ -форма), с элементарной ячейкой:  $a = 0.78$ ,  $b = 0.253$  и  $c = 0.549$  нм [383]. На рентгенограммах этим областям соответствует рефлекс при  $S = 2.22$  нм<sup>-1</sup>. Данные РСА позволяют сделать вывод о том, что параметры кристаллической решетки компонентов смесевых пленок неизменны, а меняется лишь количество изотропной составляющей кристаллической фазы ПГБ в области фазового перехода.

На рисунке 36 (b, d, f, h, i) представлены микрофотографии сколов пленок ПВС-ВА - ПГБ, полученные методом СЭМ. На основании математических расчетов были определены средние размеры дисперсной полимерной фазы.





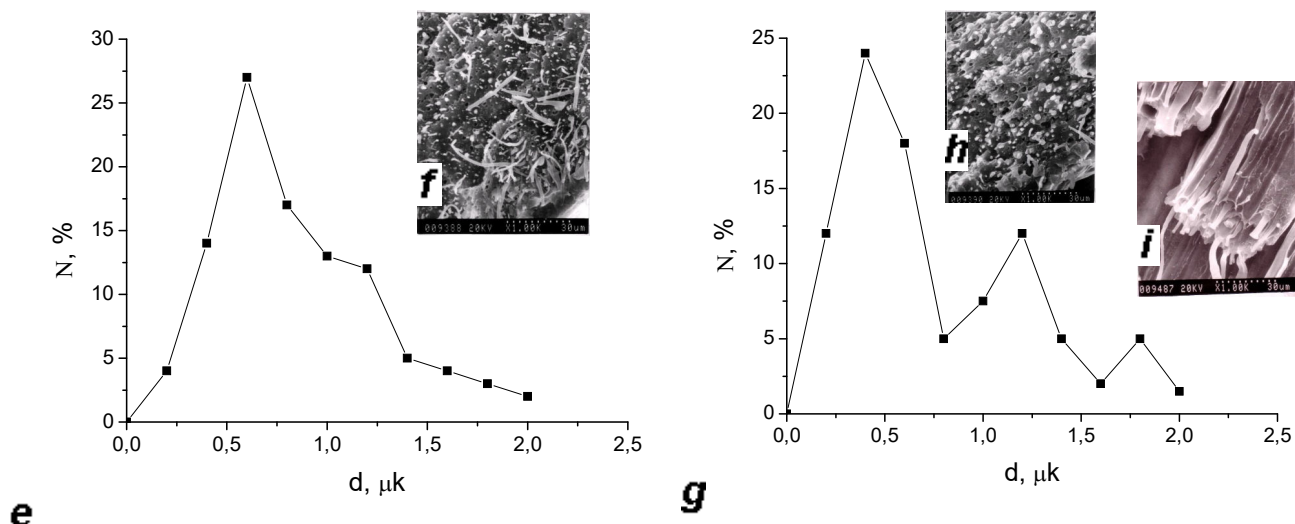


Рисунок 36 - Распределение по диаметрам частиц фазы ПГБ в смешевых пленках ПВХ-ВА - ПГБ в зависимости от содержания ПГБ: 10% - (а); 20%- (с); 30%- (е); 50%- (g). Морфология смешевых пленок при содержании ПГБ: 10% - (b); 20%- (d); 30%- (е); 50%- (h), (i). Поперечные сколы – (b), (d), (е), (h), продольный скол – (i)

На рисунке 36 (а, с, е, g) представлены диаметры фазы ПГБ в зависимости от концентрации в смешевых пленках ПВХ-ВА - ПГБ и морфология пленок (вставки). Смешевые пленки представляют собой гетерогенные полимерные материалы с ярко выраженной границей раздела фаз. Средний диаметр фазы ПГБ составляет 0,2-0,7 мкм при концентрации 10-20%, рисунок 35 (а, с). С увеличением концентрации ПГБ до 30% средний диаметр фазы ПГБ увеличивается до 0,5-1,2 мкм, рисунок 35 (е). При увеличении концентрации ПГБ до 50% (рисунок 35 (g)) имеется бимодальное распределение среднего диаметра фазы ПГБ: 0,2-0,8 мкм и 1,0-1,5 мкм. Увеличение среднего диаметра фазы ПГБ в смесях происходит при концентрации свыше 20%. Это связано с образованием в смесях двух непрерывных фаз ПГБ и ПВХ-ВА. При этом происходит изменение физико-

механических (рисунок 38, 39) и диффузионных (рисунок 40) свойств пленок ПВС-ВА - ПГБ.

Фаза ПГБ в смесевых пленках представляет собой волокна. Волокна ориентированы вдоль направления экструзии. Это видно на рисунке 36 (d, f, h, i). Образование дисперсной фазой ультратонких волокон в смесях полимеров при течении расплава встречается достаточно часто [384, 385].

Результаты измерения механических свойств композитов ПВС-ВА - ПГБ в условиях одноосного растяжения полностью подтверждают сделанное выше заключение о том, что в области составов с содержанием ПГБ 20-30 мае. % происходит инверсия фаз.

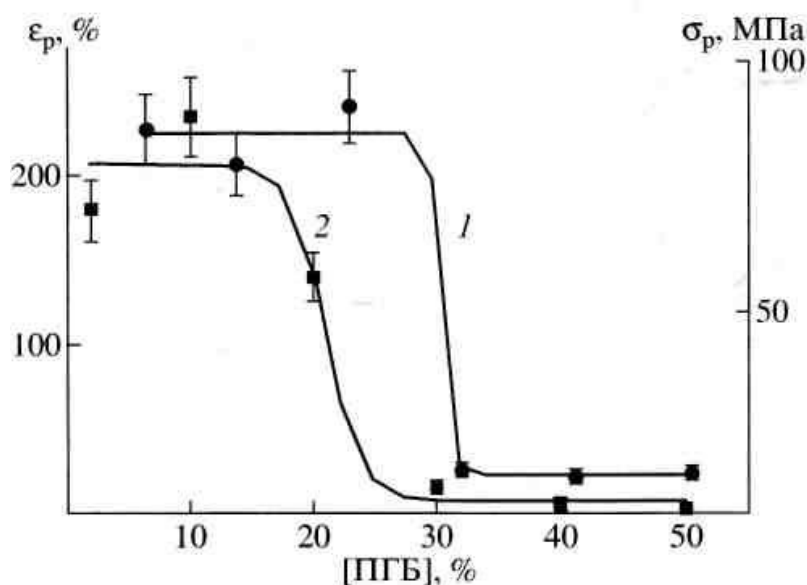


Рисунок 37 - Зависимость разрушающего напряжения при растяжении  $\sigma_p$  (1) и относительного удлинения при разрыве  $\epsilon_p$  (2) пленок ПГБ - ПВС-ВА от содержания ПГБ

На это указывают резкий перегиб на кривой зависимости разрушающего напряжения при растяжении  $\sigma_p$ , (рисунок 37, кривая 1) и относительного удлинения при разрыве  $\epsilon_p$  (рисунок 37, кривая 2) от состава смесей, а также наличие минимума на кривой зависимости модуля упругости при растяжении  $E_p$  (рисунок 38) от состава смесевых пленок.

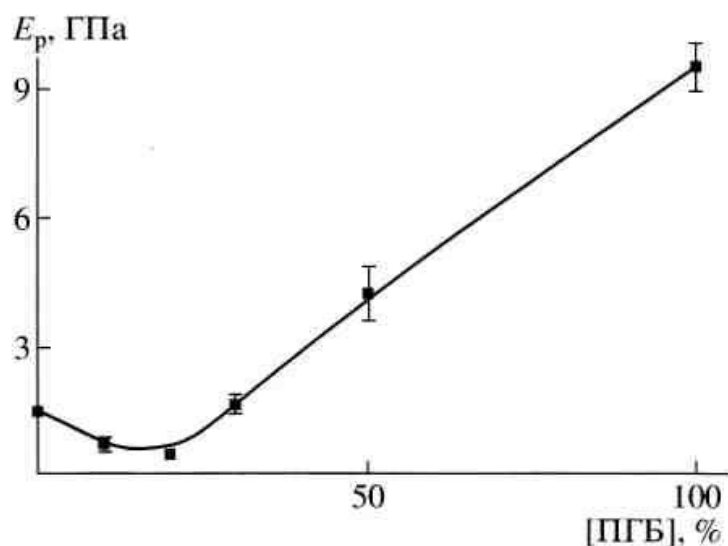


Рисунок 38 - Зависимость модуля упругости при растяжении  $E_p$  пленок ПГБ - ПВС-ВА от содержания ПГБ

Из данных, представленных на рисунок 27 и 38, можно заключить, что при содержании ПГБ до 20% свойства смесевых пленок определяются матрицей ПВС-ВА, а при концентрации ПГБ 30% и выше - матрицей ПГБ. Практически неизменные значения  $\sigma_p$  и  $\varepsilon_p$  смесевых пленок до и после области инверсии фаз можно объяснить следующим: частицы дисперсной фазы не являются значительными концентраторами напряжений в матрице, что возможно, если дисперсная фаза хорошо распределена в матрице и ее частицы имеют сравнительно небольшие размеры. Это реализуется, как правило, в случае полной или частичной совместимости смешиваемых полимеров [386].

Рассмотрим теперь процесс переноса паров воды через смесевые пленки ПВС-ВА - ПГБ. На рисунке 39 представлены кинетические кривые паропроницаемости в зависимости от содержания ПГБ. Для данных кривых можно выделить три характерных области. Начальная область представляет собой нестационарный механизм переноса (рис. 39б). Диффузионный поток в данной области зависит от времени, поскольку здесь диффузия сопряжена с физико-химическим процессом

связывания молекул воды на функциональных группах ПВС-ВА и ПГБ, имеющих заметное сродство к воде (карбонильные группы [387]; ацетатные и гидроксильные группы ПВС-ВА [388, 389]).

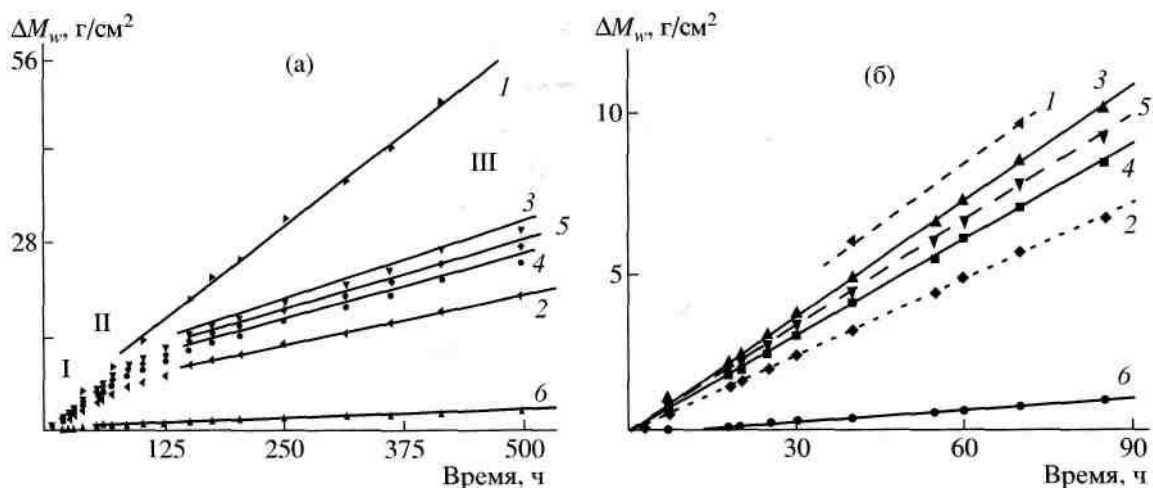


Рисунок 39 - Кинетические кривые проницаемости паров воды через единицу площади пленок ПВС-ВА - ПГБ состава: 100:0 (1), 90:10 (2), 70:30 (3), 80:20 (4), 50:50 (5) и 0:100 (6). Римские цифры отражают три характерных участка, описанных в тексте, а - общий ход; б – начальный участок

Последующий средний участок кинетических кривых проницаемости отражает квазистационарный перенос, где под действием диффундирующей воды возрастает сегментальная подвижность ПВС-ВА и, вероятно, происходит дополнительная кристаллизация гидрофильного компонента. Подобные явления описаны и проанализированы в монографиях [303, 390]. Увеличение степени кристалличности в смесевых пленках должно привести к замедлению эффективного потока диффундирующего компонента, что и наблюдается на последнем участке кинетических кривых (рисунок 39а). В результате увеличения полимерной кристаллической фазы, непроницаемой для молекул воды, создается дополнительное диффузионное сопротивление.

Зависимость коэффициентов диффузии от состава полимерной смеси (рисунок 40) имеет характерный перегиб в области содержания ПГБ 30%, соответствующий фазовой инверсии полимерной матрицы. В этой области

происходит резкое падение разрушающего напряжения при растяжении и относительного удлинения при разрыве (рисунок 37). В строгом смысле традиционное истолкование диффузионных уравнений в указанной области мало обосновано и требует более детального анализа, в том числе учета конвективного механизма переноса [391]. Корреляция транспортных и механических характеристик пленок свидетельствует о важной роли структурно-морфологических элементов смесевых композиций ПВС-ВА-ПГБ.

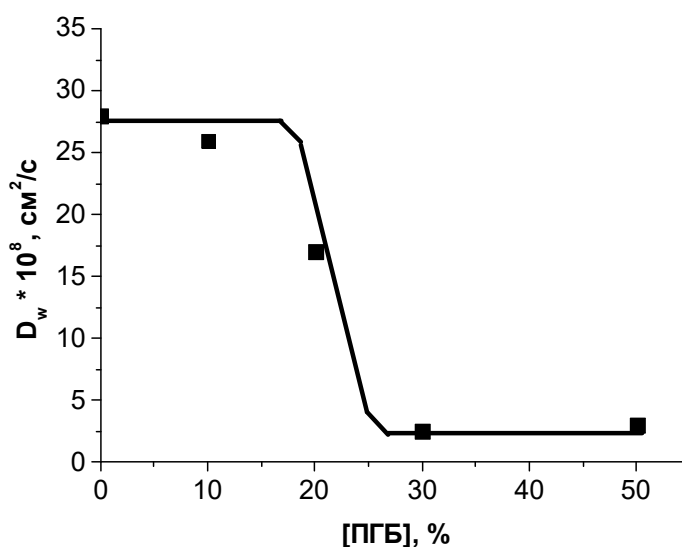


Рисунок 40 - Зависимость коэффициентов диффузии паров воды  $D_w$  пленок от содержания ПГБ

В таблице 7 представлены результаты определения коэффициентов паропроницаемости и растворимости для исходных полимеров (ВС-ВА и ПГБ) и смесевых композиций различного состава по методу Дайнеса-Баррера [292]. Как видно из данных таблицы 7, значения коэффициента растворимости смесевых пленок ( $C_w$ ) монотонно снижаются с увеличением концентрации менее гидрофильного ПГБ.

Но трактовка этих результатов неоднозначна. Например, падение растворимости, отмеченное выше, может быть компенсировано

аморфизацией структуры компонентов смесевых пленок вблизи точки фазовой инверсии.

Возрастание доли ПВС-ВА в полимерной смеси, естественно, приводит к увеличению концентрации гидроксильных групп. Гидрофилизация матрицы ПГБ (с повышением содержания ПВС-ВА) находит отражение в монотонном увеличении коэффициента растворимости воды без видимых точек перегиба и экстремумов (таблица 7). Несмотря на возможные изменения структуры на кристаллическом уровне, о чем свидетельствуют данные ДСК, РСА и механические измерения, растворимость воды в смесевых пленках ПВС-ВА - ПГБ остается чувствительной лишь к изменению соотношения между гидрофильным и умеренно гидрофильным компонентами. Таким образом, количество растворенной воды определяется природой и концентрацией функциональных групп в полимерной смеси.

С ростом содержания ПГБ в смесях снижается содержание гидроксильных групп, т. е. на молекулярном уровне происходит замещение гидроксильных групп с большим групповым вкладом по Ван-Кревелену) на сложно-эфирные группы ПГБ, групповой вклад которых существенно меньше [392].

На основании вышеизложенного материала можно сделать заключение о возникновении сильного межмолекулярного взаимодействия между умеренно гидрофильным ПГБ и гидрофильным ПВС-ВА, приводящее к их частичной совместимости в аморфной фазе благодаря образованию водородных связей между полярными функциональными группами в полимерных цепях.

Наличие сетки водородных связей приводит к уплотнению аморфной фазы в смесях ПГБ-ПВС-ВА и тем самым снижает сорбционную емкость материалов. Мы получаем неаддитивную зависимость диффузионных характеристик от состава смесей, которая смещается в сторону более гидрофобного компонента. Это дает нам возможность, изменяя соотношение

полимеров в смесях, варьировать диффузионно-транспортные параметры пленочных матриц для контролируемой доставки лекарственных веществ.

## **Раздел II. Гетерогенные фибриллярные матрицы на основе ультратонких и нановолокон поли-(3-гидроксибутирата), модифицированных функциональными веществами**

Ранее, в разделе I, нами были рассмотрены гетерофазные пленочные матрицы на основе ПГБ. Усложнение иерархии структурной организации пленочных систем обусловлена требованиями оптимизации скоростей биodeградации (биорезорбции) и кинетики диффузионного транспорта, моделирующих реальное поведение материала в условиях эксплуатации.

Для создания медицинских материалов (полимерных матриц, имплантатов и др.), характеризующихся высокой скоростью биodeградации в живом организме (биорезорбцией), необходимо создавать материалы с малой плотностью и высокой удельной поверхностью.

Рассматриваемые нами ранее пленочные материалы не обладали достаточным уровнем данных характеристик. В связи с этим мы создали высокопористые биополимерные материалы пленочного типа на основе ультратонких волокон (0,5 – 3 мкм), полученных современным технологическим способом электростатического формования полимерного раствора. Этот метод позволяет формировать слои волокнистых нетканых материалов заданной толщины, плотности и удельной поверхности.

Таким образом, полученные в работе нетканые волокнистые материалы пленочного типа на основе ПГБ являются иерархически сложными объектами исследования, сочетающие свойства индивидуальных волокон, характеризующихся гетерогенной надмолекулярной и молекулярной структурой, а также свойства нетканого материала, образованного этими волокнами, имеющего индивидуальную морфологию и свойства (плотность упаковки, угол укладки и др.), которые зависят от геометрии волокна и технологических параметров процесса формования.

Поэтому морфологический ряд пленочных матриц: однофазные пленки - смесевые (гетерофазные) пленки - нетканые пленочные материалы, рассматриваемый в настоящей диссертации, позволяет проследить влияние особенностей структурной иерархии на эксплуатационные характеристики



объектов исследования и кинетику процессов диффузионного транспорта и деструкции (окислительной, фотоокислительной, биодеструкции и др.).

Во II разделе диссертации будет исследована структурная организация нетканых волокнистых материалов ПГБ в зависимости от технологических параметров процесса электроформования, а также влияние на структуру волокнистых материалов низкомолекулярных веществ и наночастиц, придающих материалам функциональные свойства. На примере матриц контролируемого высвобождения лекарственных веществ и искусственных биорезорбируемых имплантов, сконструированных на основе волокон ПГБ.

### **Часть 1. Влияния полярности растворителя на структуру матриц полигидроксибутирата.**

Материалы данной главы опубликованы автором в [393].

Для придания изделиям из полимерных материалов необходимого комплекса эксплуатационных свойств применяют различные виды химической, физической или физико-химической модификации на стадии подготовки сырья или в процессе формования изделия. При этом происходит радикальное изменение структуры полимерного материала на различных уровнях структурной организации.

В связи с этим возникает необходимость в установлении взаимосвязи между факторами внешнего воздействия и изменении параметров структуры полимерного материала. Установление такой взаимосвязи позволяет целенаправленно изменять свойства полимерной системы в зависимости от области применения данного изделия.

Как правило, для большинства биополимеров повышенная температура отрицательно сказывается на их структуре, поэтому формование изделий на их основе, проводится из растворов. Это особенно важно для изделий медицинского назначения, например, матриц для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов, поскольку число ЛВ, способных выдерживать относительно высокие температуры, не велико.

Одним из прогрессивных полимеров, применяющихся в медицине, является поли-(3-гидроксибутират) (ПГБ). Этот бактериальный биополимер обладает высокой кристалличностью [89, 96]. Поэтому, изменяя степень кристалличности полимера на стадии формирования пленок из раствора, можно регулировать в широких пределах их транспортные свойства [347, 348].

Цель данного раздела состоит в определении влияния растворителей различной полярности на формирование структуры ПГБ пленок.

На рисунке 41 представлены типичные термограммы нагревания ПГБ пленок.

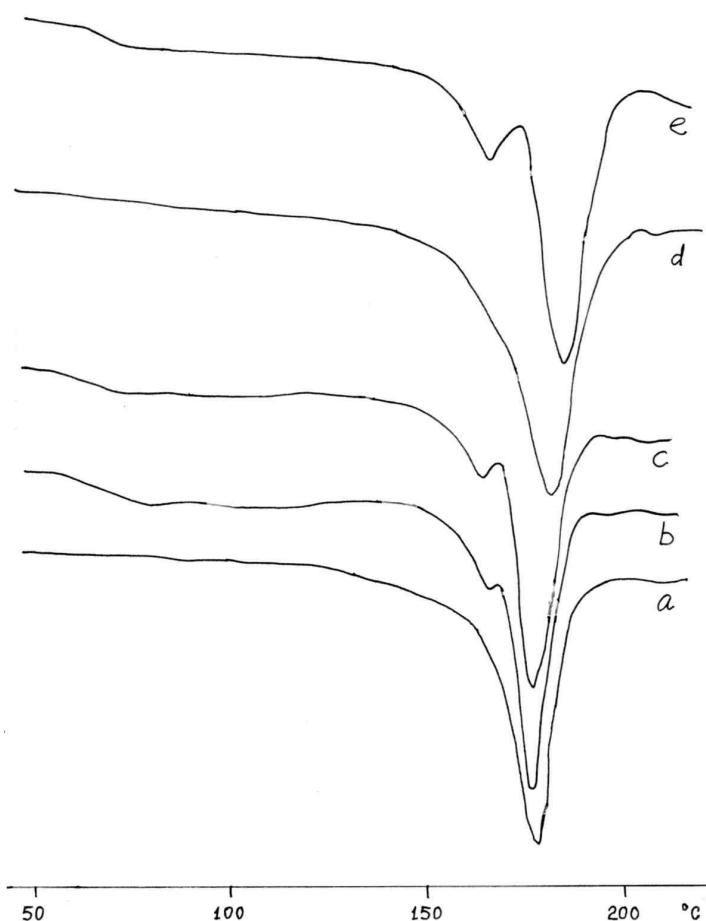


Рисунок 41 - Термограммы нагревания пленок на основе ПГБ: а- исходный полимер; б- отлитые из диоксана; с- отлитые из хлороформа; д- отлитые из муравьиной кислоты; е- отлитые из дихлорэтана.

Из анализа термограмм следует, что после обработки растворителями исходная структура ПГБ нарушается: появляется аморфная фаза, характеризующаяся явно выраженным переходом стеклования и возникает мелкокристаллическая модификация или области с нарушенной кристаллическостью. Об этом свидетельствует появление низкотемпературного пика плавления.

В таблице 8 представлены теплофизические показатели пленок на основе ПГБ и параметры растворителей. Из таблицы видно, что с ростом дипольного момента растворителя происходит совершенствование (упорядочение) кристаллической фазы ПГБ. Об этом свидетельствует рост температуры плавления полимера, см. рисунок 42.

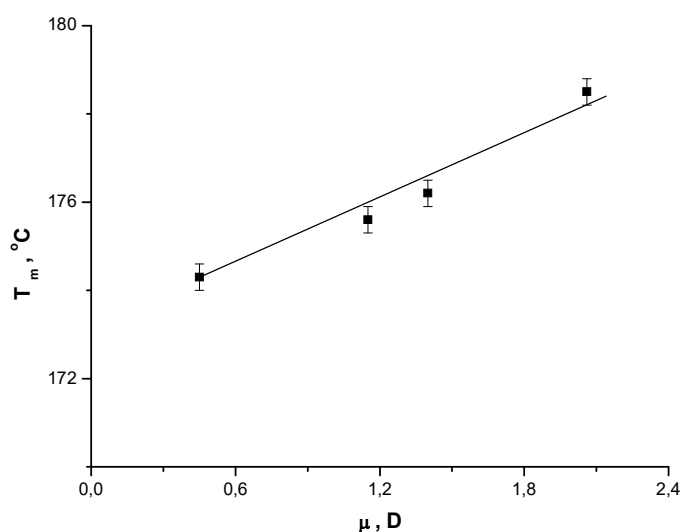


Рисунок 42 - Зависимость температуры плавления ПГБ ( $T_m$ ) от дипольного момента растворителей ( $\mu$ )

Одновременно с этим уменьшается теплоемкость ПГБ. Это может быть связано с уменьшением доли аморфной фазы полимера.

Молекула ПГБ содержит в основной цепи сложноэфирную группу, способную вступить во взаимодействие с полярными молекулами

растворителя. При этом возможно изменение конформации макромолекул в кристаллических и аморфных областях полимера под воздействием молекул растворителя. Структура кристаллитов вследствие этого стабилизируется, а макромолекулы в аморфной фазе теряют гибкость. Данные эффекты были выявлены авторами [394], исследовавшие влияние молекул воды на пленки из ПГБ. Они установили, что под воздействием полярных молекул воды реализуется связь между звеньями соседних цепей, приводящая к стабилизации кристаллической структуры полимера. Формирующаяся на границе кристаллитов сетка водородных связей способствует более ярко выраженной ориентации кристаллитов в матрице полимера.

В рассматриваемом ряду растворителей, имеющими дипольный момент ниже или выше (дихлорэтан), чем у воды (1,84 D) [395], вышеописанные явления могут протекать в меньшей степени вследствие наличия в пленках ПГБ кристаллитов с дефектной структурой, имеющих пониженную температуру плавления, см. рисунок 41.

Резюмируя все выше сказанное, можно заключить что, с увеличением полярности растворителя увеличивается его способность вступать во взаимодействие с полярными группами ПГБ. В результате этого взаимодействия происходит совершенствование кристаллитов и уплотнение аморфной фазы полимера в процессе формирования пленки.

В работе также было установлено, что характер изменения энергии Гиббса плавления кристаллической фазы ПГБ и величина плотности энергии когезии молекул растворителя практически тождественны в определенной последовательности, см. таблица 8.

Таблица 8 - Теплофизические характеристики ПГБ пленок из различных растворителей.

Растворитель	$\Delta G_m$ , Дж/г	$T_m$ , °C	$T_g$ , °C	$\Delta C_p$ , Дж/г К	$\mu$ , D	$e^{1/2}$
параметры полимерных пленок					параметры	

					растворителя	
Диоксан	- 0,076	174,3	63,0	0,39	0,45	10,05
Хлоро- форм	- 0,140	175,6	53,9	0,24	1,15	9,3
Муравьи- ная кислота	- 0,106	176,2	-	-	1,4	13,5
Дихлор- этан	- 0,173	178,5	74,0	0,1	2,06	9,0

где:  $\Delta G_m$ , Дж/г - энергия Гиббса плавления;  $T_m$ , °С - температура плавления;  $T_g$ , °С - температура стеклования;  $\Delta C_p$ , Дж/г К - удельная теплоемкость;  $e^{1/2}$  - плотность энергии когезии- [63].  $\mu$ , D - дипольный момент- [64, 65];

Известно, что величина плотности энергии когезии характеризует степень межмолекулярного взаимодействия в веществе [396].

Из таблицы 8. следует, что с уменьшением степени межмолекулярного взаимодействия в растворителе увеличивается беспорядок в кристаллической фазе пленок ПГБ, характеризующийся уменьшением энергии Гиббса плавления. Другими словами, чем меньше межмолекулярное взаимодействие в растворителе, тем выше подвижность его молекул и, следовательно, выше скорость их перехода в парообразную фазу (испарение).

Вследствие различной скорости фазового перехода молекул рассматриваемых растворителей, формирование пленок ПГБ протекает по-разному. Это выражается в степени завершенности процесса кристаллизации и параметрах кристаллической структуры полимера.

На основании проведенных исследований, можно заключить, что с увеличением полярности растворителя происходит увеличение и совершенствование кристаллической структуры и уменьшается доля аморфной фазы ПГБ. С уменьшением степени межмолекулярного взаимодействия в растворителе растет доля дефектной кристаллической фазы в ПГБ пленках. При этом было установлено, что наиболее качественные пленки формируются из хлороформа. Из диоксана формируются пленки с неоднородной гетерогенной структурой. В ходе экспериментальной работы

по сочетанию растворителей было найдено, что пленки хорошего качества из диоксана удается получить путем перерастворения пленок из хлороформа. Пленки из дихлорэтана характеризовались повышенной хрупкостью и неоднородностью. Сочетание растворителей не позволило повысить качество пленок. Пленки на основе муравьиной кислоты не имели целостности и распадались на фрагменты после десорбции растворителя. При этом кислота ускоряет процессы гидролиза ПГБ. Поэтому на основании анализа морфологии пленок с целью получения гомогенных образцов пленочных материалов для изучения сорбционно-диффузионных свойств по воде в качестве растворителей были выбраны хлороформ и диоксан.

## **Часть 2. Влияние основных технологических характеристик полимерного раствора на электроформование и структуру волокон полигидроксибутирата.**

Материалы данной главы опубликованы автором в [397].

Геометрией моноволокна (диаметр, форма и др.) задается морфология нетканого волокнистого материала (плотность упаковки, ориентация, дефектность и пр.), а соответственно, практически все эксплуатационные свойства: диффузионные, физико-механические, биомедицинские и др. Геометрия волокна при электроформовании в основном зависит от таких технологических параметров как: молекулярная масса полимера, вязкость, электропроводность и производительность (расход) формовочного раствора.

С учетом вышесказанного, в данной части диссертации автор сконцентрировал свои исследования на изучении влияния основных технологических параметров полимерного раствора ПГБ на получение ультратонких волокон различной геометрии. Данные исследования были опубликованы в статье [398].

Электроформование (ЭФ) ультратонких полимерных волокон представляет сложный многопараметрический процесс, который определяется значительным числом характеристик, влияющих как на геометрию и структуру единичных филаментов, так и на эксплуатационное

поведение нетканого фибриллярного материала, полученного на их основе [399, 400]. Характеристики комплексного процесса ЭФ можно разделить на три группы, которые определяют физико-химическое состояние полимерного формовочного раствора (электропроводность, вязкость, концентрация, поверхностное натяжение, сродство растворителя к полимеру, летучесть растворителя и т.п.) [401, 402]; физическое влияние внешней среды (температура, влажность, давление, концентрация кислорода и др.) [403]; а также технологические параметры процесса (производительность, электрическая напряженность, расстояние между электродами, форма электродов, диаметр капилляра, скорость течения струи полимерного раствора и некоторые другие) [404, 405].

Большое число факторов, ответственных за различные стадии электроформования, ставит перед исследователями и технологами задачу выявления среди них наиболее значимых, доминирующих характеристик, изменение которых в наибольшей степени сказывается на структуре, морфологии, пористости и геометрии волокна. В этой связи ниже будет дано рассмотрение некоторых ключевых физико-химических характеристик полимерных растворов, предназначенных для электроформования.

#### *Производительность по раствору*

На рисунках 43 и 44 представлены зависимости диаметра волокна ПГБ от производительности процесса ЭФ для 5 и 7% раствора полимера в хлороформе соответственно.

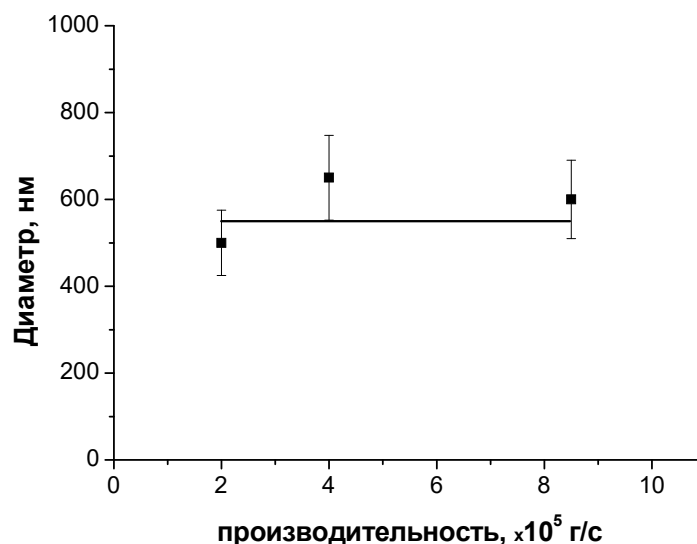


Рисунок 43 - Зависимость диаметра волокна от производительности процесса электроформования 5% раствора ПГБ (в хлороформе)

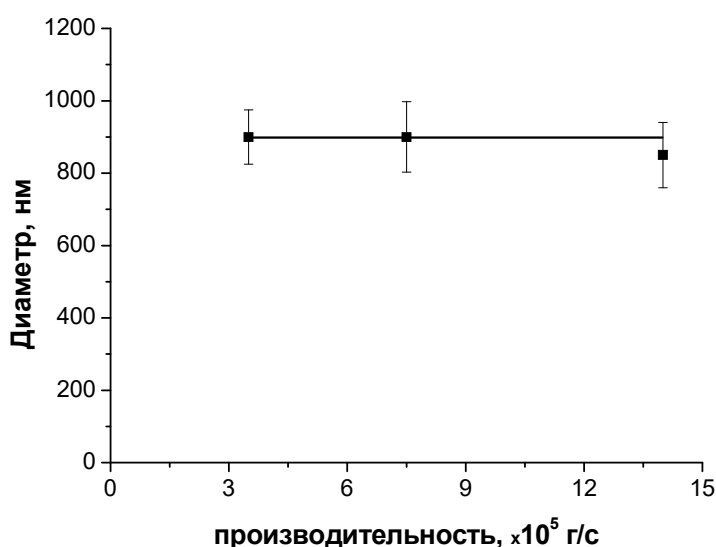


Рисунок 44 - Зависимость диаметра волокна от производительности процесса электроформования 7% раствора ПГБ (в хлороформе)

Как видно на обоих рисунках, диаметр волокна практически не зависит от производительности процесса ЭФ при различных концентрациях ПГБ в растворе. По-видимому, в результате наличия в ПГБ сильного межмолекулярного взаимодействия, о чем свидетельствует высокая степень



кристалличности (60-80%), увеличение производительности (подачи) раствора не приводит к изменению степени кристалличности и свободного межмолекулярного объема соответственно.

#### *Молекулярная масса ПГБ*

На рисунке 45 представлена зависимость диаметра волокна от молекулярной массы ПГБ для 7% растворов в хлороформе.

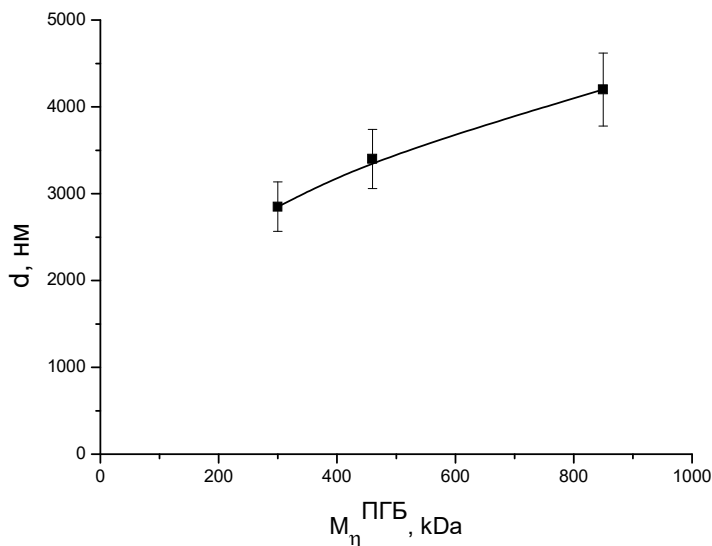


Рисунок 45 - Зависимость диаметра волокна от молекулярной массы ПГБ (для 7% растворов в хлороформе)

Как показано на рисунке 45, наблюдается рост диаметра волокна при увеличении средневязкостной молекулярной массы ПГБ. Рост диаметра с увеличением длины макромолекулярных цепей ПГБ вполне закономерен и объясняется увеличением числа межмолекулярных зацеплений в полимерном растворе, которые препятствуют вытягиванию струи в процессе электроформования. Сетка физических зацеплений, формирующаяся в растворе, препятствует ориентационным процессам и повышает вязкоупругие свойства полимерной системы.

Более подробно влияние молекулярных зацеплений в растворах полимеров при различных молекулярных массах будет рассмотрено ниже.

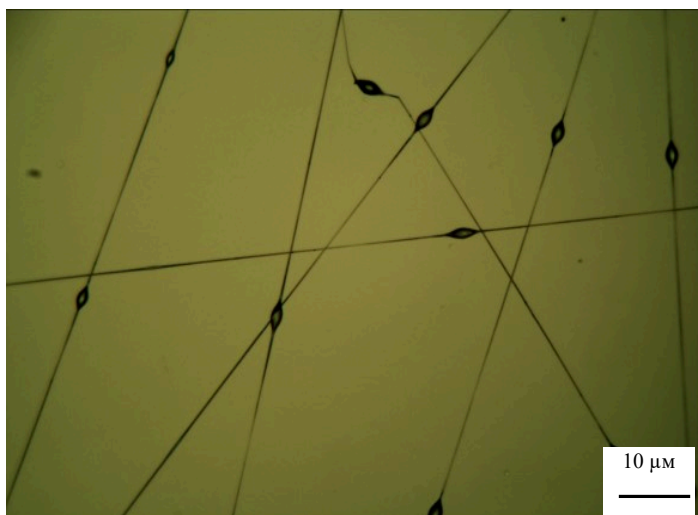
#### *Электропроводность раствора ПГБ*

В процессе ЭФ высоковольтное электрическое поле создает свободные ионные заряды, мигрирующие вдоль струи полимерного раствора от одного электрода к другому. В органических неионогенных полимерных растворах с низкой диэлектрической проницаемостью концентрация таких ионов крайне мала, что определяет низкие значения электропроводности формовочной системы. К подобным системам относятся растворы ПГБ, который, как известно, хорошо растворим в хлороформе, дихлорэтаноле и некоторых других неионогенных органических растворителях [406].

Перемещение формовочного раствора в виде струи, ориентированной между двумя противоположно заряженными электродами, сопровождается двумя сопутствующими процессами: взаимодействием электрического поля с полимерным раствором и испарением растворителя, которые приводят к окончательному образованию ультратонкого волокна. Первый процесс в значительной степени контролируется электропроводностью полимерного раствора, что ставит задачу исследования влияния проводящих компонентов системы на диаметр и морфологию получаемых волокон. При фиксированном внешнем электрическом напряжении и заданной геометрии установки для проведения ЭФ (расстояние между электродами, формы принимающего электрода и др.) проводимость полимерного раствора наряду с другими характеристиками процесса определяет электромеханическое воздействие на образуемую полимерную струю (электромеханический потенциал), а величина потенциала задает условия изменения диаметра и степени дефектности получаемого ультратонкого волокна [407].

Предварительно нами было изучено влияние электропроводности и вязкости на процесс ЭФ бинарного раствора ПГБ в хлороформе (ХФМ) [408, 409]. В частности, было установлено, что низкая электропроводность раствора ПГБ препятствует образованию однородных по толщине волокон, что достаточно наглядно демонстрируется на рисунке 46а.

*a*



б

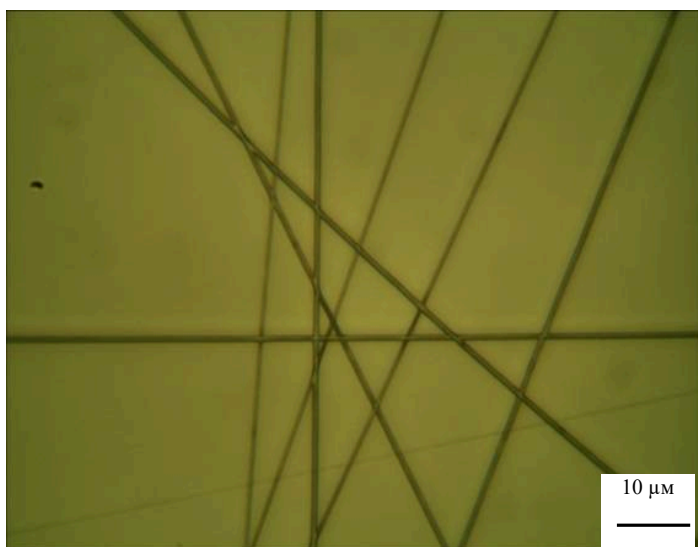


Рисунок 46 - Оптические микрофотографии волокон ПГБ, полученных методом ЭФВП из 4 масс.% раствора полимера в хлороформе как в отсутствии (а), так и в присутствии тетрабутиламоний иодида, 5 г/л (б).

Диаметр волокна 2 -3 мкм

В связи с неоднородностью диаметра волокна и его характерными утолщениями, представляющими спорадически возникающие эллипсоподобные структуры, для увеличения электропроводности в полимерный раствор вводили соль тетрабутиламмоний иодида (ТБАИ), что позволило получить цилиндрические волокна без заметных узлов и утолщений (рисунок 46б). Однако высокое содержание электролита относительно концентрации

полимера в растворе приводило к изменению свойств ПГБ и росту дефектности формируемых волокон ПГБ. Чтобы снизить концентрацию ТБАИ в качестве дополнительной модифицирующей добавки в формовочный полимерный раствор была добавлена муравьиная кислота (МК), что позволило снизить содержание соли в системе приблизительно в 5 раз. В данном случае введение МК, как органического электролита, приводило не только к возрастанию электропроводности раствора, но и создавало сольватирующий эффект, который усиливал диссоциацию соли и повышал электропроводность системы более чем на 400%, см. рисунок 47.

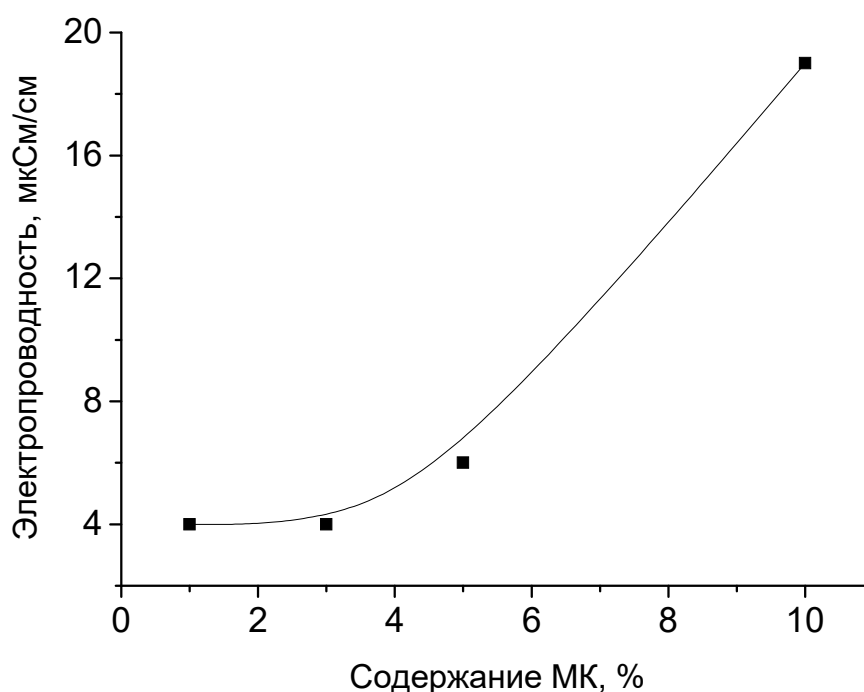


Рисунок 47 - Зависимость электропроводности раствора ПГБ в хлороформе от содержания муравьиной кислоты

Однако следует учесть, что введение кислоты, как гидролитического агента, в полимерный раствор приводит к развитию кислотного гидролиза ПГБ, разрыву основной цепи и, следовательно, к изменению его молекулярной массы. Появление продуктов деструкции, содержащих гидрофильные и ионогенные функциональные группы, увеличивает электропроводность раствора, что отражает рисунок 48.

Как видно на рисунок 48, для растворов ПГБ с высокой молекулярной массой (850 и 460 кДа) последовательно наблюдаются резкое возрастание электропроводности и стационарный участок, где значения электропроводности линейно увеличиваются от времени. Для раствора с более низкой ММ (300 кДа) нестационарный отрезок крайне мал или практически отсутствует. В целом время выхода на стационарный участок роста проводимости увеличивается с ростом ММ полимера. Одновременно, с ростом ММ полимера от 350 до 850 кДа электропроводность его растворов снижается. Весьма вероятно, что этот эффект связан, как с возрастанием исходной вязкости в системе, в соответствии с уравнением Марка-Куна-Хаувинка, так и с высокой ММ фрагментов деструкции, как дополнительных ионогенных носителей заряда (олигомеров изомасляной кислоты), которые должны характеризоваться низкой подвижностью, поскольку продукты кислотной деструкции ПГБ также ответственны за возрастание проводимости системы.

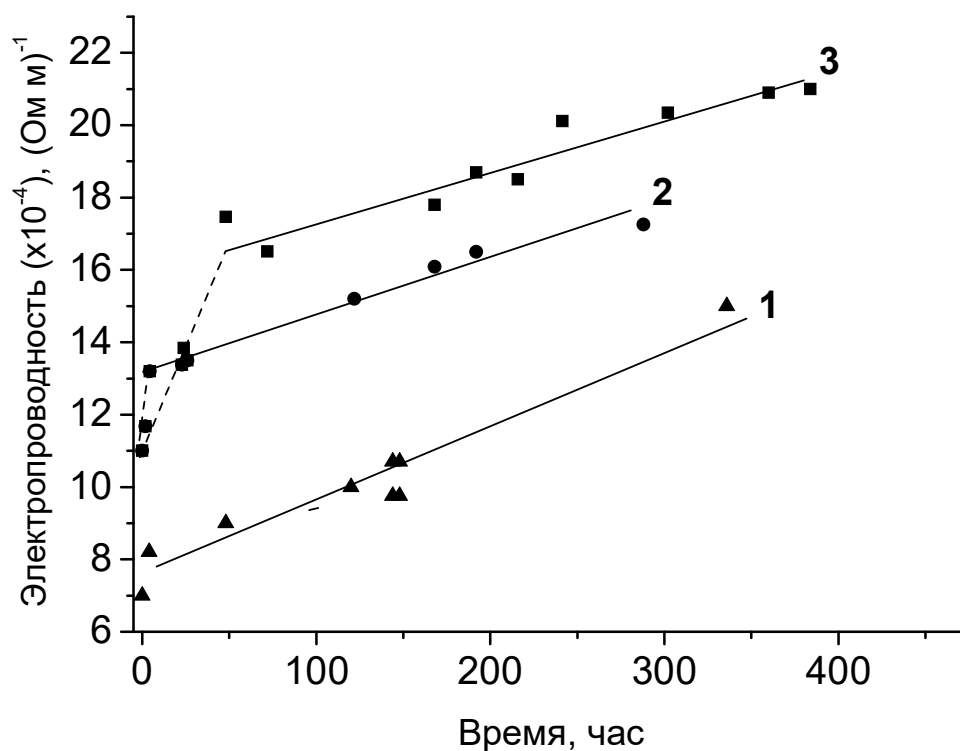


Рисунок 48 - Зависимость электропроводности растворов ПГБ в хлороформе (7 мас.%) при весовом соотношении ТБАИ/МК 4:1 и различной средневязкостной ММ полимера: (1) – 300, (2) – 460 и (3) – 850 кДа

В процессе ЭФ кулоновские силы отталкивания между зарядами противодействуют силам поверхностного натяжения полимерного раствора. При низкой концентрации зарядов преобладают поверхностные эффекты и полимерный раствор характеризуется прерывистым течением с образованием эллипсоподобных или сферических гранул полимера. Волокно либо не образуется, либо имеет чередующиеся узлы различной геометрии. В противоположной ситуации, благодаря высокой плотности зарядов, доминируют электродинамические взаимодействия, что приводит к формированию протяженной полимерной струи [410]. В ряде работ было показано, что с ростом проводимости исходного полимерного раствора в результате растягивающих сил диаметр волокна заметно уменьшается. Напротив, снижение значений проводимости приводит к снижению продольных сил растяжения формовочной струи, что вызывает рост диаметра и неравномерности поперечного сечения волокна [411]. Вместе с тем, как показано в работе Хаяти и др.[412], излишне высокая проводимость раствора при высоких рабочих напряжениях также вызывает нестабильность его течения и, в результате, приводит к уширению функции распределения диаметров волокон, а также к появлению характерных изгибов и извилистостей, т.е. к нарушению их цилиндрической формы. Следовательно, для получения однородного по сечению волокна необходима оптимизация значений электропроводности путем подбора соответствующего электролита и его концентрации в формуемом растворе полимера, что было продемонстрировано нами на примере пары электролитов ТБАИ-МК.

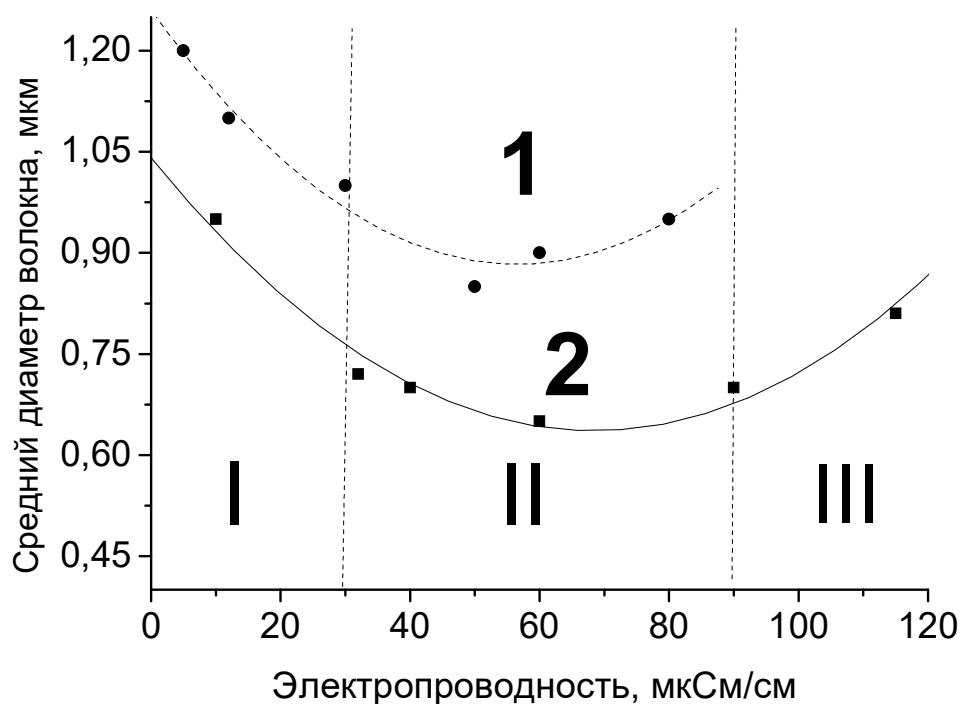


Рисунок 49 - Зависимость среднестатистического диаметра ультратонких волокон от электропроводности формовочного раствора ПГБ-хлороформ-электролит (ТБАИ) в присутствии МК: 1 – 3,2 % и 2 – 5,3%

На рисунке 49 представлена зависимость диаметра волокна ПГБ от его электропроводности в хлороформе в присутствии электролита ТБАИ. В качестве агента, усиливающего электропроводность, использовалась МК. Для двух различных концентраций кислоты на кривых 1 и 2 наблюдаются минимумы зависимости среднего диаметра волокна от электропроводности, что соответствует предсказанию Хаяти о существовании оптимальных значений электропроводности, при которых наблюдается наиболее совершенная, цилиндрическая форма волокна с наименьшим диаметром. Область значений электропроводности, расположенная слева от минимума < 30 мкСм/см (I), не позволяет получить строго цилиндрическую геометрию волокна, тогда как область значений этой характеристики справа от минимума > 90 мкСм/см (III) характеризуется формированием волокон ПГБ деформированного извилистого вида. Область значений электропроводности

вблизи минимума для обеих кривых 50 и 70 мкСм/см (II), соответственно, обеспечивает формирование однородных по толщине волокон с минимальным количеством дефектов.

С ростом содержания органической кислоты и, следовательно, с ростом электропроводности в системе, снижаются значения средних диаметров волокна: кривая 1 во всем интервале измерений проводимости расположена выше кривой 2, тогда как минимум кривой 1 (образец с 3,2 мас.% МК) достигается при более низких значениях электропроводности по сравнению с образцом, охарактеризованным кривой 2 и содержащим 5,3 мас.% МК.

#### *Вязкость растворов ПГБ*

Концентрация, молекулярная масса и вязкость полимерных растворов функционально связаны между собой. Классически эта связь представлена хорошо известными уравнениями Эйнштейна, Флори, Хаггинса, Марка-Хаувинка-Куна и т.п., которые составляют фундамент современной физической химии растворов и расплавов макромолекул. Поэтому для описания влияния этих характеристик на процесс ЭФ достаточно рассмотреть одну из них – ключевую, а роль остальных характеристик может быть определена опосредованно, используя вышеуказанные фундаментальные соотношения и существующие модели физики жидкого состояния макромолекул.

На основании большого числа работ, описывающих как структура полимерного раствора воздействует на процесс ЭФ, а также влияет на морфологию и геометрию волокна, можно утверждать, что одной из ключевых характеристик процесса является вязкость формовочного раствора [413, 414]. Достаточно убедительно этот тезис был подтвержден в работах [415, 416] при ЭФ растворов полиэтиленоксида. При низких значениях вязкости, в области концентраций ниже 4 мас. %, в процессе ЭФ образовывалась смесь волокон и сферических частиц, тогда как повышение вязкости, соответствующей концентрации 10 мас. % приводило к прекращению процесса ЭФ. Здесь же была показана степенная зависимость



среднестатистического диаметра волокна от концентрации полимера, где показатель степени был близок к 0,5. Изменение геометрии волокна по мере возрастания вязкости полимерного раствора наглядно продемонстрировано в работе [417] и на рисунке 50. Дополнительно в работе Ли и др [418] было показано, что отношение осей эллипсоидных частиц (большой оси к меньшей), сформированных на волокнах полистирола, возрастало с ростом концентрации полимера вплоть до значения 15 мас. %. При достижении этой величины в результате высоких значений вязкости продукты формирования принимают типичную для волокна цилиндрическую форму.



Рисунок 50 - Влияние возрастания вязкости (концентрации) полимерного раствора на форму каплеподобных утолщений ультратонких волокон полиакрилонитрила, полученных методом ЭФ. [415]

В соответствии с современными представлениями значительную, если не доминирующую, роль в увеличении вязкости играют зацепления и перехлесты макромолекул, т.е. физические узлы, число которых возрастает по мере роста концентрации и/или среднестатистической молекулярной массы полимера [419, 420]. Наиболее часто высокомолекулярные растворы с высокой вязкостью в электрическом поле формируют более толстые и гомогенные волокна по сравнению с аналогичными полимерными растворами низкой вязкости [421].

*Зацепления в растворе полимеров.*

В расплавах функциональная зависимость вязкости, экстраполированной к нулевой скорости сдвига ( $\eta_0$ ) от средней молекулярной массы ( $M_{av}$ ) резко изменяет показатель степени при некоторой критической вязкости, соответствующей критическому значению молекулярной массы полимера  $M_{av}^{crit}$  [422]. При условии  $M_{av} > M_{av}^{crit}$  вязкое течение полимера сопровождается зацеплениями макромолекул (физическими узлами), вклад которых в реологию полимерных растворов и следовательно в процесс ЭФ можно оценить с помощью характеристического числа  $(n_e)_m = M_{av}^{crit}/M_e$ , где  $M_e$  - средняя молекулярная масса полимера между точками зацеплений. Аналогичная зависимость, с поправкой на объемную концентрацию полимера ( $\phi$ ), была предложена для полимерных растворов в работе Андради [423] (8):

$$(n_e)_{soln} = (\phi \overline{M}_w) / \overline{M}_e \quad (8)$$

где  $(n_e)_{soln}$  - характеристическое число зацеплений в растворе полимера,  $\overline{M}_w$  средневесовая молекулярная масса

Данный полуэмпирический подход, учитывающий число физических зацепления как фактора влияющего на вязкость полимерной системы, Шеной и др. [424] использовали для описания геометрии волокон, полученных методом ЭФ. На рисунке 51 представлены зависимости расчетных значения  $(n_e)_{soln}$  от концентрации растворов полистирола для нескольких различающихся значений  $\overline{M}_w$ . Горизонтальными пунктирными линиями здесь показаны границы областей, где последовательно формируются эллипсоподобные частицы (нижняя область), частицы, полученные одновременно с волокнами (центральная область), и ультратонкие цилиндрические волокна (верхняя область рисунка).

*a*

*б*

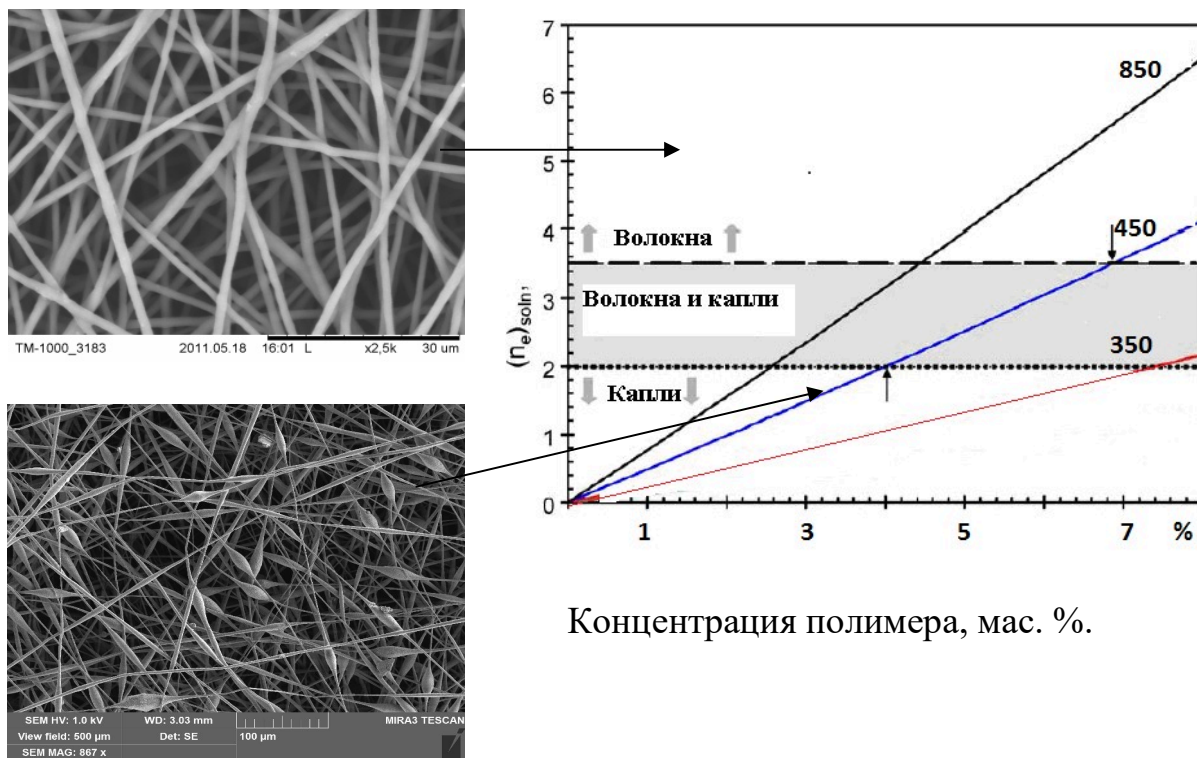
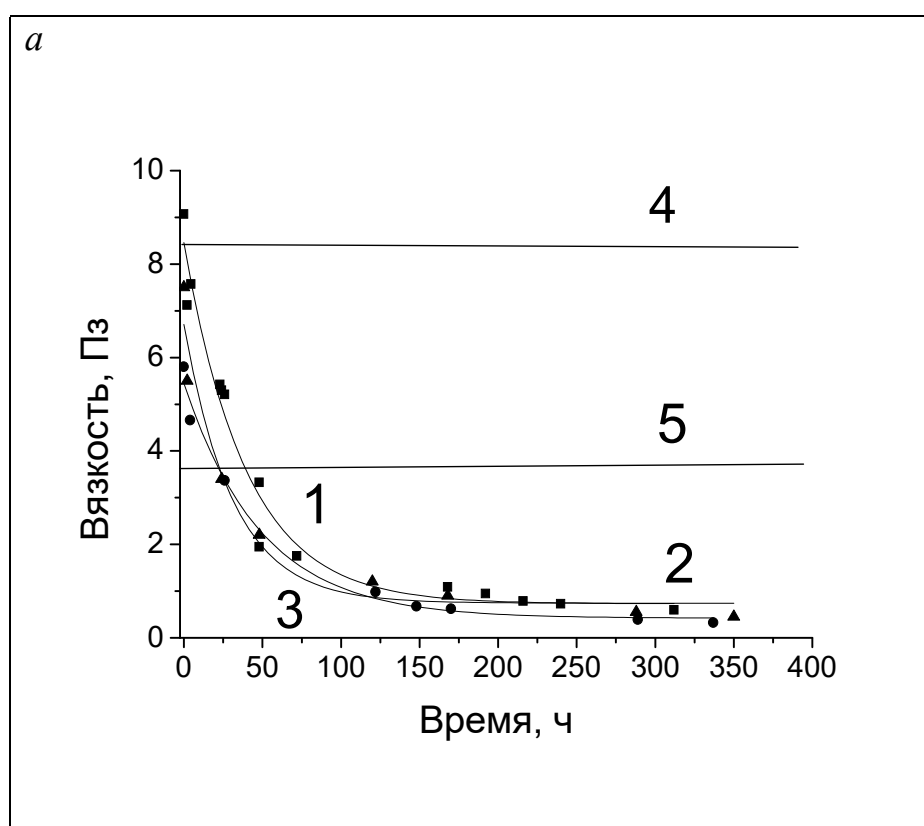


Рисунок 51 - Микрофотографии ультратонких волокон ПГБ (А) и схематическая зависимость эффективного числа зацеплений ( $n_e$ ) от концентрации модельного полимера (Б). Малыми стрелками обозначена переходная область концентраций полимера (затененная). Цифрами указаны его молекулярные массы в кДа. Большие стрелки показывают соответствие между геометрией волокна и областью существования структур.

Результаты, показанные на рисунке 51, и микрофотографии рисунка 50, качественно согласуются между собой и в процессе ЭФ различных по геометрии полимерных продуктов (сферо- и эллипсо-подобных структур и протяженных цилиндрических волокон) позволяют представить определенные согласованные требования к таким характеристикам формовочных полимерных растворов, как концентрация, молекулярная масса и вязкость [425-427].

*Изменения вязкости в системе*

При использовании в качестве дополнительного электролита, муравьиной кислоты (МК), следует учитывать ее гидролитическое действие на ПГБ даже в условиях неводной среды, т.е. в органическом растворителе с низкой диэлектрической проницаемостью. Действительно, рисунок 52 показывает достаточно резкое снижение вязкости раствора ПГБ в присутствии МК. Как и следовало ожидать, в отсутствие данного гидролитического агента вязкость ПГБ в хлороформе остается постоянной в течение более 1200 часов (кривые 4 и 5).



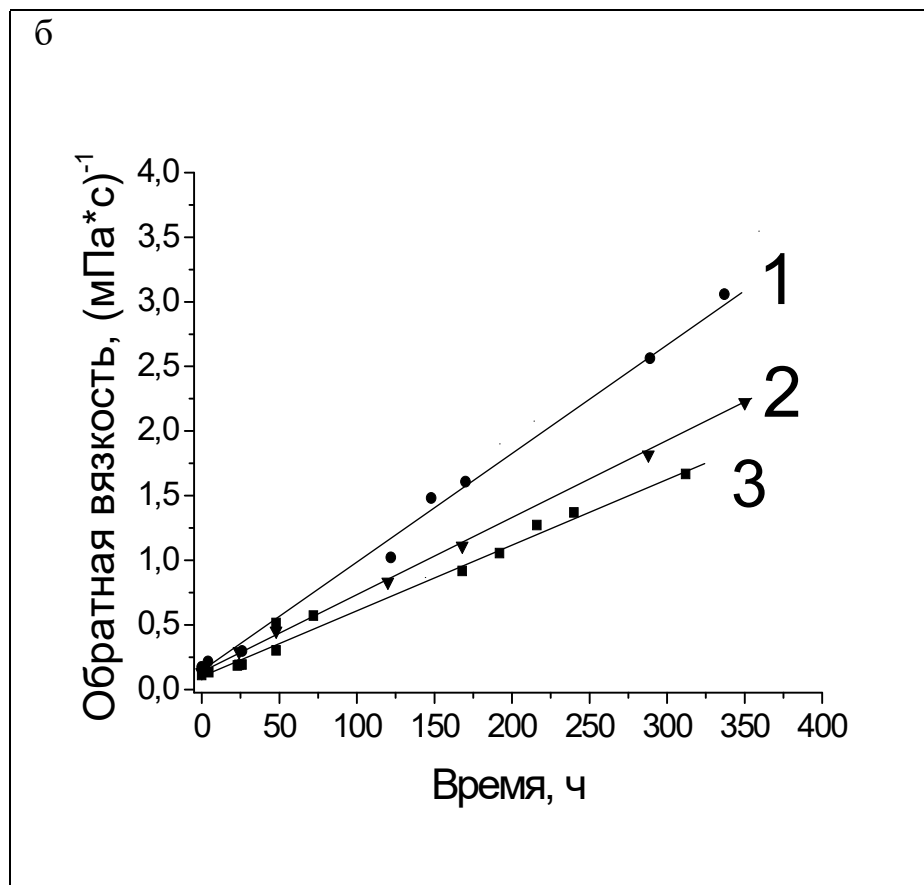


Рисунок 52 - Зависимость динамической вязкости (А) и ее обратной величины (Б) от времени для раствора ПГБ в ХФМ-МК-ТБАИ смеси (1 – ММ=350 кДа, 2 – ММ=450 кДа и 3 – 850 кДа) и в ХФМ (4 – 850 кДа и 5-350 кДа)

Падение динамической вязкости в данных условиях зависит от исходной средневязкостной молекулярной массы ПГБ ( $M_{\eta}$ ), и, как это следует из уравнения Марка-Хаувинка-Куна, эти стартовые значения возрастают с повышением  $M_{\eta}$ . В то же время раствор, предназначенный для электроформования (ПГБ-ХФ-ТБАИ) и содержащий МК, как мы уже отметили выше, характеризуется резким снижением вязкости, что связано с падением  $M_{\eta}$  в результате гидролиза его макромолекул. Приблизительно в течение 800 часов (на рисунке показан интервал времени для первых 400 часов контакта макромолекул ПГБ с раствором) вязкость достигает своего минимального значения, что свидетельствует о завершении основной реакции гидролиза. Кинетические кривые падения вязкости системы позволяют с учетом конечного времени получения волокна (от 30 до 45

минут) оценить падение средневязкостной молекулярной массы полимера, при завершении процесса ЭФ, т.е. к моменту времени, когда ультратонкие волокна уже сформировались, а летучие компоненты, в том числе и гидролитический агент (МК), удалены в результате их испарения. Остаточное содержание ХФМ и МК в ультратонких волокнах составляло 0,011 и 0,014 мас %, соответственно.

Линейный характер обратной величины зависимости вязкости от времени (рисунок 52б) показывает, что кинетика гидролитической деструкции ПГБ в присутствии МК подчиняется уравнению 1-го порядка, что достаточно часто наблюдается при кислотном катализе расщепления сложноэфирных связей, принадлежащих природным и синтетическим полиэфирам в квазигомогенной среде. В процессе разрыва сложноэфирных связей в поли- $\alpha$ -гидроксикислотах (ПЛА, ПГА, ПЛГА) и в поли- $\beta$ -гидроксикислотах (ПГБ, ПГБВ) молекулярная масса уменьшается, в частности, в соответствии с уравнением (12) [428]:

$$\frac{1}{M_n} = \frac{1}{M_{n0}} + \frac{1}{M_0} kt \quad (12)$$

где  $M_n$  и  $M_{n0}$  – среднечисловая молекулярная масса полиэфира в момент времени  $t$  и в начальный момент времени, соответственно,  $k$  – константа, связанная с константой гидролиза полиэфира в гомогенной среде,  $M_0$  – коэффициент перехода от средневязкостной к среднечисловой молекулярной массе. Падение молекулярной массы ПГБ связано с изменением динамической вязкости непосредственно через уравнение Марка – Хаувинка – Куна. Для исследуемого раствора ПГБ в хлороформе это соотношение имеет вид степенного уравнения с показателем, приближающимся к 1 ( $0,82 \pm 0,14$ ) [429].

$$[\eta] = 7,7 \cdot 10^{-5} x M_n^{0,82} \quad (13)$$

Путем подстановки уравнения 10 в уравнение 9 можно получить близкую к линейной зависимость между обратной величиной вязкости и временем

контакта полимера с раствором МК в хлороформе, что и наблюдается на рис. 49.

Таким образом, на основании проведенных исследований, стало очевидным, что характеристики полимерного раствора в значительной степени определяют геометрию и морфологию ультратонких волокон ПГБ, полученных методом ЭФ. Переход от каплеподобного продукта к фибриллярным структурам зависит от таких важных свойств формовочного раствора как электропроводность и вязкость. Нами было установлено, что производительность формовочного раствора не влияет на диаметр волокна. При изучении зависимости диаметра волокна от молекулярной массы ПГБ было установлено, что эти величины имеют прямую пропорциональную зависимость. Для получения цилиндрических волокон в раствор ПГБ в хлороформе вводили ряд модифицирующих низкомолекулярных добавок, таких как ТБАИ и МК, увеличивающих электропроводность системы. Кроме того, возрастание вязкости растворов путем увеличения концентрации и/или ММ полимера также приводит к улучшению однородности волокон по толщине и влияет на диаметр и ширину распределения ультратонких волокон по диаметру. Модификация растворов ионогенным электролитом (ТБАИ) и гидролитическим агентом (МК) снижает исходную ММ полимера и приводит к возрастанию вязкости системы как отклик на гидролитический процесс, что было учтено в результате измерений физико-химических характеристик полимерного раствора в интервалах времен существенно превышающих времена электроформования (400 и 3/4 часа, соответственно). Полученные волокна нашли свое применение в биомедицине, в частности при конструировании элементов опорно-двигательного аппарата.

**Часть 3. Структура и диффузионный транспорт в гетерогенных фибриллярных матрицах пролонгируемого всвобождения лекарственного вещества на основе полигидроксипутирата**

Материалы данной главы изложены в публикациях автора диссертации [430 - 433].

При изучении диффузии лекарственного вещества из полимерной матрицы в какую-либо среду необходимо учитывать взаимодействие вещества с полимерной матрицей. Если в полимере и лекарственном веществе присутствуют полярные группы, это взаимодействие может приводить к влиянию на процессы кристаллизации и динамическую подвижность в аморфной фазе полимера. Если же лекарственное вещество практически не взаимодействует с полимером, то частицы вещества (кристаллы или агломераты) могут приводить к изменению скорости кристаллизации полимера - матрицы. Изучение формирования структуры полимерной системы, содержащей лекарственное вещество, является необходимым условием при разработке полимерных матриц контролируемого высвобождения лекарственных веществ.

Поэтому на первом этапе работы мы исследовали влияние лекарственного вещества на формирование структуры в кристаллических и аморфных областях ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата). Эти результаты опубликованы в статье [434].

Создание полимерных матричных систем для адресной и контролируемой доставки лекарственных веществ в живой организм является актуальной задачей современной терапии многих заболеваний и травм [435]. Как правило, эти системы на основе биополимеров получают в виде пленок, микро- и наночастиц или капсул, ультратонких волокон, где физически инкапсулировано или химически иммобилизовано лекарственное вещество (ЛВ) [368, 436-438].

В большинстве случаев для создания таких терапевтических систем используют поли(3-гидроксibuтират) (ПГБ), наиболее распространенный представитель нового класса природных полиэфиров - полигидроксиалканоатов. Высокая биосовместимость, оптимальные сроки биодegradации и соответствующие задаче физико-механические



характеристики пленок и волокон ПГБ позволяют рассматривать этот полимер как один из наиболее перспективных медицинских полимеров [439-441].

По сравнению с традиционными методами получения полимерных волокон, метод электроформования (ЭФ) в поле действия механических и электростатических сил, приложенных к раствору или расплаву полимера, позволяет формировать волокна с диаметром в микрометровом и нанометровом диапазоне. Варьируя характеристики формовочного раствора (электропроводность, вязкость), свойства полимера (молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение), и технологические параметры ЭФ (напряжение на электроде, расстояние между электродами, производительность), возможно влиять на морфологию, кристалличность, поверхностные свойства, пористость и геометрию волокна [442, 443].

Ранее в работах [444-447] было изучено влияние добавок различной химической природы на физико-механические, динамические и транспортные характеристики пленочных и волокнистых биополимерных материалов на основе ПГБ, которые предназначены для пролонгированной и адресной доставки лекарственных веществ в живой организм. Было показано, что даже малые концентрации наночастиц (0,05 – 0,5%) влияют на формирование надмолекулярной структуры ультратонкого волокна ПГБ [448].

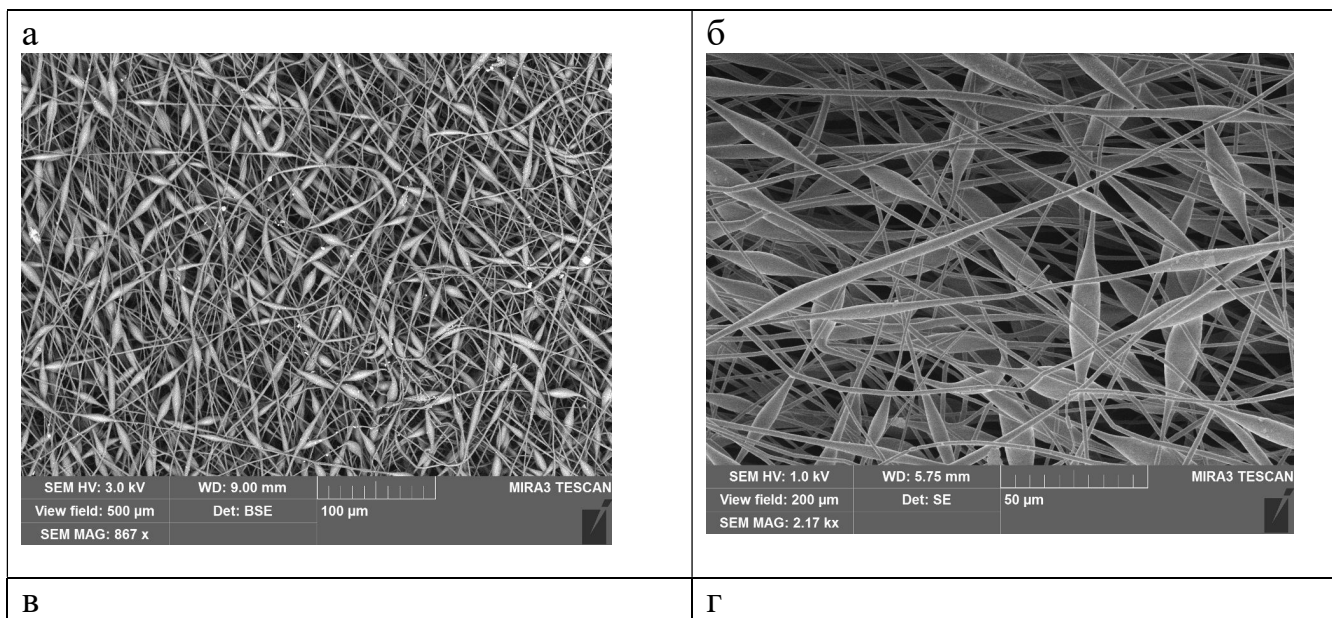
Инкапсуляция лекарственного вещества в полимерные ультратонкие волокна в терапевтических концентрациях (0,5 – 5%) также может приводить к изменениям в структурообразовании матрицы полимерного волокна, что повлечет за собой изменения в динамике диффузионно – транспортных процессов и гидролитических реакций в объеме волокна, функционирующего в живом организме. В этой связи представленная работа рассматривает влияние ЛВ на геометрическое строение, структуру, кристалличность и динамику сегментов в межкристаллическом пространстве ПГБ. Исследуемый структурно-динамический комплекс свойств ультратонких

волокон является чрезвычайно важным при дальнейшем рассмотрении особенностей полимерных терапевтических систем, обеспечивающих направленный транспорт ЛВ.

***Влияние концентрации дипиридомола на геометрическую форму волокна***

В зависимости от характеристик формовочного раствора и технологических параметров электроформования можно получать волокна с различным диаметром, плотностью и различной геометрической формой, что должно влиять на термофизическое поведение полимера и динамику его сегментальной подвижности, а также на кинетику диффузионных процессов [449].

На рисунке 53 представлена последовательность СЭМ микрофотографий волокнистых материалов (матов) исходного ПГБ (а), волокна которых содержат ЛВ различной концентрации (б-г). Как видно из этих микрофотографий для исходного ПГБ, растворенного в хлороформе, наблюдается значительное число веретеноподобных утолщений, содержание которых снижается с ростом концентрации ЛВ и совершенно не наблюдается



для волокон ПГБ с максимальной концентрацией ДПД (5%).

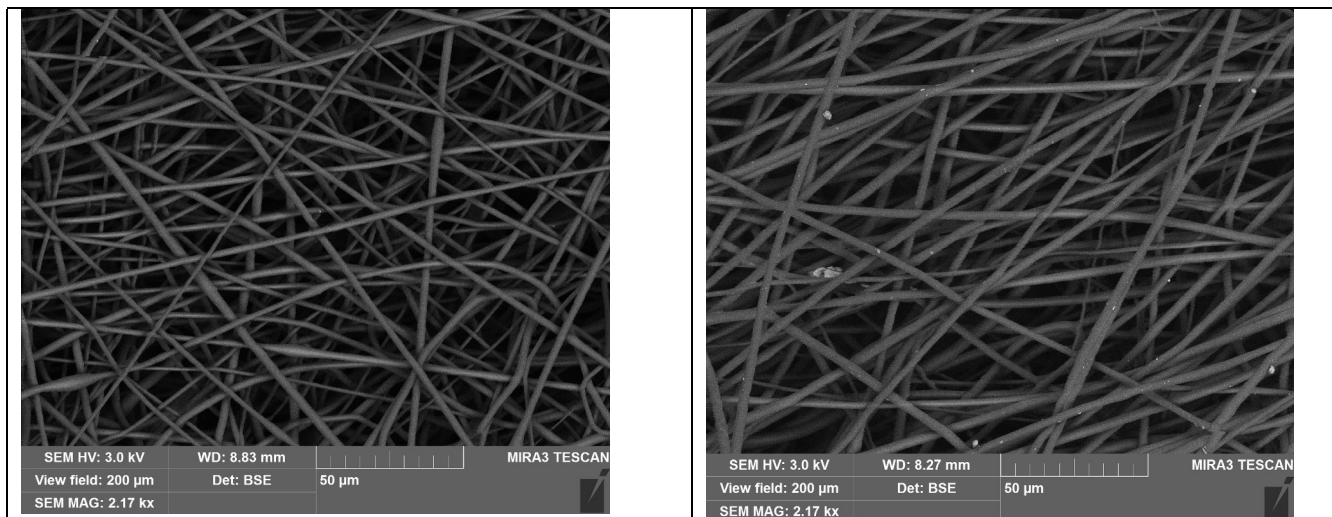


Рисунок 53 - Электронные микрофотографии волокнистых материалов, полученных электроформованием из полимерных растворов состава: исходный ПГБ (а), ПГБ + 1% ДПД (б), ПГБ + 3% ДПД (в), ПГБ + 5% ДПД (г). Стрелки на последней микрофотографии указывают на ассоциаты частиц ЛВ

В процессе электроформования наиболее частой причиной возникновения утолщений на цилиндрических волокнах ПГБ является нарушение стационарного режима истечения полимерного раствора (биения, пульсации и т.п.), которое может быть связано с недостаточной электропроводностью формовочного раствора, либо с его неоптимальной вязкостью. В нашей недавней работе [450], для того чтобы оптимизировать значения физико-химических характеристик были введены соли органического электролита тетрабутиламмонийодид, что привело к более совершенной цилиндрической форме волокна при исчезновении веретеноподобных структур.

В данной работе при отсутствии электропроводящей добавки в растворе ПГБ для единичного волокна наблюдалась последовательность цилиндрических волокон с диаметром (1 - 3 мкм) и веретёноподобных элементов, имеющих максимальный диаметр  $\sim 10$  мкм и протяженностью 20 - 30 мкм. При добавлении в формовочный раствор 1% ДПД средний диаметр цилиндрических элементов таких волокон остается практически неизменным,

но несколько уменьшается длина веретеноподобных структур (<20 мкм) рисунок 53 (б)). При добавлении в формовочный полимерный раствор 3% ДПД на микрофотографии 1 (в) наблюдается лишь незначительное количество утолщений на волокнах. При этом средний диаметр веретеноподобных элементов несколько снижается и достигает значений 5-7 мкм. Их длина также снижается до 15-20 мкм. Дальнейшее увеличение концентрации ДПД в формовочном растворе до 5% приводит к полному исчезновению утолщений на волокнах, см. рисунок 53 (г). В этом случае средний диаметр цилиндрических волокон остается близким к соответствующим элементам предыдущих систем и занимает интервал размеров от 2 до 4 мкм.

Следует отметить, что в последнем случае, т.е. при самой высокой концентрации введенного ЛВ (5%), на поверхности волокна наблюдается наличие дисперсных частиц произвольной формы и размерами от 1 мкм и меньше, а также их ассоциаты. Исчезновение поверхностных ассоциатов после кратковременной (~ 1 мин) их экспозиции в воде позволяет считать, что наблюдаемые частицы образованы молекулами ЛВ, отдельная фаза которых сформировалась в результате быстрого испарения растворителя из волокна и, главным образом, вследствие превышения концентрации ЛВ (5%) его термодинамической растворимости в ПГБ. Рассмотрение предыдущих микрофотографий (рисунок 53 б, в) свидетельствует о том, что при более низких концентрациях (1-3%) отдельная фаза ЛВ на поверхности волокна (на микрофотографиях) не проявляется.

#### ***Термограммы ДСК для ультратонких волокон ПГБ с различным содержанием ЛВ***

В процессе введения ЛВ наряду с изменением геометрии ультратонких волокон (рисунок 53) следует ожидать, что под действием вводимого ЛВ должны меняться их теплофизические и структурные характеристики. При диффузии лекарственного вещества в ПГБ его кристаллическая фаза создает стерические препятствия для движения низкомолекулярного компонента.

Следовательно, кристаллическое состояние ультратонких волокон представляет интерес, как для понимания их структурной организации, так и для описания диффузионного переноса низкомолекулярного компонента.

Для исследования вклада ДПД в процесс кристаллического структурообразования ПГБ при различном содержании ЛВ был использован метод ДСК. С этой целью нами были получены термограммы волокон ПГБ при концентрациях ЛВ 1, 3 и 5 мас. %, а также термограммы исходного ПГБ (0% ЛВ).

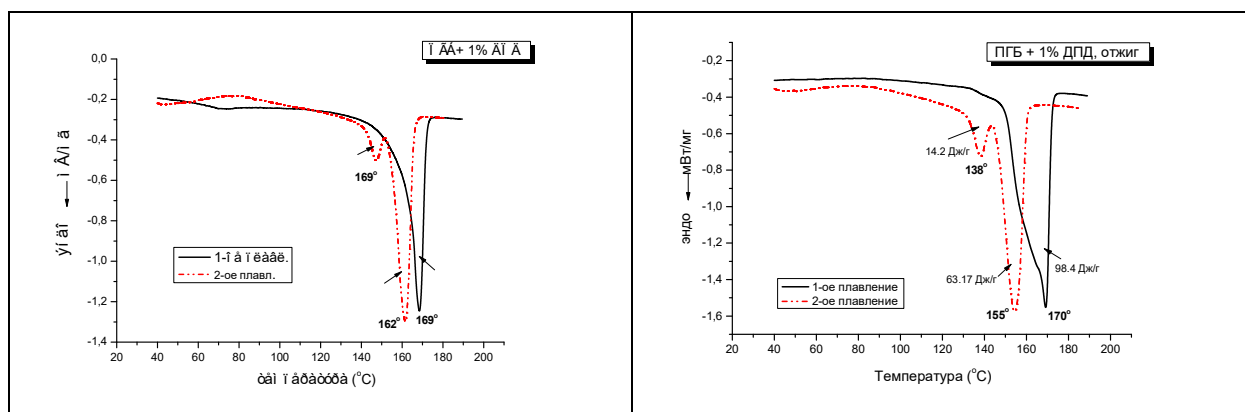
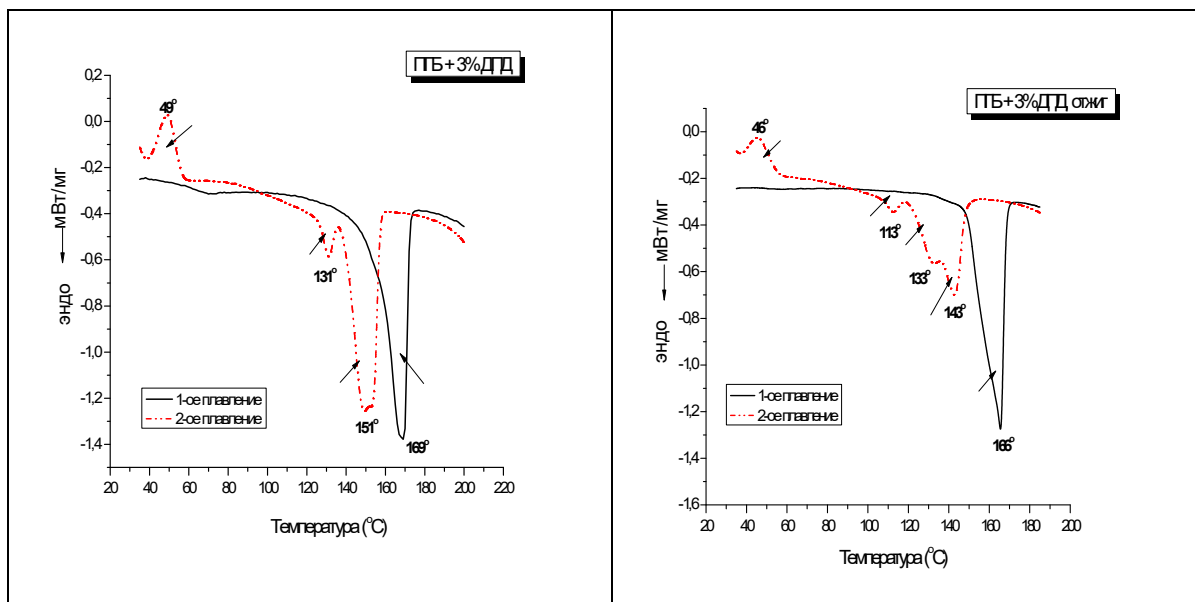


Рисунок 54 - Термограммы ПГБ с 1% дипиродамола

На рисунках 54 и 55 показаны ДСК термограммы волокон ПГБ с различным содержанием ЛВ (1 и 3% ДПД). Образцы здесь представлены в виде исходных волоконных матов, а также этих же матов, но отожженных при температуре близкой к началу плавления ПГБ, а именно при 140 °С в течении 2 часов. На рисунке 54 представлены термограммы волокон ПГБ с 1% ДПД до отжига (а) и после отжига (б). На рисунке 55 аналогичные термограммы волокон ПГБ с 3% ДПД до отжига (а) и после отжига (б). Практически такой же вид, как на рисунке 54а имеют термограммы ПГБ при отсутствии ЛВ (0 %), т.е. для исходных волокон полимера. При составе волокон 3 и 5% ДПД все пики плавления имеют две моды, с различной степенью разрешения (либо в форме слабого плеча, либо в форме двух пиков), степень которой зависит от предыстории образцов, тогда как экзотермические пики кристаллизации всегда представлены в виде одиночного простого пика.



Рисунке 55 - Термограммы ПГБ с 3% дипиридомола

Общий вид термограмм волокон, подвергнутых повторному температурному сканированию в ячейке спектрометра ДСК, существенно отличается от термограмм этих же волокон, полученных при первом сканировании. В результате вторичного нагрева вместо слабо разрешенных максимумов на термограммах ДСК наблюдаются либо два (для ПГБ, содержащего от 0% и 1% ДПД), либо три (для ПГБ, содержащего 3% и 5% ДПД) эндотермических максимума, что показано на соответствующих рисунках 54 и 55.

Как для исходного, так и для отожженного при 140 °С образцов при первом сканировании рядом с отчетливо проявляющимся высокотемпературным максимумом, который соответствует температуре плавления фракции наиболее совершенных по структуре кристаллов ( $T_{M1}$ ), наблюдается неясно выраженное низкотемпературное плечо при температуре  $T_{M2}$ . Подобную картину плавления мы также наблюдали для ПГБ в смесевых пленках и волокнах с хитозаном [451, 452]. Находящийся рядом с  $T_{M1}$  температурный пик в виде плеча (1й скан) или самостоятельного максимума (2й скан) принадлежит плавлению более дефектной, менее структурно организованной фракции кристаллов ПГБ. В работе [453] детально исследующей плавление в зависимости от условий кристаллизации, также

отмечается существование двойного эндотермического пика для образцов ПГБ. Последующий отжиг волокна сдвигает все бимодальные пики плавления в область более высоких температур, а также сильно повышает степень кристалличности полимера. Вторичное сканирование как неотожженных, так и отожженных волокон, приводит к улучшению разрешения двух пиков плавления (рисунки 54 и 55, соответственно) и к уменьшению суммарной удельной теплоты плавления как свидетельство уменьшения общей степени кристалличности ПГБ (см. таблицу 9.).

Таблица 9. Энтальпия ( $\Delta H$ ) и температура плавления ( $T_{пл}$ ) ультратонких волокон смесей ПГБ с ДПД, исследованных методом ДСК

Характеристика	ПГБ	ПГБ+1% ДПД	ПГБ+3% ДПД	ПГБ+5% ДПД
$\Delta H$ Дж/г, 1 скан.	42,9	53,68	72	79,7
$\Delta H$ Дж/г, 2 скан.	34,4; 10,3	45,6; 8,4	67,4; 8,6	70; 5,7
$T_{пл}$ 1 скан.	168,7 <sup>0</sup>	168,5 <sup>0</sup>	166,7; 169,3 <sup>0</sup>	169,3 <sup>0</sup>
$T_{пл}$ 2 скан.	146; 158,8 <sup>0</sup>	146,8; 161,5 <sup>0</sup>	131,2; 149; 153 <sup>0</sup>	119; 137; 146 <sup>0</sup>
Отжиг при 140 <sup>0</sup> (2 часа)				
$\Delta H$ Дж/г, 1 скан	92,1	96,1	96,7	90
$\Delta H$ Дж/г, 2 скан.	11,58; 59,02	17,3; 60	2,8; 20,3; 19,6	3,9; 20,2; 33
$T_{пл}$ 1 скан.	169,4 <sup>0</sup>	169,5 <sup>0</sup>	165,7 <sup>0</sup>	164,7 <sup>0</sup>
$T_{пл}$ 2 скан.	138,8; 155,8 <sup>0</sup>	138,3; 154,6 <sup>0</sup>	112,6; 132,7; 142,8	101,2; 121,3; 135,6 <sup>0</sup>

Из таблицы 9. следует, что удельная энтальпия плавления волокон ПГБ после отжига при сравнении с характеристиками исходных волокон сильно возрастает от 43 до 92 Дж/г для образца без ЛВ, от 54 до 96 Дж/г в образцах с 1% ДПД; в то время, как в ПГБ с 3% и 5% ДПД эта характеристика не меняется или возрастает незначительно от 80 до 90 Дж/г (5% ДПД). Представленные результаты показывают, что термическая обработка переводит кристаллическую фазу ультратонких волокон в более стабильное состояние с высокой степенью кристалличности (~67%) типичной для ПГБ как высококристаллического полимера. Сегментальная

подвижность макромолекул как в исходном, так и отожженном состоянии будет рассмотрена далее, чтобы более детально охарактеризовать физико-химическое состояние волокон при добавлении в них ЛВ.

На термограммах отожженных образцов с высокой степенью кристалличности, где концентрация ЛВ равна 3% и 5%, при втором сканировании, четко проявляются экзотермические максимумы, отражающие холодную кристаллизацию ПГБ. Для неотожженных образцов эффект холодной кристаллизации отсутствует. Отметим, что аналогичная низкотемпературная кристаллизация родственного по физико-химическому поведению полилактида в виде пленок и волокон была также обнаружена в работе [454]. При рассмотрении термограмм нагрева во всем интервале температур и с учетом экзотермического ( $\sim 50^{\circ}\text{C}$ ) и эндотермических пиков ( $140\text{-}170^{\circ}\text{C}$ ) можно полагать, что кристаллы ПГБ, образованные в процессе холодной кристаллизации, вносят заметный вклад преимущественно в энтальпию плавления кристаллической фракции с менее совершенной структурой.

Совокупность результатов при исследовании особенностей геометрии волокон и их термофизического поведения позволяет полагать, что при отсутствии или при низком содержании ДПД в ПГБ образуются веретеноподобные неравновесные структуры, кристалличность которых низка и нетипична для такого высококристаллического полимера как ПГБ. По мере возрастания концентрации ДПД, как низкомолекулярной добавки, эти структуры исчезают, цилиндрические тонкие волокна теперь характеризуются более совершенной и равновесной структурой с увеличенной степенью кристалличности. Аналогичная тенденция наблюдается и при отжиге образцов волокон при содержании ЛВ до 1%. Отжиг образцов ПГБ с более высоким содержанием ЛВ (3 и 5%) не приводит к существенному изменению кристалличности. Отжиг способствует снятию внутренних напряжений в полимере и росту кристалличности за счет прилегающих к кристаллам проходных цепей. В образцах ПГБ с 3 и 5% ЛВ



дипиридомол препятствует процессам докристаллизации. Дополнительная аргументация предложенной интерпретации результатов ДСК и СЭМ была получена с использованием зондового метода ЭПР.

### ***Динамические характеристики межкристаллической фазы в ультратонких волокнах ПГБ в присутствии ЛВ***

Структура межкристаллитных областей в волокнах ПГБ, содержащих ЛВ, непосредственно связана со степенью совершенства и с концентрацией кристаллической фазы как путем пространственной организации проходных цепей, так и через размещение аморфных молекулярных клубков. Последние в случае высокой степени кристалличности испытывают деформацию и конформационные пространственные затруднения. Поэтому необходимо различать две альтернативные ситуации, первая: когда степень кристалличности низка и расстояние между кристаллитами и ламелями полимера достаточно велико, так что относительно малая концентрация ЛВ ( $\leq 3\%$ ) распределяется в межкристаллитных областях, и должна слабо влиять на конформацию полимерных молекул. Другая ситуация возникает, когда в высоко-кристаллическом полимере (таком как ПГБ) созданы условия для реализации высокой степени кристалличности, например, в результате отжига. В этом случае доля полимерных сегментов, включенных в некристаллические области, мала, возрастает вклад проходных вытянутых цепей, а концентрация введенного ЛВ, отнесенная к объему межкристаллической фазы, может превышать его термодинамическую растворимость. Тогда избыток низкомолекулярного компонента вытесняется из объема ПГБ с образованием самостоятельной фазы ЛВ на поверхности волокна (что было продемонстрировано на рисунке 53г), а оставшиеся в объеме молекулы ЛВ потенциально способны влиять на конформацию и динамику полимерных сегментов в межкристаллитных областях полимера.

Структуру и молекулярную динамику этих областей достаточно эффективно можно исследовать методом ЭПР с использованием хорошо разработанной зондовой техники стабильных нитроксильных радикалов, как

и в случае описанных нами пленок [455]. ЭПР спектры радикала ТЕМПО в волокнах ПГБ имеют сложный вид и представляют суперпозицию двух более простых спектров, которые соответствуют двум популяциям радикалов с различающимися временами корреляции  $\tau_1$  и  $\tau_2$ , где  $\tau_1$  характеризует быструю молекулярную подвижность в менее плотных, а  $\tau_2$  - медленную подвижность в более плотных межкристаллитных областях (рисунок 56).

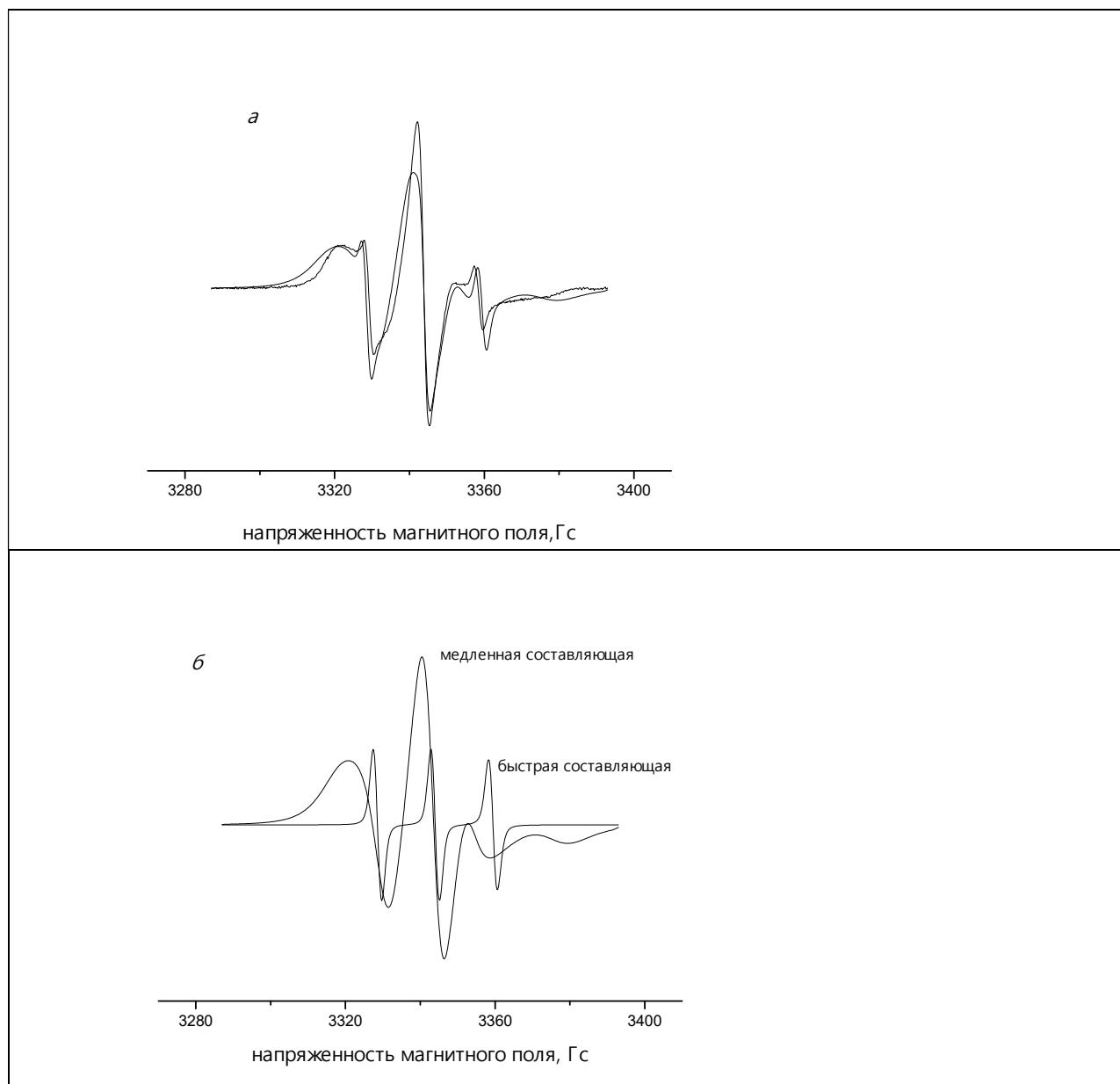


Рисунок 56 - Экспериментальные (а) и теоретические спектры (б) ЭПР нитроксильного радикала ТЕМПО в ПГБ с 1% дипиридомола

Оценка соотношения концентраций двух популяций радикалов, занимающих различные по плотности области ПГБ была проведена путем

математической обработки спектров, используя специальную программу NLSL, аналогично процедуре, описанной ранее в работе [456]. Соответствующие расчеты показали, что содержание плотных областей в межкристаллитном пространстве ПГБ превалирует над содержанием менее плотных областей. Более того, при добавлении в волокно ЛВ оно продолжает увеличиваться в соответствии с последовательностью  $0,90 (0) < 0,93 (1) < 0,94 (3) < 0,95 (5)$ , где цифры в скобках здесь и ниже обозначают процентные по массе концентрации ДПД.

По мере роста концентрации плотной фракции в межкристаллитных областях ПГБ наблюдается соответствующее снижение скорости вращения радикала, и, следовательно, происходит замедление молекулярной подвижности макромолекул. Чтобы количественно охарактеризовать подвижность радикала в образцах с различной кристалличностью, мы вновь использовали указанную выше программу NLSL и рассчитали времена корреляции быстрой ( $\tau_1$ ) и медленной ( $\tau_2$ ) составляющих вращения радикала в волокнах ПГБ. Для медленной составляющей наблюдаются определенные изменения значений  $\tau_2$  в волокне, а именно величина этого динамического параметра увеличивается с ростом содержания ДПД в последовательности  $6,6 \cdot 10^{-9} \text{ с} (0\%) > 7,1 \cdot 10^{-9} \text{ с} (1\%) > 8,8 \cdot 10^{-9} \text{ с} (3\%) > 9,0 \cdot 10^{-9} \text{ с} (5\%)$ , что свидетельствует о замедлении молекулярной подвижности радикала и, соответственно, снижении молекулярной подвижности цепей ПГБ в межкристаллитных областях. Время корреляции для быстрой составляющей во всех образцах, за исключением ПГБ с 5% ДПД ( $7 \cdot 10^{-10} \text{ с}$ ) составляло  $2,4 \cdot 10^{-10} \text{ с}$ , т.е. более чем на порядок ниже. Следовательно количественное и качественное изменение кристаллической фазы полимера влияет на динамику цепей в более плотных областях межкристаллитного пространства и практически не оказывает влияния на быструю составляющую динамики цепей в менее плотных межкристаллических областях. Данные результаты могут получить свое объяснение в рамках модели гетерогенного (бинарного) строения межкристаллических областей полимеров с высокой степенью

кристалличности [457]. Инкапсуляция парамагнитного зонда в области выпрямленных проходных цепей, т.е. в более плотных областях некристаллической фазы, примыкающих к поверхности кристалла, должно привести к зависимости динамики его вращения от концентрации и состояния кристаллов. Действительно, эти фрагменты полимерной цепи с преобладанием выпрямленной конформации принимают основное участие в совершенствовании и докристаллизации кристаллов полимера. Поэтому молекулы зонда с временем корреляции  $\tau_2$  в этих областях оказываются чувствительными к изменению степени кристалличности ПГБ. Напротив, молекулы этого же зонда, размещенные на значительном расстоянии от кристаллов в областях с быстрой сегментальной подвижностью и приближающиеся по своим динамическим характеристикам к аморфной фазе полимера, практически не чувствительны к состоянию кристаллов ПГБ и в некоторых пределах сохраняют свое постоянство.

Таким образом, как показывает комбинация динамических характеристик и термофизических параметров, между содержанием кристаллической фазы ПГБ (структурная характеристика) и величиной времени корреляции (динамическая характеристика) наблюдается определенное соответствие, так что молекулярная подвижность снижается по мере уменьшения общего объема межкристаллитных областей из-за роста кристалличности ПГБ и, следовательно, вовлечения все большего числа полимерных сегментов в плотные области полимера.

Время термического отжига при 140 °С для комбинаций ПГБ/ЛВ при отсутствии или низком содержании ЛВ для ряда образцов существенным образом влияет на динамику вращения радикала ТЕМПО. Тогда как для высококристаллических волокон (с 3 и 5% ДПД) этот процесс слабо влияет на молекулярную подвижность зонда, а следовательно, и на молекулярную подвижность цепей (рисунок 57).

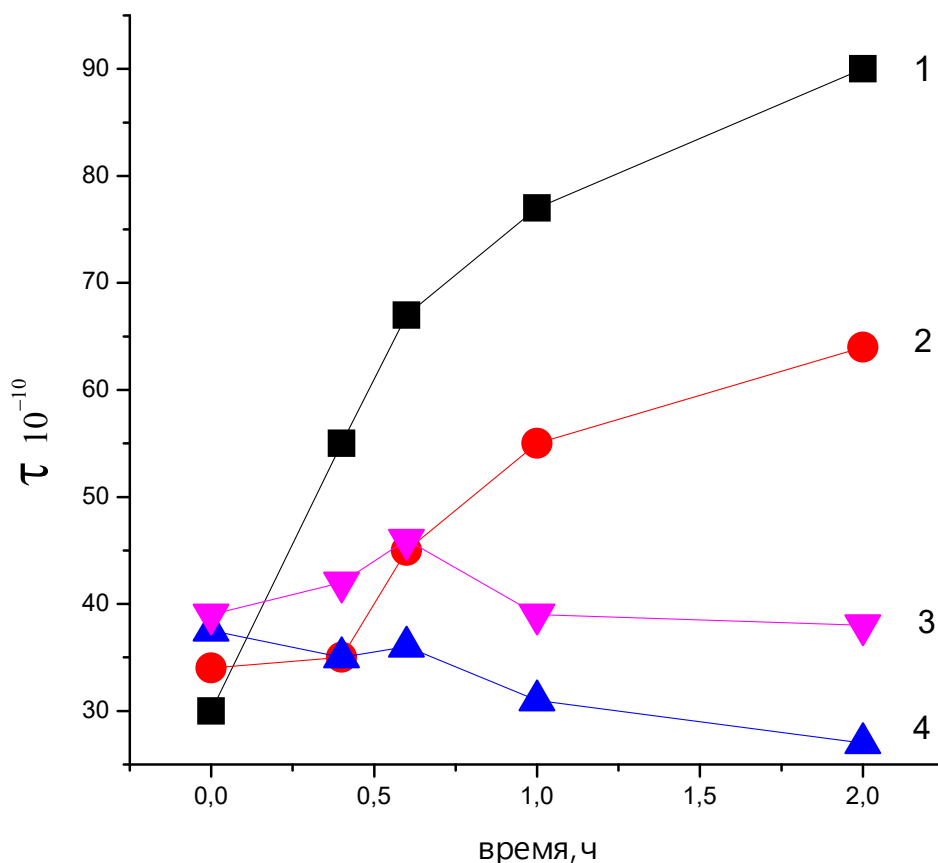


Рисунок 57 - Зависимости времени корреляции ( $\tau$ ) (отжиг при  $140^0$  С) от времени отжига: 1 – ПГБ, 2 – ПГБ с 1%, 3 – ПГБ с 3%, 4 – с 5% ДПД

С ростом времени температурного воздействия в образцах ПГБ и ПГБ с 1% ДПД существенно возрастает время корреляции приблизительно в 3 и 2 раза, соответственно. Напротив, при большем содержании ДПД, 3 и 5% подвижность зонда меняется достаточно мало - не более 40%. Более слабые изменения динамики наблюдаются в высококристаллических композициях, где как начальная, так и конечная кристалличность достаточно высоки. Здесь отжиг не столько увеличивает степень кристалличности, например для ПГБ с 5% ДПД эта величина возрастает от 56% до 64%, а для ПГБ с 3% практически не меняется эта величина, сколько нарушает совершенство кристаллов о чем свидетельствует снижение основной температуры плавления  $T_{M1}$  от  $164,7$  до  $135,6^0$  С в ПГБ с 5% ДПД и от  $165,7$  до  $142,8^0$  С в ПГБ с 3% ДПД. Отжиг, вероятно, вызывает частичное разрыхление межкристаллических областей вследствие наличия достаточно большой концентрации ЛВ, что подтверждается небольшими изменениями времени

корреляции вращательной подвижности зонда, а следовательно, небольшими изменениями молекулярной подвижности в волокнах ПГБ с 3% и 5% ДПД.

Ранее в работах [458-460] для оценки сегментальной динамики гетерогенных межкристаллических областей мы использовали характеристический параметр в виде отношения интенсивностей первой (медленная составляющая)  $I_{+1}$  и второй (быстрая составляющая) компонент спектра  $I_{+2}$  ЭПР. При определенных условиях это отношение характеризует долю более плотных областей, где подвижность радикала равна  $\tau_2$ . Соответствующее отношение, полученное для ультратонких волокон системы ПГБ-ДПД, представлено на рисунке 58.

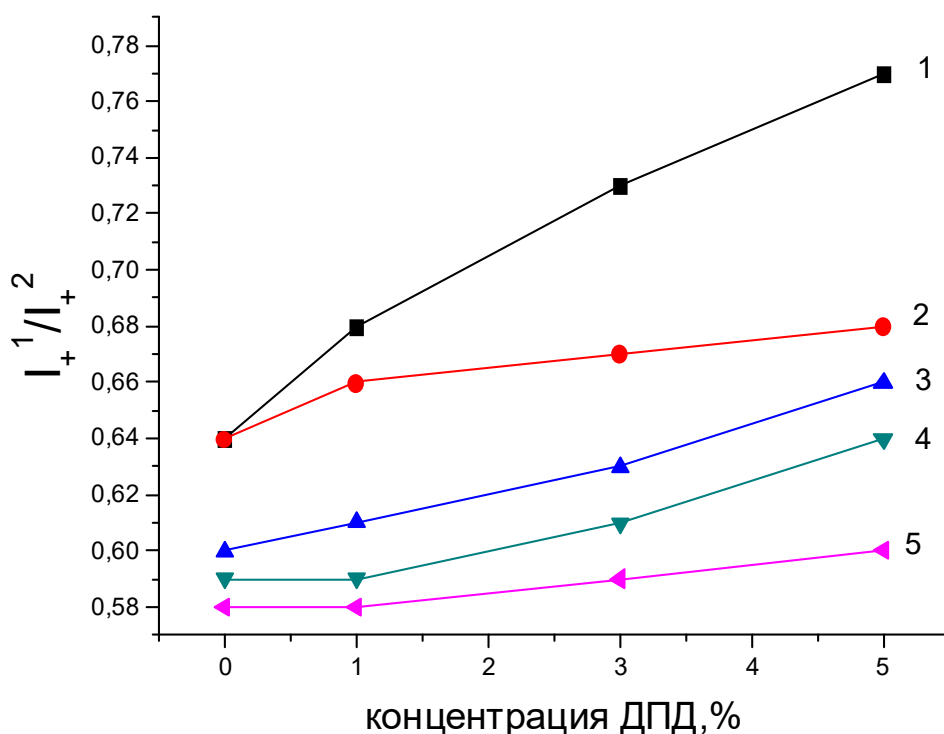


Рисунок 58 - Отношение интенсивностей  $I_{+1}/I_{+2}$  первой (медленная составляющая  $I_{+1}$ ) и второй (быстрая составляющая  $I_{+2}$ ) компонент спектра для образцов 1 – исходный, 2 – 0,3 часа, 3 – 0,6 часов, 4 – 1 час, 5 -2 часа после отжига при  $140^{\circ}\text{C}$

Из этого рисунка видно, что для исходных, неотожженных полимеров доля медленной составляющей растет по мере роста концентрации ДПД, что

свидетельствует об увеличении вклада медленной составляющей в общий процесс подвижности.

Здесь, как и в предыдущем рассмотрении, расхождение сегментальной динамики по мере возрастания кристалличности образцов при росте времени отжига нивелируется. Достаточно сравнить кривые 2 и 5, соответствующие отжигу в течении 0,3 ч. и 2 ч., чтобы заметить, что соотношения рыхлых и плотных областей при малом времени температурного воздействия сильно отличаются (кривая 2), тогда как более длительный отжиг, приводящий к росту кристалличности во всех образцах и особенно в волокнах с низким содержанием ЛВ, показывает незначительную разницу между различной плотности. Кроме того, в соответствии с общей тенденцией с ростом степени кристалличности волокон доля более плотных межкристаллических областей также возрастает. Таким образом, проведенный режим отжига в наибольшей степени воздействует на сегментальную динамику волокон ПГБ с низким содержанием ДПД (0 и 1%), а по мере роста концентрации ЛВ этот эффект нивелируется, т.е. проявляется менее заметно.

Суммируя полученные результаты можно отметить, что в присутствии ЛВ из раствора ПГБ методом электроспиннинга формируются ультратонкие волокна различной геометрии со структурой различной степени равновесия и совершенства (кристалличность и состояние аморфной фазы). Неравновесность межкристаллических областей для ПГБ с отсутствием или низким содержанием ДПД находит свое подтверждение в динамике зонда и возрастании кристалличности в результате отжига. Все результаты, включающие влияние концентрации ЛВ на форму волокна, его динамические характеристики находится в хорошем соответствии с термофизическими параметрами системы и должны найти непосредственное приложение при описании направленного и пролонгированного транспорта биоактивных соединений.

Естественным продолжением этих исследований является переход к изучению диффузионной кинетики лекарственного вещества из ультратонких

волокон. Далее в работе проведено изучение зависимости диффузионного транспорта как основного процесса, ответственного за контролируемое высвобождение лекарственного вещества, от геометрических размеров волокна, его кристалличности и пористости фибриллярных пленок.

Полученные ранее результаты нами будут учтены при рассмотрении сегментальной динамики и диффузионной кинетики, т.е. двух фундаментальных процессов, определяющих скорость и механизм контролируемого высвобождения лекарственного вещества из полимерных терапевтических систем.

### ***Абсорбция воды в ультратонких волокнах ПГБ***

Абсорбция, диффузионная подвижность и состояние молекул воды в ультратонких биоразлагаемых волокнах ПГБ представляют самостоятельный интерес как при рассмотрении кинетики гидролитических реакций, где основным реагентом является вода, так и при описании физико-химических явлений, наблюдаемых на поверхности и в объеме волокна. Прежде всего, следует отметить развитие процессов физического старения, протекающих на структурно-морфологическом и кристаллическом уровнях, а также комплексное изменение барьерных, механических, оптических и других характеристик как отражение структурной эволюции ПГБ под действием проникающей в волокно влаги.

Сорбция и диффузионный транспорт воды в пленках ПГБ подробно рассмотрены ранее в ряде работ, в которых проводили оценку коэффициентов диффузии и изотерм абсорбции воды, исследовали сегментальную подвижность молекул ПГБ и были представлены микрофотографии поверхности образцов, полученных методом СЭМ, а также их структурно-кристаллические характеристики [294, 461, 462].

Отличительной особенностью фибриллярных пленок, образованных ультратонкими волокнами методом электроформования, от монолитных пленок, полученных из раствора или расплава, является их высокая пористость. Для субмикронных волокон расстояние между единичными



филаментами сопоставимо, а чаще в несколько раз превосходит диаметр самого волокна. Кроме того, для матриц пленочного типа, полученных электроформованием, распределение волокон по величине диаметра является достаточно широким, что находит свое отражение в большом диапазоне изменения размера пор.

Эффективную объемную долю пор  $\varphi_P$ , образованных статистически распределенными и произвольно ориентированными волокнами в фибриллярной пленке, оценивали по формуле:

$$\varphi_P = [1 - (M_m/SL\rho_f)], \quad (14)$$

где  $M_m$  – навеска фибриллярного образца,  $S$  и  $L$  – его площадь и толщина соответственно,  $\rho_f$  – удельная масса волокна.

Для цилиндрических волокон величина  $\varphi_P$  зависит от их диаметра (табл. 10).

Таблица 10. Влияние среднестатистического диаметра волокна на пористость и объемную долю ПГБ в фибриллярной пленке

Среднее значение радиуса волокна, мкм	Объемная доля волокна	Пористость, %
2.2	0.16	84
0.95	0.22	78
0.71	0.28	72
0.55	0.34	66

Таким образом, суммарная изотерма сорбции воды в волокнистой матрице представляется в виде трех слагаемых, отражающих следующие процессы: собственно объемную сорбцию молекул воды в каждом отдельно взятом филаменте, где эта величина определяется термодинамическими характеристиками полимера и сорбента; адсорбцию этих же молекул на поверхности филаментов; при высоком давлении паров или при контакте с

жидкостью образование водной фазы, заполняющей межволоконистое пространство. Соотношение между этими процессами зависит от гидрофильности полимера, температуры и активности паров воды.

По классификации, предложенной Рейнтлингером и Чалых [292], ПГБ относится к классу полимеров с умеренной гидрофобностью, т.е. их растворимость в воде близка к растворимости в гидрофобных пластиках, таких как, например, синтетические полиэфиры. При нормальных условиях монолитные пленки ПГБ поглощают доли массового процента воды [327]. При формировании пленок из раствора методом полива концентрация равновесно сорбированной воды возрастает вследствие нарушения их монолитности в виде некоторого количества пор, образованных испарением высоколетучего растворителя (хлороформ, дихлорэтан и другие). Наибольшая сорбционная емкость наблюдается для фибриллярных пленок, полученных электроформованием раствора ПГБ в хлороформе. Все три ситуации отражены на рисунке 59, где приведены изотермы сорбции воды образцами ПГБ, полученными тремя указанными выше способами. Здесь же в качестве характеристик представлены микрофототографии поверхностей этих образцов, полученные методом СЭМ.

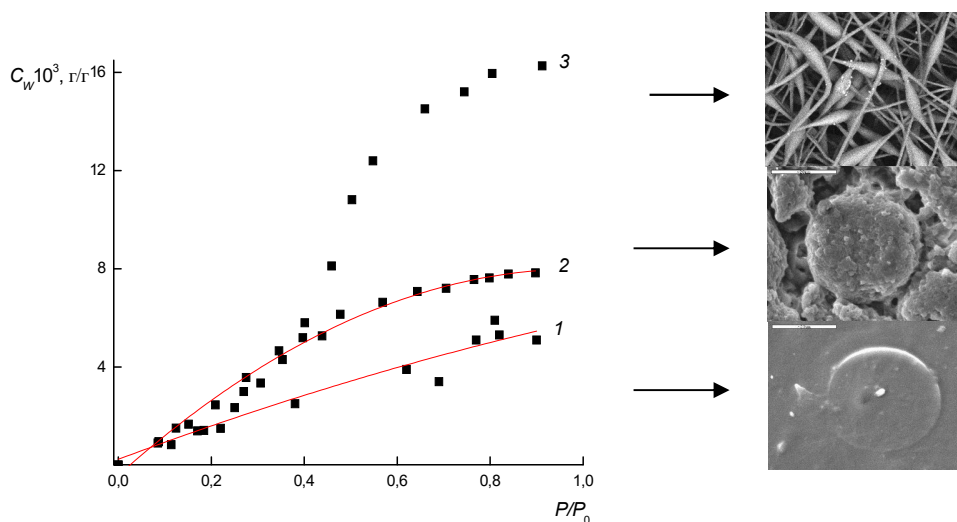


Рисунок 59 - Изотермы абсорбции паров воды для пленок ПГБ, полученных из расплава (1) и раствора в хлороформе (2), а также для волокнистого мата

(3) при 37 °С. Для каждого образца представлены соответствующие микрофотографии СЭМ (масштаб 1 : 2000)

В отличие от пленочных образцов, изотермы которых имеют традиционный вид и удовлетворительно описываются уравнениями Генри и Лэнгмюра, и константы которых при различных значениях температуры были приведены в работе [307, 387], изотерма абсорбции воды фибриллярными пленками ПГБ качественно и количественно отличается от двух предыдущих. Во-первых, она имеет характеристическую точку, в которой меняется первая производная функции  $C_w (P/P_0)$ , что более типично для уравнения БЭТ. Во-вторых, при одинаковой активности паров и той же температуре общее количество поглощенной воды в пористом мате в несколько раз превышает количество воды в монолитных пленках ПГБ. Последний эффект определяется не только термодинамической растворимостью воды в полимере, но и существованием многослойной адсорбции, а также частичным поглощением воды в порах и капиллярах.

Воздействие водной среды на сегментальную подвижность ультратонких волокон ПГБ с различным содержанием лекарственного вещества было изучено ЭПР-методом с использованием молекулярного зонда ТЕМПО. Фибриллярные образцы в виде пленочных матов экспонировали в дистиллированной воде при повышенной температуре (70 °С). Результаты расчета времен корреляции ( $\tau_c$ ) представлены на рис. 60, где показано изменение их значений от длительности времени экспозиции в воде при различной концентрации ДПД.

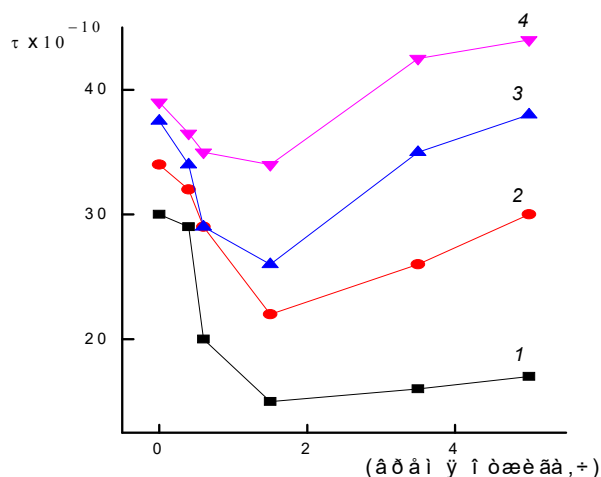


Рисунок 60 - Зависимость времени корреляции от длительности экспозиции волокон ПГБ в воде при 70 °С. Концентрация ДПД исходная (1), 1(2), 3(3) и 5 мас.% (4)

Как видно из приведенных на рисунке данных, на начальном этапе водного воздействия (до ~1.5 ч) наблюдается снижение времени корреляции  $\tau$ , что характеризует рост молекулярной подвижности как результат частичной пластификации ПГБ. При более длительном совместном действии на полимер воды и температуры в системе происходит небольшой рост величины  $\tau$ , наблюдаемый для всех волокон.

Ранее было показано [363], что для монолитных пленочных образцов смешение умеренно гидрофобного полимера ПГБ с высокогидрофильным хитозаном при комнатной и физиологической температурах (25 и 37 °С, соответственно) приводит к гидрофилизации системы, которая проявляется в возрастании ее сорбционной емкости и в экспоненциальном росте коэффициентов диффузии лекарственного вещества. По-видимому, некоторую отдаленную аналогию можно провести и для исследуемой системы в случае малых времен экспозиции в условиях водно-температурного воздействия. В дальнейшем пластифицирующее влияние воды, наиболее интенсивно реализующееся в межкристаллитном пространстве ПГБ, создает благоприятные условия для завершения его дополнительной кристаллизации и, следовательно, приводит к более упорядоченному и плотному состоянию межкристаллитных областей, в

которых расположен молекулярный зонд. В результате скорость его вращательной диффузии снижается, что и находит отражение в росте времен корреляции (рисунок 60).

### ***Диффузионно-кинетический аспект контролируемого высвобождения***

#### ***ЛВ из волокон ПГБ***

Переход от традиционных к современным терапевтическим системам для адресной и пролонгируемой доставки лекарственных веществ заключается в применении субмикронных и наноразмерных полимерных структур, среди которых особенный интерес вызывают ультратонкие волокна [464-466]. Ультратонкие наноструктурированные системы отличаются от макроскопических волокон и пленок развитой поверхностью и высокой абсорбцией лекарственного вещества. Более того, получение клеточных матриц в биоинженерии (скаффолдов) [467] или создание эффективных раневых покрытий [468] практически неосуществимо без использования этого вида волокон, сформированных в виде пористых пленок или трехмерных матричных конструкций. Дополнительным преимуществом фибриллярного ПГБ, используемого в виде материалов терапевтической направленности, является его способность к контролируемому разложению в биологической среде и биосовместимость [469, 470].

Процесс контролируемой адресной доставки биологически активных веществ, например гормона роста [471], противовоспалительных [472] или антидиабетических лекарств [473], не может быть полноценно описан без рассмотрения диффузионной кинетики транспорта лекарственного вещества. В этой связи, несмотря на впечатляющие технологические достижения в создании ультратонких волокон, решение диффузионных и ферментативно-гидролитических проблем в системах “нанофибрилла–лекарственное вещество” встречается в крайне ограниченном числе работ (см. например, [474 - 476]) и требует углубленного рассмотрения как на экспериментальном, так и теоретическом уровнях. Для решения поставленной выше диффузионно-кинетической задачи были проведены измерения

контролируемого высвобождения лекарственного вещества из волокнистых пленок с различной концентрацией.

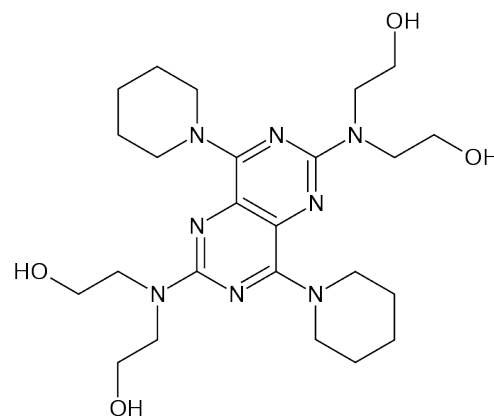
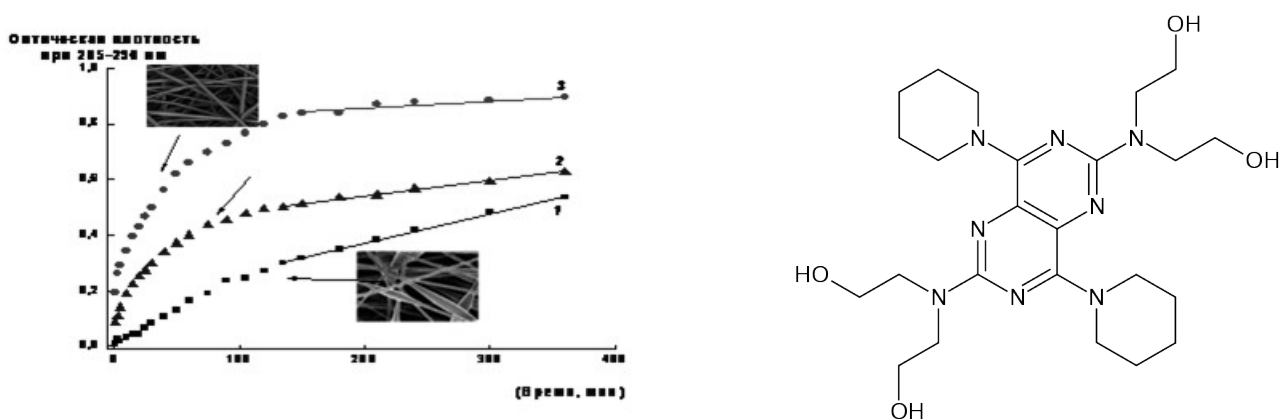


Рисунок 61 - Типичные кинетические профили контролируемого высвобождения ДПД из волокон ПГБ. Концентрация ДПД 1(1), 3(2) и 5 мас.% (3). Микрофотографии иллюстрируют форму волокон; увеличение СЭМ в масштабе 1 : 1000. Структурная формула дипиридамола

На рисунок 61 приведены типичные кинетические кривые выхода лекарственного вещества (ДПД) из волокон с преобладанием эллипсоподобной или цилиндрической геометрической формы и с различной концентрацией лекарственного вещества. Как и в случае системы “лекарственное вещество–монолитная пленка ПГБ” [477], 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.

При такой постановке задачи кинетический профиль высвобождения лекарственного вещества описывается далее уравнениями (16) и (17).

В течение интервала времени  $\Delta t$  масса лекарственного вещества, высвободившегося из волоконного материала (фибриллярной пленки)  $\Delta M_{\text{лекарст.вещ.}}$ , представляет сумму двух слагаемых: количества лекарственного вещества, поступившего в объем раствора по диффузионному механизму ( $\Delta M_D$ ), и количества лекарственного вещества, перешедшего в раствор в результате частичной потери массы волокна  $\Delta m_p$ , содержащей, соответственно  $\Delta M_k$  граммов лекарственного вещества, прочно иммобилизованного и не способного к диффузии в полимерной среде:

$$\Delta M_{\text{лекарст.вещ.}}/\Delta t = \Delta M_D/\Delta t + \Delta M_k/\Delta t \quad (15)$$

С учетом постоянства объема окружающего раствора  $V$  и интенсивного перемешивания внешнедиффузионными процессами можно пренебречь. В этом случае для фибриллярной пленки по аналогии с монолитной непористой пленкой можно записать диффузионно-кинетическое уравнение:

$$(\partial M_{\text{лекарст.вещ.}}/\partial t)/V = \partial C_{\text{лекарст.вещ.}}/\partial t = D_{\text{эф}}[\partial^2 G_{\text{лекарст.вещ.}}/\partial x^2] + k_h, \quad (16)$$

где  $C_{\text{лекарст.вещ.}}$  и  $G_{\text{лекарст.вещ.}}$ —текущая концентрация лекарственного вещества, поступившая во внешний объем  $V$  и концентрация лекарственного вещества, способная диффундировать в полимерном образце соответственно;  $D_{\text{эф}}$ —эффективный коэффициент диффузии, принятый независимым от координаты и времени, и  $k_h$ —константа потери массы волокна, преимущественно за счет гидролиза сложноэфирных групп ПГБ.

В пленке, образованной беспорядочным переплетением волокон,  $D_{\text{эф}}$  определяется двумя процессами: диффузионной подвижностью молекул ЛВ в объеме волокна ( $D_f$ ) и транспортом лекарственного вещества в порах,

образующих межволоконное пространство и заполненных растворителем ( $D_w$ ). Представляя диффузионный перенос как последовательность десорбции лекарственного вещества из волокна и последующий транспорт в межволоконном пространстве, т.е. двухслойную среду, в соответствии с упрощением Кранка [478] эффективный коэффициент диффузии имеет вид:

$$L_M/2(D_{эф}) = R_f/D_f + L_w/2D_w, \quad (17)$$

здесь  $R_f$  и  $L_w$ —средние характеристические размеры длины диффузионного пути лекарственного вещества в волокне и межволоконном пространстве соответственно. В силу симметрии задачи при двухсторонней десорбции, эти размеры и диаметр волокна поделены на два. Для цилиндрического волокна таким параметром является его радиус, тогда как для  $L_w$ , в соответствии с уравнением Мекки и Мейерса [479], была выбрана поправка на удлинение диффузионного пути

$$L_w = [(1 + \varphi_f)/(1 - \varphi_f)]^2 L_M, \quad (18)$$

где  $\varphi_f$ —объемная доля полимерных волокон в фибриллярной пленке, величина которых, также как и среднестатистические радиусы приведены в таблице 10.

Эту поправку ранее использовали для описания диффузии лекарственного вещества в магнитных композициях ПГБ, где частицы магнетита образуют протяженные агрегаты [480].

С учетом вводимых поправок на перенос в водной фазе, а также принимая во внимание поправку на степень кристалличности полимера  $F_c = (1 - \alpha_c)$ , предложенную в работе [390], уравнение (12) примет более конкретный вид:

$$L_M/D_{эф} = \Phi_f/([1 - \alpha_c]D_f) + [(1 + \varphi_f)/(1 - \varphi_f)]^2 L_M/D_w, \quad (19)$$

позволяющий перейти к сопоставлению вклада двух процессов в общую диффузию лекарственного вещества.

Поскольку значения коэффициентов диффузии лекарственного вещества в ПГБ ( $D_f$ ) на несколько порядков ниже соответствующего



коэффициента в воде, последнее слагаемое в правой части уравнения (19) становится намного меньше первого, что приводит к упрощению выражения для диффузионного коэффициента лекарственного вещества в ПГБ:

$$D_f = \Phi_f D_{\text{эф}} / L_M F_c, \quad (20)$$

здесь геометрические  $\Phi_f$  и  $L_M$  и структурная  $F_c = 1 - \alpha_c$  характеристики были определены нами выше. Упрощение уравнения (19) возможно при условии, что лимитирующей стадией десорбции лекарственного вещества из волокнистой пленки толщиной  $L_M$  является диффузионный процесс в волокне. Подобный вывод не является универсальным, так как при уменьшении пористости системы, т.е. при росте доли волокна, его более плотной укладке, а также при возрастании концентрации гидрофильных групп в полимере, а именно при его гидрофиллизации и соответствующем росте  $D_f$ , необходимо учитывать оба слагаемых, значения которых могут быть сопоставимыми по величине.

Уравнение диффузии для цилиндрического волокна, где лекарственное вещество в начальный момент времени равномерно распределено по объему было представлено Кранком в работе [480]:

$$\partial G_{\text{лекарст.вещ}} / \partial t = (1/r) D_f [\partial(r \partial G_{\text{лекарст.вещ}} / \partial r) / \partial r] \quad 0 < r < R_f, \quad (21)$$

где  $r$ —координата радиальной диффузии, а символ  $G_{\text{лекарст.вещ}}$ , как и в уравнении (16), обозначает концентрацию подвижной фракции лекарственного вещества в цилиндрическом волокне с соответствующим постоянным коэффициентом диффузии  $D_f$ ;  $R_f$  —средний радиус волокна. Начальное и граничные условия, соответствующие десорбции лекарственного вещества из цилиндрического волокна имеют вид:

$$G_f = G_f^0 \text{ при } t = 0 \text{ (в начальный момент времени)}$$

$$G_f = 0 \text{ при } r = R \text{ (на границе волокно–раствор).}$$

Второе граничное условие записывается из соображений симметрии и указывает на отсутствие потока в центре единичного волокна  $r = 0$ :

$$\partial G_{\text{лекарст.вещ}} / \partial r = 0.$$

В работе [481] показано, что решение уравнения (21) позволяет получить зависимость кумулятивного количества лекарственного вещества, поступающего из волокна в окружающую среду по диффузионному механизму  $M_t^D$ , от времени контакта с водной средой  $t$  подчиняется следующему уравнению:

$$M_t^D/M_\infty^D = [16D_f/\pi R_f^2]^{1/2} t^{1/2} - [D_f/R_f^2]t, \quad (22)$$

где  $M_\infty^D$  - предельное значение  $M_t^D$  при условии  $t \rightarrow \infty$ .

Для уравнений (21) и (22), рассматривающих перенос лекарственного вещества через боковые стенки цилиндра, предполагается, что длина волокна превосходит его радиус как минимум в 5 раз [482], и это требование строго выполняется для волокон бесконечной длины, получаемых технологией электроспиннинга. Кроме того, последнее уравнение справедливо при условии  $M_t^D/M_\infty^D \leq 0.4$ . Комбинация уравнений (15) и (22) дает окончательное выражение для высвобождения лекарственного вещества из цилиндрических волокон как с учетом потери массы при гидролизе, так и за счет диффузии лекарственного вещества:

$$M_t/M_\infty = [16D_f/\pi R_f^2]^{1/2} t^{1/2} + k_c t, \quad (23)$$

здесь  $k_c = k_h - [D_f/R_f^2]$ . 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 рисунок 61, соответствуют уравнению (23), 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 62).

Таблица 11 - Сорбционные, кинетические и диффузионные характеристики системы волокно ПГБ–ДПД

ДПД, мас. %	$R_f \times 10^4$ , см <sup>2</sup>	$D_f \times 10^{12}$ , см <sup>2</sup> /с	$C_\infty^D \times 10^2$ , г/г	$C_\infty^h \times 10^2$ , г/г	$C^{Int} \times 10^2$ , г/г	$k_c \times 10^5$ , с <sup>-1</sup>	$k_h \times 10^5$ , с <sup>-1</sup>
----------------	--	--	-----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--	--

5	1.6	1.5	3.35 (53%)	1.65 (34%)	0.65 (13%)	4.4	1.4
3	2.5	3.2	1.79 (56%)	0.89 (32%)	0.32 (12%)	6.1	1.1
1	9.8*	6.9*	0.78 (78%)	0.22 (22%)	0	9.4	8.5*

Концентрация подвижной фракции  $C_{\infty}^D$  и неподвижной  $C_{\infty}^h$  фракции ДПД в волокне;  $C^{\text{Int}}$  – концентрация ДПД в межволоконном пространстве.

В скобках указаны проценты каждой фракции.

В таблице 11 приведены структурные и диффузионные характеристики исследуемой системы, включая расчеты коэффициентов диффузии  $D_f$  по уравнению (23). При упрощении уравнения (19) приведены литературные данные по диффузии ДПД в водной среде ( $D_w = 6.5 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ ). Сопоставление этого значения с результатами измерения диффузионных коэффициентов в волокне еще раз подтверждает справедливость подобного допущения. Отметим, что низкие значения  $D_f$  удовлетворительно согласуются со столь же низкими значениями диффузионной подвижности ДПД в микрочастицах ПГБ, диаметр которых сопоставим с диаметром волокна [483].

\*Эти результаты должны рассматриваться как оценочные, так как геометрический элемент волокна – эллипсоид вращения аппроксимировался цилиндрической формой.  $k_h$  – константа гидролитической деструкции,  $k_h = k_c - (D_f/R_f^2)$ .

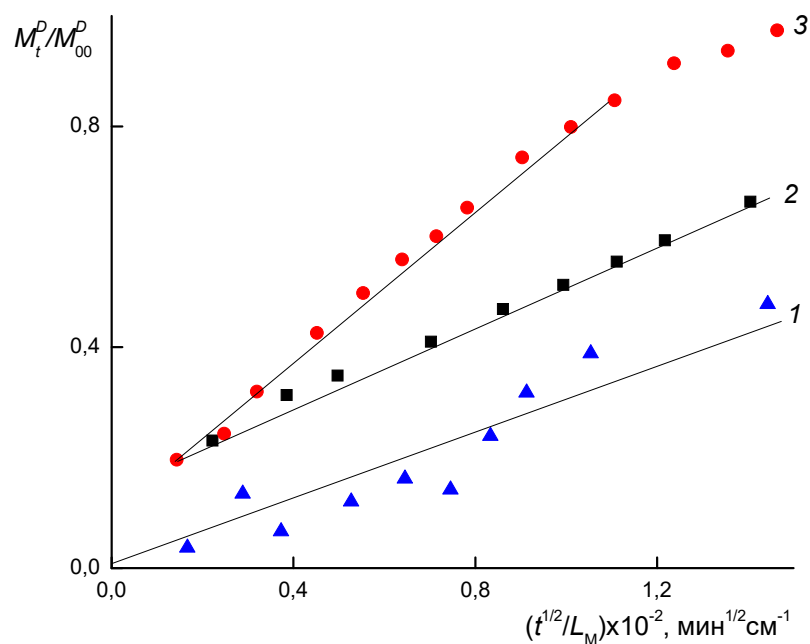


Рисунок 62 - Кинетические кривые высвобождения ДПД из волокон ПГБ, представленные в диффузионных координатах. Концентрация ДПД 1 (1), 3 (2) и 5 мас.% (3);  $L_M$  – толщина фибриллярной пленки

Сопоставление экспериментальных результатов, представленных на рисунке 62 и в таблице 11 соответствующими символами, и расчетов по уравнениям (20) и (23), показанных сплошными линиями, свидетельствует о хорошем соответствии 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 неравновесностью аномальных эллипсоподобных фрагментов волокна, и требует дальнейшей разработки математического аппарата диффузии в геометрически сложной и неравновесной системе, сочетающей эллипсоиды вращения и цилиндры.

В таблице 11 представлены концентрации подвижной  $C^D_\infty$  и иммобилизованной  $C^h_\infty$  фракций лекарственного вещества, а также некоторое количество ЛВ не находящейся в объеме волокна  $C^{Int}$ . Наличие ДПД, не

включенного в объем полимера, которое в течение нескольких десятков секунд переходит по водной фазе между волокнами и приводит к резкому подъему концентрации на начальном участке кривых высвобождения (см. рис. 56). Эффект резкого выброса лекарственного вещества на начальном участке кинетических кривых носит название “burst effect”, хорошо известно в литературе [481, 484, 485]. Это явление может иметь несколько причин, но в нашем случае оно связано с остаточной концентрацией лекарственного вещества, не поступившей в объем и быстрой диффузией в межфибрилярном пространстве волокна. Следует также отметить, что концентрация подвижных молекул лекарственного вещества уменьшается с ростом кристалличности и достигает максимального значения для волокон, содержащих 1% ДПД и имеющих наименьшую кристалличность 38%. В последней строке таблицы 11 приведены константы выхода лекарственного вещества за счет потери массы волокном в процессе гидролиза ( $k_h$ ). Здесь также можно отметить, что скорость гидролиза снижается с ростом кристалличности волокна и тем ниже, чем выше концентрация лекарственного вещества, находящегося в волокне.

Совокупность известных в литературе и полученных в данной работе результатов позволяет сделать два вывода. Во-первых, плотность полимера в межкристаллической фазе волокна существенно выше плотности в аморфной области пленки, что подтверждается результатами измерения сегментальной подвижности методом ЭПР [486]. В этой работе также показано, что доля плотных областей аморфной фазы в волокне равна или превышает 95% (остальные 5% принадлежат “рыхлой” фракции аморфной фазы), что приводит к возрастанию времени корреляции молекулярного зонда ТЕМПО.

Во-вторых, в этих же условиях значения коэффициентов диффузии лекарственного вещества в ультратонких и высококристаллических волокнах ПГБ, а также и в его сферических микрочастицах, содержащих ДПД [487] на несколько порядков ниже, чем аналогичные характеристики, измеренные для пленок ПГБ. Обнаруженное снижение поступательной (для лекарственного

вещества) и вращательной (для микрзонда ТЕМПО) диффузии в отдельных филаментах волокна определяется высокой ориентацией молекул ПГБ, происходящей под действием продольных механических и электростатических сил, возникающих при электроформовании.

Таким образом, методом электроформования получены ультратонкие волокна биodeградируемого природного полиэфира - поли(3-гидроксибутирата) [ПГБ], содержащие различные концентрации лекарственного вещества - дипиридамола [ДПД] от 0% до 5%. Сканирующая электронная микроскопия показала, что при отсутствии и низком содержании ДПД (0% и 1%) волокна характеризуются сложной геометрией, представленной цилиндрическими участками с диаметром 1-3 мкм и веретеноподобными утолщенными фрагментами с средним диаметром 5-7 мкм. С ростом концентрации ДПД в волокне эти фрагменты исчезают, а его геометрия становится цилиндрической. Техникoй ДСК и зондовым методом ЭПР рассмотрена особенность кристаллической структуры и межкристаллическое состояние молекул ПГБ их сегментальная подвижность. Показано, что температурное воздействие (отжиг) волокон приводит к возрастанию кристалличности полимера и снижению сегментальной подвижности в межкристаллических областях полимера. Все результаты, включающие влияние концентрации ЛВ на форму волокна, его динамические характеристики находится в хорошем соответствии с термофизическими параметрами.

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. Переход от эллипсоподобной к цилиндрической форме волокна находит свое отражение в полуторократном возрастании степени кристалличности ПГБ от 38 до 56% к небольшому снижению диаметра волокон также как и пористости пленки и, главное, к изменению

кинетического профиля высвобождения лекарственного вещества. Дополнительно представлены изотермы паров воды в фибриллярной матрице в сопоставлении с монолитными пленками ПГБ, полученными из раствора или расплава. Для интерпретации кинетических кривых предложена упрощенная модель переноса низкомолекулярного компонента, учитывающая две последовательные стадии процесса: диффузию лекарственного вещества непосредственно в волокне и его диффузию в межфибрилярном пространстве, образуемым системой соединяющихся пор, заполненных растворителем. 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, который при электроформовании инкапсулирован в ультратонких волокнах ПГБ. Разработанные материалы должны найти непосредственное приложение при создании терапевтических систем для направленного и пролонгированного транспорта биоактивных соединений.

Рассмотренные нами структурные особенности и диффузионное поведение биополимерных нановолокнистых нетканых матриц пленочного типа могут изменяться при сравнительно длительном пребывании в живом организме. К тому же назначение этих материалов заключается в постепенном исчезновении из живого организма (биodeградация и биорезорбция) после выполнения своей основной функции (контролируемая доставка лекарственного вещества или замещение волокнистого материала на собственную ткань в пораженной области организма).

Созданию и изучению биорезорбируемых искусственных имплантатов на основе нановолокнистых ПГБ материалов будет посвящена следующая глава.

#### **Часть 4. Закономерности формирования структуры ультратонких волокон полигидроксибутирата для создания биорезорбируемых ткане-инженерных конструкций.**

Материалы данной главы представлены в работах автора диссертации [488-497].

В связи с задачей создания современных биорезорбируемых волокнистых материалов для применения в качестве матриц контролируемой доставки лекарственных форм, матриксов для выращивания живых клеток, искусственных протезов для связок и т.д. необходимо иметь метод варьирования структурных параметров ПГБ волокон для конструирования материалов с требуемым комплексом свойств.

Известно, что введение в полимеры наноразмерных добавок различной природы приводит к существенному изменению структурных параметров и, соответственно, свойств материалов [497]. Целью настоящей работы являлось изучение влияния наноразмерных частиц диоксида титана и кремния на структуру и свойства ультратонких волокон ПГБ.

На физико-механические, диффузионные свойства и кинетику окислительной, фотоокислительной и биорезорбции в организме волокнистых матриксов оказывает влияние величина среднего диаметра моноволокна и его молекулярная и надмолекулярная структура [491].

Отметим, что в случае биомедицинского применения волоконных материалов, например, при создании пористых матриц для клеточной инженерии или искусственных биорезорбируемых протезов различных связок, возможность регулирования диаметра волокна от микронного до наноразмерного уровня приводит к различной динамике роста и развития клеток и, как следствие, регулированию процесса резорбции полимерного материала. Возможность регулировать геометрию ультратонкого волокна путем изменения физико-химических характеристик раствора описана, например, в работе [498]. В нашем случае при работе с раствором ПГБ мы выбрали 7%-ный формовочный раствор ПГБ в хлороформе как базовый вариант. Это связано, прежде всего, с хорошей воспроизводимостью физико-



химических характеристик и геометрии волокон, полученных из этого раствора, поэтому последующие исследования были проведены на их основе, а также на основании экспериментов по определению физико-механических характеристик и среднего диаметра волокон.

Диаметр получаемых методом ЭФВ волокон зависит от таких параметров, как концентрация вещества в исходном растворе, скорость испарения растворителя, напряжение, расстояние от капилляра до формирующегося слоя, электропроводность, вязкость, температура и др. [498]. Поэтому получение на выходе волокон определенной морфологии является одной из основных проблем, актуальной и на сегодняшний день.

Однако, как ранее нами показано в случае ПГБ, изменение технологических параметров электроформования (электропроводность, производительность, вязкость формовочного раствора) практически не влияют на диаметр ультратонких волокон [499, 500]. А, следовательно, практически неизменными останутся структура и свойства нетканого материала на основе ПГБ.

Ранее было описано, что процесс ЭФВ стабильно протекает в области концентраций формовочного раствора на основе ПГБ от 2 до 18 Пз. (0.2-1.8 Па·с). а молекулярная масса ПГБ (300 – 460 кДа) практически не влияет на средний диаметр волокон, но при этом механические характеристики выше у нетканых волокнистых материалов на основе ПГБ с молекулярной массой 460 кДа., см. таблицу 12.

Таблица 12 - Зависимость среднего диаметра и механических характеристик волокон от молекулярной массы ПГБ и концентрации формовочного раствора

Раствор ПГБ, % (молекулярная масса, kDa)	Средний диаметр, нм	Разрывная длина, м	Относительное удлинение, %
5 (460)	2550	211	23
7 (460)	2750	586	19
9 (460)	3400	820	17
7 (300)	2850	416	7

На основании полученных данных для дальнейших исследований был выбран ПГБ с молекулярной массой 460 кДа. Далее изучали влияние концентрации формовочного раствора ПГБ на параметры волокнистых материалов.

Из данных, представленных в таблице 12, следует, что с увеличением вязкости формовочного раствора средний диаметр волокон незначительно возрастает. При этом с повышением концентрации ПГБ увеличивается разрывная длина и несколько уменьшается относительное удлинение волокнистых материалов. Данный эффект связан, по всей видимости, с кинетикой кристаллизации ПГБ в процессе формирования моноволокна (соотношение аморфной и кристаллической фаз, наличие плотных и более разрыхленных участков в аморфной области). По данным ДСК, степень кристалличности исходного ПГБ (порошок) составляла 69%, а волокна из 7% раствора – 73%.

Отметим, что в случае биомедицинского применения волоконных материалов, например, при создании пористых матриц для клеточной инженерии или искусственных биорезорбируемых протезов различных связок, возможность регулирования диаметра волокна от микронного до наноразмерного уровня приводит к различной динамике роста и развития клеток и, как следствие, регулированию процесса резорбции полимерного материала [492]. Возможность регулировать геометрию ультратонкого

волокна путем изменения физико-химических характеристик раствора описана в недавних публикациях [453]. В нашем случае при работе с раствором ПГБ мы выбрали 7%-ный формовочный раствор ПГБ в хлороформе как базовый вариант. Это связано, прежде всего, с хорошей воспроизводимостью физико-химических характеристик и геометрии волокон, полученных из этого раствора, поэтому последующие исследования были проведены на их основе, а также на основании экспериментов по определению физико-механических характеристик и среднего диаметра волокон.

Поскольку в процессе ЭФВ на капилляре формируется капля полимерного раствора, которая под действием силы гравитации и электростатического поля вытягивается в тонкую струю, можно ожидать высокой степени ориентации макромолекул полимера.

Структура волокон оценена нами методом двойного лучепреломления. Этот метод применяется для определения типа и степени ориентации главных осей макромолекул относительно направления вытягивания, количественной связи степени вытяжки и ориентации, а также для определения наличия в полимерном материале анизодиаметричных вторичных надмолекулярных структурных образований (сферолитов). С помощью поляризационного оптического микроскопа были получены экспериментальные значения двойного лучепреломления ( $\Delta n$ ) макромолекул в волокнах ПГБ. Далее был вычислен фактор ориентации (F):

$$F = \Delta n / \Delta n_{\max}, \quad (24)$$

где  $\Delta n_{\max}$  – максимальная величина двойного лучепреломления при предельной ориентации ( $F = 1$ ). Для волокон ПГБ  $F = 0.3-0.4$ , что говорит о наличии относительно небольшой ориентации макромолекул ПГБ в волокнах. Более высокая степень ориентации макроцепей ПГБ при формовании волокон не достигается вследствие протекания процессов релаксации (дезориентации), обусловленных тепловыми флуктуациями.

Подтверждение невысокой степени ориентации макромолекул ПГБ было получено методом ИК-спектроскопии с поляризацией луча. Дихроичное отношение для волокон ПГБ находится в области значений  $R$  1.5-2.0. Анализ экспериментальных данных показал, что для получения волокон ПГБ из 7%-ного раствора в хлороформе градиент скорости истечения струи должен достигать максимума на расстоянии, не превышающем 1 мм от выхода струи из капилляра, и составлять не менее  $1 \cdot 10^5 \text{ с}^{-1}$ . Кратность вытяжки ( $\lambda_v$ ) полимера в струе формовочного раствора можно приближенно определить из простого соотношения

$$\lambda_v = d_k/d_v, \quad (25)$$

где  $d_k$  – диаметр капилляра;  $d_v$  – средний диаметр волокна. Из данного соотношения вытекает, что кратность вытяжки волокон ПГБ из 7%-ного раствора в ХФМ составляет 36.

Аналогичный результат получен в работе [501], где в процессе ЭФВ растворов фторопласта и фторкаучука кратность вытяжки волокон составила 35 и 70 соответственно. При этом максимальная вытяжка струи происходила на расстоянии 1 мм от капилляра. То есть методом ЭФВ деформации полимерных растворов превышают предельные (предразрывные) кратности вытяжки полимерных пленок и волокон, получаемых методами экструзии расплава и раствора. Предельная кратность вытяжки здесь не превышает  $\lambda_v = 27$  [502].

Однако при вытягивании полимерного раствора или расплава происходит конкуренция между процессами ориентации (упорядочения структуры) и релаксации (дезориентации структуры). В первом случае происходит снижение энтропии системы, во втором – рост. Энтальпия процесса ориентационного вытягивания  $\Delta H$  для большинства полимеров, по данным работы [503], составляет 16-20 кДж/моль. При этом процесс формирования структуры ультратонких волокон ПГБ методом ЭФВ протекает со скоростью 400-1600 м/мин.

В результате теплового движения на процесс ориентации накладывается релаксационный процесс. В ЭФВ процессе раствор полимера подвергается действию растягивающих гидростатического и электростатического полей. При этом ориентация волокна сопровождается уплотнением структуры, которое приводит к вытеснению растворителя из объема полимера и фазовому переходу формовочного раствора в волокно – фиксации структуры волокна благодаря кристаллизации ПГБ. Наличие различных по плотности участков в межкристаллитных (аморфных) областях обнаружено нами методом ЭПР.

Структуру аморфной фазы в волокнах исследовали методом микрондвойной ЭПР спектроскопии, позволяющей оценить не только динамические характеристики движения сегментов, но и различия в плотности аморфной фазы, рассматриваемой как комбинация более упорядоченных и менее упорядоченных областей.

Спектры ЭПР матриц, сформированных на основе ультратонких волокон ПГБ, представляют собой суперпозицию двух индивидуальных спектров, принадлежащих радикалам с различными временами корреляции, которые характеризуют молекулярную подвижность в менее плотных и в более плотных аморфных областях полимера. Наличие по крайней мере двух времен корреляции радикала в аморфной области волокнистых матриц ПГБ свидетельствует о гетерофазном строении межкристаллических областей полимера и согласуется с современной двухфазной моделью аморфного состояния кристаллизующихся полимеров, применяемой к частично кристаллизующимся полиэфирам, таким как ПГБ, полилактид и полиэтилентерефталат [504].

Дополнительно к динамическим измерениям был проведен сорбционный эксперимент по определению количества радикалов, сорбированного в образце волокнистого материала. Расчет, проведенный на основании интегрирования спектра, показал, что в волокне содержится  $0.23 \cdot 10^{17}$  радикалов. С использованием методики расчета времен корреляции

в работе были получены их температурные зависимости, которые позволяют определить энергию активации вращательной подвижности радикала в изучаемых полимерных образцах (рисунок 63). Расчеты показали, что в волокнах эта величина составляет 42 кДж/моль.

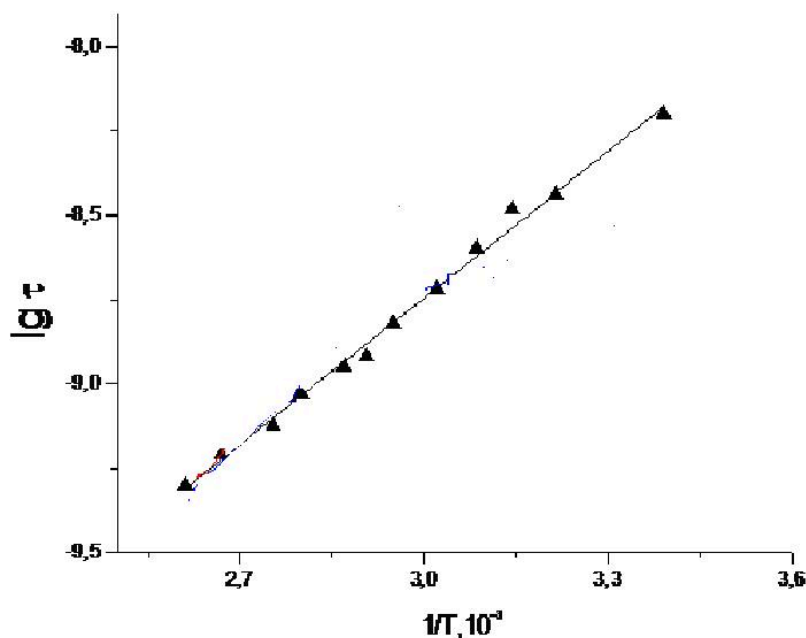


Рисунок 63 - Зависимость времени корреляции от обратной температуры для волоконной матрицы.

Таким образом, анализ спектров ЭПР показал, что образцы волокнистого материала имеют межкристаллитные области (аморфные фазы), различные по степени организации.

В монографии [505] было установлено, что ориентация полимера в волокне становится устойчивой только после достижения определенного уровня вязкости, при котором возникает способность к пластическим деформациям полимера. Ниже этого уровня вязкости преобладает тепловая разориентация (релаксация); выше, при вытеснении и десорбции растворителя – практически полностью заканчивается вязкое течение и, следовательно, ориентация полимера.

Для определения времени релаксации ( $\theta_r$ , с) макромолекул в формовочном растворе нами была использована формула Бики [363]:

$$\theta_r = [12 (\eta_0 - \eta_s) M_w] / (\pi^2 c RT), \quad (26)$$

где  $\eta_0$  – вязкость раствора, Па·с;  $\eta_s$  – вязкость растворителя, Па·с;  $M_w$  – средневесовая молекулярная масса полимера, г/моль;  $c$  – концентрация полимера в растворе, г/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная;  $T$  – температура раствора, К.

Для 7%-ного раствора ПГБ в хлороформе при комнатной температуре время релаксации составляет приблизительно  $6 \cdot 10^{-5}$  с. Произведение времени релаксации на скорость деформации (градиент скорости)  $\dot{\gamma}$  позволяет оценить высокоэластические свойства раствора или расплава полимера по безразмерному критерию Вайссенберга ( $Wi$ ):

$$Wi = \theta_r \cdot \dot{\gamma}. \quad (27)$$

При  $Wi > 0.5$  высокоэластические свойства полимера в растворе или в расплаве ярко выражены, и система способна к большим деформациям [506].

В случае 7%-ного раствора ПГБ для получения ультратонких волокон градиент скорости вытягивания струи достигает максимума на расстоянии, не превышающем 1 мм от выхода раствора из капилляра, и составляет  $(5-10)10^4$  с<sup>-1</sup>. Сначала раствор полимера благодаря действию гравитационной силы свободно истекает через капилляр до образования сферической капли на его конце. Диаметр капли превышает диаметр отверстия капилляра в 1.1-1.5 раза. Это связано с высокоэластическим восстановлением струи вязкоупругого раствора полимера [507]. В момент электростатического формования высокоэластическое восстановление струи раствора компенсируется ее растяжением в поле действия электростатических сил.

Для 7%-ного раствора ПГБ критерий  $Wi = 3-6$ . Это свидетельствует о высокой деформационной способности полимерного раствора и является обоснованием 36-кратной вытяжки полимерного раствора. Сопоставляя времена ориентации (вытягивания струи) и релаксации, можно видеть, что они близки. Это говорит о том, что при формировании волокна релаксационные процессы успевают пройти почти полностью, и вытянутое волокно не имеет ориентации на молекулярном уровне вдоль оси вытягивания.

Однако, как описано ранее, нам удалось обнаружить и численно определить степень ориентации макромолекул ПГБ в волокне. Следовательно, на процессы релаксации ПГБ в нашем случае накладываются какие-то стерические или кинетические ограничения. Из литературы известно, что осуществление ориентационного вытягивания волокон в процессе их формования представляет большую сложность, поскольку полимерная система проходит в процессе фиксации жидкой нити широкий диапазон вязкостей, вплоть до практически нетекучего состояния. Во время формования устанавливается определенное равновесие между ориентирующим действием потока и дезориентирующим действием теплового движения (релаксацией). Как только снимается растягивающее напряжение, вновь происходит полная разориентация полимера в волокне. Чтобы получить устойчивую ориентацию, необходимо зафиксировать достигнутое при вытягивании расположение макромолекул [505].

Формирование структуры кристаллизующегося полимера при растяжении или сдвиге происходит благодаря конкуренции трех основных процессов: ориентации, релаксации и кристаллизации. Используемый в работе ПГБ является кристаллизующимся полимером со степенью кристалличности 69% (ДСК). В связи с этим в его расплаве и растворе при формовании могут протекать процессы кристаллизации и рекристаллизации [508-510]. Скорость кристаллизации ПГБ может составлять примерно  $10^5 \text{ с}^{-1}$  [511].

Способность ПГБ к кристаллизации в поле действия растягивающих напряжений (так называемая «ориентационная кристаллизация») является определяющей в формировании надмолекулярной структуры. Важное следствие ориентационной кристаллизации – конформационное превращение макромолекул, приводящее к изменению свободной энергии и соответственно к изменению условий фазового перехода, т.е. равновесной температуры кристаллизации [512].



Данные таблицы 12 указывают на небольшое повышение температуры плавления (на 3 град) ПГБ в волокнах по сравнению с изотропной пленкой, отлитой на стеклянной поверхности. Это можно объяснить тем, что при ориентации полимерного раствора или расплава уменьшается конформационная энтропия кристаллизующегося полимера и поскольку при равновесном фазовом переходе свободные энергии сосуществующих фаз должны быть равны, а энтальпия обычно принимается не зависящей от уровня деформации, то равновесная температура фазового перехода (в нашем случае – плавление) повышается. При этом степень кристалличности может не достигать своего предельного значения. Так, в случае с ПГБ предельное значение степени кристалличности – 85% – достигается медленным охлаждением расплава. В ПГБ волокнах, полученных электроформованием, степень кристалличности достигает лишь 73%.

Как следует из данных таблицы 13, степень кристалличности ПГБ в волокнах на 5% ниже, чем в изотропной пленке. Эти данные свидетельствуют о сравнительно небольшой степени ориентации молекулярной структуры в ПГБ волокнах в результате электростатического формования раствора. Данные таблицы 13 также указывают на то, что температура кристаллизации ПГБ в волокнах на 11 град выше, чем ПГБ в изотропных пленках. Увеличение данного показателя свидетельствует о возрастании скорости кристаллизации в анизотропных волокнах ПГБ по сравнению с изотропными пленками. Данный факт можно объяснить уменьшением конфигурационной энтропии.

Аналогичные данные повышения температуры кристаллизации и скорости зародышеобразования при ориентации резины и полиэтилена были описаны в монографии [512]. Как показано расчетом [513], при разворачивании макромолекулы на 40-50% её длины в поле напряжений скорость зародышеобразования кристаллизации возрастает на несколько десятичных порядков.

В работе [514] на примере растяжения расплава полиоксиэтилена установлено, что скорость зародышеобразования линейно зависит от скорости сдвига. Зародыши полимерных кристаллитов являются гетерогенными частичками в эластичной полимерной матрице (в расплаве или растворе). Они могут образовываться в местах механических зацеплений звеньев макромолекул. Напряжения вытяжки, концентрируясь на концах зародышей, увеличивают скорость зародышеобразования в этих местах, приводя к образованию дублетов и триплетов на термограммах нагрева и охлаждения. Эти структурные элементы, расположенные вдоль оси растяжения, вызывают дальнейшую концентрацию напряжений и, следовательно, рост кристаллической фазы полимера вдоль оси вытягивания.

Таким образом, объясняются механизм повышения температуры кристаллизации и, соответственно, скорости данного процесса при волокнообразовании ПГБ в поле действия растягивающих напряжений при ЭФВ.

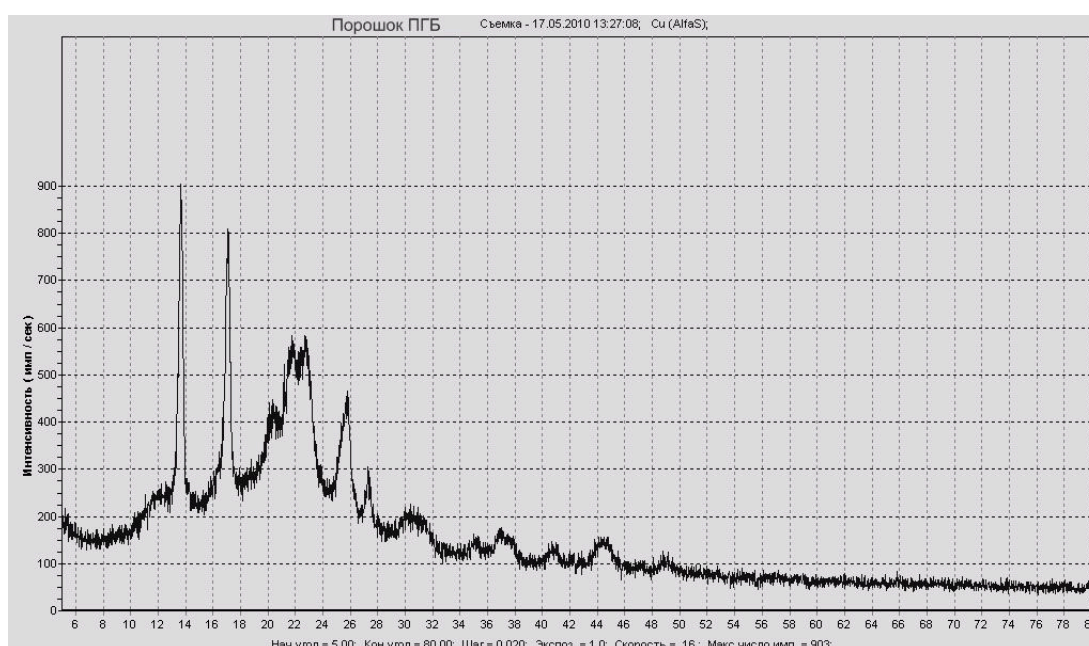


Рисунок 64 - Дифрактограммы образца нетканого материала ПГБ, сформованного из 7% раствора ПГБ

На рисунке 64 представлена дифрактограмма образца нетканого материала на основе ПГБ. По уравнению Вульфа – Брэггова было рассчитано межплоскостное расстояние  $d$ :

$$2\sin\theta/\lambda = 1/d, \quad (28)$$

где  $\theta$  – угол дифракции, град.;  $\lambda$  – длина волны, равная 1.54051 нм.

Таблица 13. Температуры плавления ( $T_{пл}$ ) и кристаллизации ( $T_{кр}$ ), степень кристалличности ( $\alpha_{кр}$ ) (метод ДСК), межплоскостные расстояния характерных пиков (по дифрактограмме) ПГБ в исходном полимере и волокнах

Образец	$\theta_1$	$d_1$	$\theta_2$	$d_2$	$\theta_3$	$d_3$	$T_{пл},$ °C	$\alpha_{кр},$ %	$T_{кр},$ °C
ПГБ пленка	6.8	1.5588	8.65	1.10102	13.7	0.87163	175	75	85
ПГБ волокно	6.8	1.5588	8.5	0.96461	13.6	0.89648	177	73	74

Из данных рисунка 64 и таблицы 13 видно, что межплоскостные расстояния ( $d_1, d_2, d_3$  в табл. 2) в кристаллитах ПГБ практически одинаковы как для изотропной пленки, отлитой на стеклянную подложку из 7%-ного раствора в хлороформе, так и для волокон, полученных методом ЭФВ. Также практически равны степени кристалличности и температуры плавления образцов. Это может однозначно свидетельствовать о том, что структура кристаллической фазы ПГБ практически идентична как в изотропном полимере, так и в волокнах, полученных методом ЭФВ.

Изменение концентрации ПГБ от 5 до 9% приводило к росту вязкости от 1,5 до 4,0 Па\*с (таблица 14). При этих концентрациях мы констатировали устойчивое формирование равнотолщинных волокон. Изменяя вязкость формовочных растворов нам удалось получить волокнистые материалы со средним диаметром от 1,6 до 3,0 мкм.

Таблица 14 - Зависимость диаметра волокна от вязкости формовочного раствора ПГБ

Вязкость, Па * с	Средний диаметр волокна, мкм
1,5	1,6-1,7

2,8	2,0-2,5
4,0	2,5-3,0

Ранее было установлено, что молекулярная масса ПГБ и производительность процесса электроформования практически не оказывают влияние на величину среднего диаметра волокна. Нами было также установлено, что наиболее высокими механическими характеристиками обладают нетканые волокнистые материалы на основе ПГБ с молекулярной массой 460 кДа [447]. Данный эффект связан, по всей видимости, с кинетикой кристаллизации ПГБ в процессе формирования моноволокна (соотношение аморфной и кристаллической фазы, наличие плотных и более разрыхленных участков в аморфной области). По данным ДСК, степень кристалличности исходного ПГБ (порошок) составляла 69%, а волокнистого материала из 7% раствора -73%. При этом аморфные области ПГБ в волокнах характеризуются наличием различных по плотности участков в межкристаллитных областях, что было нами обнаружено методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

В случае биомедицинского применения волоконных материалов, например, при создании пористых матриц для клеточной инженерии или искусственных биорезорбируемых протезов различных связок, возможность регулирования диаметра волокна от микронного до наноразмерного уровня приводит к различной динамике роста и развития клеток и, как следствие, регулированию процесса резорбции полимерного материала [515]. Возможность регулировать геометрию ультратонкого волокна путем изменения физико-химических характеристик раствора описывается в ряде наших недавних публикаций, например [516].

В ходе дальнейшей работы мы исследовали влияние плотности упаковки нетканого волокнистого материала на скорость роста модельных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на поверхности формируемых нетканых волокнистых материалов. Данные представлены на рисунке 65.

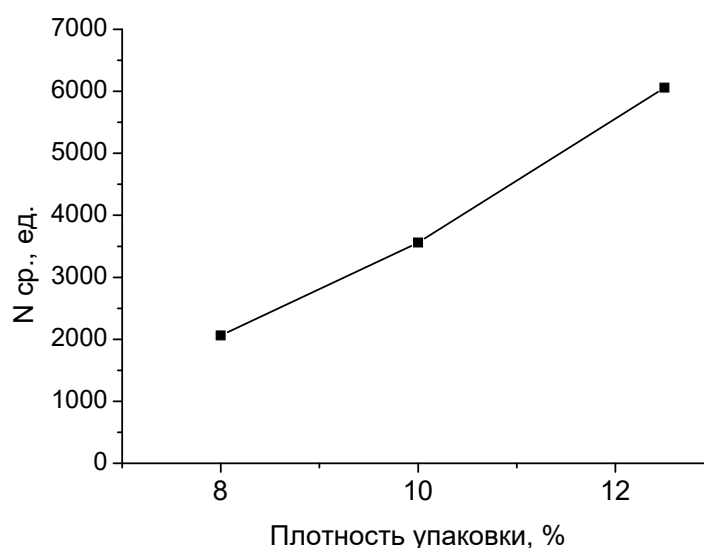


Рисунок 65 - Зависимость усредненного за 8 суток количества клеток МСК от плотности упаковки волокон ПГБ, культивированных на волокнистых нетканых матриксах

На рисунке 65 видно, что с увеличением плотности упаковки среднее количество клеток линейно растет. Нами было установлено, что с уменьшением среднего диаметра волокна плотность упаковки увеличивается. При этом пространственная структура нетканого материала включает в себе максимальное число узлов переплетений и зацеплений моноволокон, которые являются морфологическими центрами закрепления живых клеток и дальнейшего интенсивного развития клеточных колоний и роста тканей организма [517]. Наивысшее значение показателя регистрируется при плотности упаковки материала 12,5%, что соответствует среднему диаметру волокна около 1 мкм. На основе таких волокон формируется нетканый материал с оптимальной плотностью упаковки волокон. Таким образом, формируется нетканый волокнистый матрикс с оптимальной морфологией для использования в клеточной инженерии и биомедицине.

Изменяя только лишь вязкость формовочного раствора ПГБ, мы смогли получить минимальный диаметр волокна 1,6 мкм. Поэтому задачей

дальнейших исследований заключалась в поиске способа воздействия на полимерный раствор для снижения толщины нити в процессе ЭФВ.

Для дальнейшей работы мы выбрали 7% формовочный раствор ПГБ в хлороформе как базовый вариант, что, прежде всего, связано с хорошей воспроизводимостью физико-химических характеристик и геометрии волокон.

В процессе электроформования раствор полимера подвергается действию гидростатического и электростатического полей, которые вытягивают каплю раствора на капилляре в волокно. При этом ориентация волокна сопровождается уплотнением структуры, которое приводит к вытеснению растворителя из объема полимера и фазовому переходу формовочного раствора в волокно с одновременным образованием кристаллической структуры, ориентированной вдоль направления растягивающей силы.

Способность ПГБ к кристаллизации в поле действия растягивающих напряжений (так называемая «ориентационная кристаллизация») является определяющей в формировании надмолекулярной структуры. Важным следствием ориентационной кристаллизации является конформационное превращение макромолекул, приводящее к изменению свободной энергии и, соответственно, изменению условий фазового перехода, то есть равновесной температуры кристаллизации [518]. Образование тонких полимерных волокон происходит в области высокоэластичеких деформаций. В этой области полимерные цепи беспрепятственно вытягиваются благодаря малому значению сил межмолекулярного взаимодействия. Полимер при этом находится в состоянии наивысшей гибкости макромолекул или сегментальной подвижности.

В случае кристаллизующихся полимеров, в нашем случае – ПГБ, процессы кристаллизации препятствуют ориентации макроцепей полимера, сокращая период высокоэластичности за счет образования кристаллических областей. Эти области выступают в роли физической сшивки участков

макромолекул. При этом не происходит образование компактной укладки макромолекулярных цепей ПГБ при формировании моноволокна с малыми диаметрами (около 1 мкм), которые оптимальны при создании матриц для клеточной инженерии.

Одним из оптимальных способов воздействия на физико-химические параметры полимерных растворов или расплавов является введение в них структурных модификаторов (олигомеры, полимеры, микро- и нанодисперсные твердые частицы различной химической природы). Для изменения параметров надмолекулярной структуры в кристаллизующиеся полимеры наиболее часто вводят малые концентрации наноразмерных твердых дисперсных частиц с полярными группами на поверхности.

Известно, что введение наноразмерных добавок различной природы в кристаллизующиеся полимеры приводит к существенному изменению морфологии кристаллической фазы и, соответственно, получению изделий с заданными геометрическими параметрами и комплексом эксплуатационных характеристик [519-521].

Наиболее распространенными частицами для модификации надмолекулярной структуры полимеров являются диоксиды титана (титановые белила) и кремния (кремнезем или белая сажа). В настоящее время интенсивно ведутся исследования и разработки в области синтеза, характеристики и анализа нанокремния, карбида кремния и диоксида титана; получения и исследования физико-химических свойств гибридных фотоактивных структур на основе нанокремния, включая органо-неорганические эмульсионные материалы, гидрогели, УФ-защитные и фотолюминесцентные полимерные материалы [518, 522, 523]. В связи с этим актуальность настоящего научного исследования подтверждается практической значимостью ожидаемых результатов.

Таким образом, целью нашей дальнейшей работы являлось изучение влияния наноразмерных частиц диоксида титана и кремния на

надмолекулярную структуру и кристаллизацию ультратонких волокон ПГБ, а также морфологию нетканых волокнистых матриц на их основе.

В ходе работы мы изучали влияние малой концентрации (0,1% в пересчете на полимер) наноразмерных частиц различного химического состава (диоксид титана в двух модификациях и диоксид кремния) на параметры надмолекулярной структуры волокон ПГБ. Основная идея заключалась в торможении процесса кристаллизации ПГБ вблизи наноразмерных частиц, имеющих реакционно способные электроотрицательные атомы кислорода на поверхности. Эти атомы, благодаря силам электростатического притяжения, будут удерживать в поле своего действия полярные группы ПГБ, уменьшая гибкость его макромолекул, то есть сегментальную подвижность. При этом можно ожидать замедления процесса кристаллизации и соответственно, увеличения времени высокоэластического состояния полимера, способного к ориентационной вытяжке. Введение малых концентраций наночастиц, как мы предполагали, должно повлиять на кинетику кристаллизации ПГБ и тем самым приведет к уменьшению диаметра волокна.

Как видно из данных таблицы 13, введение в формовочный раствор наноразмерных частиц кремния и диоксида титана привело к уменьшению среднего диаметра волокна по сравнению с исходным значением в 2-3 раза. При этом показатели физико-механических свойств выросли в 1,5 – 3 раза. Наименьший диаметр и наивысшие физико-механические показатели наблюдались у волокнистых материалов, модифицированных наночастицами диоксида кремния.

Если сравнивать между собой параметры волокон, содержащих две различные модификации наночастиц диоксида титана, то оказалось, что наименьший диаметр и более высокие физико-механические свойства имеют волокна, содержащие частицы диоксида титана в форме анатаза. Это, несомненно, связано с их более высокой удельной поверхностью (меньшим размером частиц) по сравнению с  $\eta$   $\text{TiO}_2$ . Полученные нами результаты



показывают, что при введении наночастиц с активной поверхностью достаточно заметно (на 5-7 °С) снижается температура кристаллизации ПГБ. При этом степень кристалличности полимера практически не изменяется. Используя принцип температурно-временной суперпозиции, можно определить, что уменьшение температуры кристаллизации эквивалентно увеличению времени процесса кристаллизации полимера. То есть мы получили ожидаемый результат.

Сопоставляя данные физико-механических и калориметрических испытаний, можно констатировать факт влияния наноразмерных частиц кремния и диоксида титана на структуру ПГБ в растворе и надмолекулярную организацию полимерных цепей в процессе формирования ультратонкого волокна. Как видно из данных таблицы 13, добавление в полимерное волокно наночастиц, обладающих высокой удельной поверхностью и химической активностью [524, 525], приводит к замедлению процессов кристаллизации полимера-матрицы и к снижению энергии активации процесса плавления кристаллической полимерной фазы.

От наночастиц кремния и диоксида титана можно было ожидать традиционного ускорения процесса кристаллизации ПГБ по механизму инициирования и роста зародышей кристаллизации вблизи поверхности частиц [526]. В данной монографии приводятся многочисленные примеры влияния малых концентраций (до 0.1%) мелкодисперсных частиц наполнителей (от 1 до нескольких десятков микрометров) различной химической природы (аминированный и исходный аэросилы –  $\text{SiO}_2$ , метилполисилоксан, перлит, каолин) на кристаллизующиеся полимеры, в частности на поликапроамид. Все использованные наполнители действовали как искусственные зародыши структурообразования, способствуя образованию в полимере большого числа центров кристаллизации, повышая её скорость с образованием сферолитов.

Однако нами при добавлении в ПГБ наночастиц кремния и диоксида титана получен противоположный результат. Объяснение этому явлению

может быть следующее. Исследуемые наночастицы имеют большую удельную поверхность, на которой располагаются атомы кислорода, являющиеся активными центрами химического взаимодействия с различными органическими молекулами, в том числе полимерами, в структуре которых имеются полярные группы. Таким полимером является ПГБ, содержащий карбонильные и гидроксильные группы [365].

В результате адсорбционного взаимодействия макромолекул ПГБ с наночастицами в процессе формирования структуры волокна происходит существенное замедление процесса кристаллизации. Этот эффект проявляется тем сильнее, чем ниже концентрация растворителя и выше кратность вытяжки в полимерном волокне (при одновременном уплотнении структуры аморфной фазы). По этой причине тормозится процесс релаксации (деориентации) при вытягивании волокна. При этом должна реализоваться наибольшая степень ориентации проходных цепей в межкристаллитных областях (аморфная фаза). А это должно найти подтверждение в повышении физико-механических характеристик и степени ориентации волокон с наночастицами.

Как видно из данных таблицы 14 и 15, увеличивается дихроичное отношение для ПГБ в волокнах и существенно возрастает разрывная длина волокнистых материалов, содержащих частицы кремния и диоксида титана, по сравнению с исходными. Следует обратить внимание на то, что увеличение данных показателей находится в прямой зависимости от размера и удельной поверхности частиц.

В монографии [526] описано влияние тонкодисперсных минеральных наполнителей на структуру поликапроамида. Методом ИК - спектроскопии (с поляризацией луча) было показано, что в присутствии наполнителей происходит упорядочение структуры полимера. Установлено также, что на степень упорядоченности структуры влияют метод формования образцов, кристаллическая модификация полимера и химическая природа поверхности наполнителя.

В работе [527] на примере изучения надмолекулярной структуры линейного полиэтилена при добавлении диоксида кремния различных модификаций (кварцевый песок с размером частиц 1-7 мкм и пирогенный кремнезем «Асил-300» – 20-40 нм) в количестве 0.1-3% (об.). Авторами было установлено, что твердые частицы нано-SiO<sub>2</sub> при охлаждении расплава полиэтилена (ПЭ) способствуют переводу его кристаллической части в более равновесное, а аморфной (неупорядоченной) – в менее равновесное состояние. Это приводит к стабилизации структуры и физико-механических свойств ПЭ при УФ-облучении. Структура кристаллической фазы ПЭ стабилизируется за счет структурной и термодинамической активности нано-SiO<sub>2</sub>. Кинетическая активность этих добавок проявляется в ограничении подвижности макромолекул и их стабилизации в неупорядоченных (аморфных) областях кристаллизующегося полимера. Авторы предполагают, что все три фактора активности введенных в ПЭ добавок находятся в зависимости от степени дисперсности, природы и удельной поверхности частиц диоксида кремния. К аналогичным выводам пришли и мы в настоящем исследовании.

Подобная картина наблюдается на примере наночастиц кремния и двух модификаций диоксида титана, которые отличаются друг от друга размером, формой частиц, химической природой и удельной поверхностью. Именно этими различиями в структурно-химических факторах можно объяснить разницу в теплофизических, физико-механических параметрах, стойкости к термо-, термоокислительной и фотоокислительной деструкции (таблицы 14-16, рисунок 66). Детальное исследование влияния перечисленных выше структурных факторов наночастиц на молекулярную структуру ПГБ является предметом наших дальнейших публикаций.

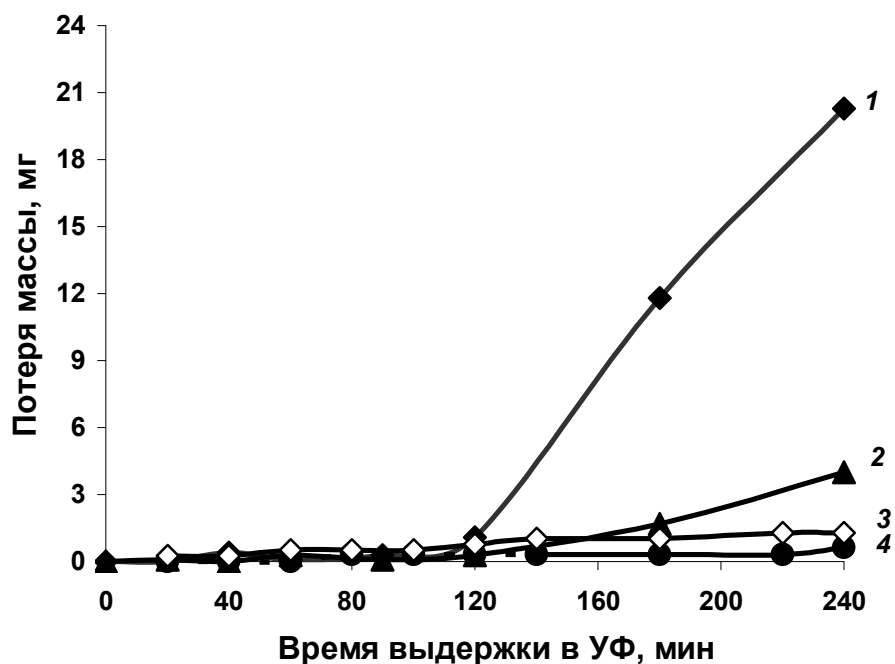


Рисунок 66 - Зависимость потери массы образцами нетканых волоконистых материалов от времени облучения УФ: 1 – ПГБ; 2 – ПГБ + 0,1% TiO<sub>2</sub> (анатаз); 3 – ПГБ + 0,1% SiO<sub>2</sub>; 4 – ПГБ + 0,1% TiO<sub>2</sub> (η)

Можно предположить, что увеличение физико-механических показателей волоконистых материалов в присутствии наночастиц кремния и диоксида титана (см. таблицу 15) является следствием процессов ориентационной кристаллизации ПГБ в поле действия растягивающих сил при формировании первичной струи формовочного раствора. При этом формируется более упорядоченная надмолекулярная структура ПГБ как показано ранее (данные ЭПР), в волокнах ПГБ формируется более плотная и упорядоченная структура аморфной фазы (межкристаллитные области). Именно структура полимера в межкристаллитных аморфных областях определяет уровень прочностных показателей. Следует также отметить, что чем меньше диаметр волокон, тем выше скорость десорбции растворителя из волокна, так как удельная поверхность волокна также увеличивается пропорционально уменьшению диаметра. При этом волокно быстро затвердевает, и происходит фиксация ориентированной структуры. Процессы

релаксации не успевают пройти, и физико-механические показатели волокнистых материалов возрастают.

Аналогичное увеличение прочностных показателей было выявлено авторам диссертации с коллегами ранее в [528] при исследовании смесевых экструзионных пленок ПЭ-ПГБ. В этих материалах проявился эффект «специфического волокнообразования» [385], при котором фаза ПГБ образовывала тонкие протяженные волокна (5-10 мкм) в матрице ПЭ. Методом поляризационной ИК-спектроскопии выяснили, что фаза ПГБ в волокнах находится в ориентированном состоянии (дихроичное отношение  $R = 1.4-2.4$ ). При этом модуль упругости и прочность при растяжении пленок значительно возрастают за счет упрочнения ориентированной фазы ПГБ. Подобные волокнистые структуры образует ПА-6 в смесях с ПЭ и ПП [529].

Физико-механические испытания показывают, что введение наноразмерных частиц малых концентраций значительно изменяет свойства волокнистого материала. Механика растяжения нетканого волокнистого материала, представляющего собой статистически уложенные слои ультратонких волокон, по сути, является растаскиванием и постепенным выпрямлением волокон (на начальной стадии), а в конечной стадии процесса деформации свой вклад в деформационно-прочностные показатели вносит моноволокно (его структура). То есть одновременно идут два процесса: выпрямление волокон и деформация выпрямленных волокон. При этом более упорядоченная структура волокна вносит больший вклад в величину разрывных параметров.

Таблица 15 - Теплофизические характеристики волокон ПГБ, содержащих наночастицы, и температуры начала термодеструкции и термоокислительной деструкции

Образец	$T_{пл}$	$T_{кр}$	$\chi$	$E_{пл}$	$T_{нач}^T$	$T_{нач}^{TO}$	$R$
Волокно ПГБ	177	74	73	0.75	231	288	1.5-2.0
Волокно ПГБ с TiO <sub>2</sub> (анатаз)	178	68	72	0.55	243	321	2.5-2.8

Волокно ПГБ с $\eta$ TiO <sub>2</sub>	177	69	72	0.65	239	295	1.7-2.4
Волокно ПГБ с <i>nc</i> -Si	179	67	71	0.6	240	302	3.0-3.2

$T_{пл}$  – температура плавления, °С;  $T_{кр}$  – температура кристаллизации, °С;  $\chi$  – степень кристалличности (ДСК), %;  $E_{пл}$  – энергия активации плавления, МДж/К;  $T_{нач}^T$  – температура начала термодеструкции, °С;  $T_{нач}^{T^O}$  – температура начала термоокислительной деструкции, °С; R – дихроичное отношение в ПГБ.

В работе было изучено влияние малых концентраций наноразмерных частиц кремния диоксида титана на стойкость волокнистых материалов к термодеструкции (в инертной среде) и термоокислительной деструкции (см. таблица 15). Как видно из представленных данных, введение в волокна ПГБ малых концентраций наноразмерных частиц кремния и диоксида титана приводит к формированию более упорядоченной надмолекулярной структуры ПГБ, обладающей большей стойкостью к термодеструкции и термоокислительной деструкции [530]. Известно также [531], что повышенную стойкость к термоокислению и термодеструкции проявляют полимерные материалы, подвергнутые ориентации.

При исследовании стойкости ПГБ волокон с модифицирующими добавками наночастиц кремния и диоксида титана выяснили, что последние способствуют существенному повышению стойкости ПГБ волокон к УФ-облучению. Благодаря вышеописанным процессам структурообразования в волокнах ПГБ (кристаллизация и упорядочение, уплотнение аморфной фазы), обусловленных влиянием поверхности наночастиц происходит стабилизация структуры волокна в целом. Благодаря уплотнению в межкристаллитных аморфных областях, которые наиболее подвержены окислению, уменьшается проницаемость кислорода в эти области и, как следствие, замедляется процесс окисления и фотоокисления полимера (увеличивается индукционный период), как показано на рисунке 66. Как следует из этого рисунка, при облучении образцов УФ у волокнистого материала происходит потеря массы. Из литературных данных известно, что при УФ - старении происходит

выделение большого количества газообразных продуктов. Мы можем предположить, что в процессе УФ-старения волокнистых материалов на основе ПГБ в основном выделяются углекислый газ и вода [298, 371, 373.].

Таблица 16 - Температура плавления, степень кристалличности и температура начала термодеструкции волокнистых материалов на основе ПГБ Продолжительность УФ-облучения 240 мин

Образец	$T_{пл}$		$\chi$		$T_{нач}$	
	исходная	после УФ	исходная	после УФ	исходная	после УФ
ПГБ волокна	174	166	73	6	239	226
ПГБ волокна с nc-Si	179	165	71	20	240	210
ПГБ волокна с $\eta$ -TiO <sub>2</sub>	177	160	72	10	231	208
ПГБ волокна с TiO <sub>2</sub> (анатаз)	178	167	72	12	243	215

Из рисунка 66 и таблицы 16 видно, что при УФ-облучении в течение 240 мин деструкция ультратонких волокон прошла достаточно глубоко, вплоть до разрушения кристаллической фазы, на что указывает значительное снижение степени кристалличности и температуры плавления. Снижение температуры плавления также говорит о появлении в ПГБ дефектных кристаллитов. Снижение температуры начала термодеструкции УФ-облученных волокнистых материалов также свидетельствует о частичной аморфизации кристаллических областей фазы ПГБ и появление дефектных кристаллитов.

При этом волокна ПГБ, содержащие наноразмерные частицы кремния и диоксида кремния, проявляют большую стойкость к фотоинициированному окислению, нежели исходные волокна. Как видно из таблицы 16, степень кристалличности модифицированных волокон после УФ-старения в 2-3 раза выше, чем у исходных. Это свидетельствует о более упорядоченной кристаллической структуре и наличии более плотных (ориентированных) образований в аморфных (межкристаллитных) областях ПГБ, которые образуются благодаря влиянию наноразмерных частиц кремния и диоксида

титана. Наличие плотных аморфных областей в структуре ПГБ волокна было установлено методом ЭПР ранее.

Сорбционные свойства нетканых волокнистых материалов (см. таблицу 14) показывают, что волокна, модифицированные наночастицами кремния и диоксида титана, сорбируют воду гораздо интенсивнее, чем исходные волокна. При изучении поверхности ультратонких волокон с помощью электронной микроскопии было обнаружено, что на поверхности волокон с модифицирующими добавками наночастиц кремния и диоксида титана имеются поры наноразмерного диапазона (см. рисунок 67). Благодаря такой морфологии модифицированные наночастицами волокнистые материалы обладают более высокой сорбционной емкостью.

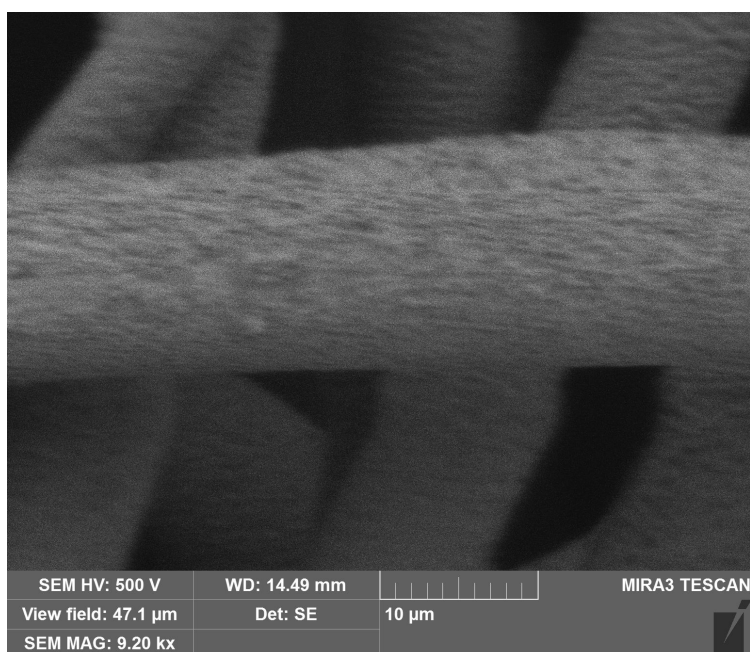


Рисунок 67- Изображение поверхности волокна ПГБ, содержащего наноразмерные частицы кремния

Как показали наши исследования, наноразмерные поверхностные поры не влияют на механические свойства волокон, но оказывают влияние на их сорбционную способность (см. таблицу 14).

Подобная структура поверхности ультратонких волокон при электростатическом формовании растворов ПГБ является следствием изменения вязкоупругих свойств ПГБ благодаря специфическому взаимодействию его макроцепей с активной поверхностью наночастиц. В



результате этого взаимодействия флуктуационная сетка полимера не успевает перестроиться при вытягивании струи формовочного раствора, что создает стерические затруднения для протекания процессов ориентации ПГБ и в осаждающемся волокне остаются неориентированные клубки макромолекул, причем этот эффект локализован на поверхности волокон. Клубки макромолекул, по-видимому, и создают шероховатый рельеф поверхности волокон.

На диффузионные процессы в волокнах главным образом оказывает влияние плотная поверхностная оболочка [505], которая образуется на волокне в первый момент времени при формовании из раствора полимера. Установлено, что коэффициент диффузии низкомолекулярных веществ находится в линейной зависимости от толщины этой плотной поверхностной оболочки. Скорость диффузии растворителя через эту мембрану примерно на десятичный порядок ниже, чем для остальной части волокна. А поскольку мы наблюдаем наноразмерные поры на поверхности волокон, то это объясняет повышение кинетических параметров сорбции воды модифицированными наночастицами ПГБ волокнами.

Как видно по результатам исследования роста МСК на поверхности полимерных матриц с помощью теста ХТТ (таблица 17), рост клеток максимален на 4-е сутки на образцах нетканых материалов с модифицирующими наноразмерными добавками.

Таблица 17 - Динамика роста мезенхимальных стволовых клеток для различных образцов на основе ПГБ

Образец	Количество клеток, мл·10 <sup>3</sup>		
	24 ч	72 ч	96 ч
ПГБ волокна	40	175	130
ПГБ волокна с TiO <sub>2</sub> (анатаз)	30	148	220
ПГБ волокна с η-TiO <sub>2</sub>	65	235	248
ПГБ волокна с <i>nc</i> -Si	75	245	270

Наибольшую биосовместимость, оцениваемую по интенсивности роста клеток, продемонстрировали матриксы, приготовленные с добавлением наноразмерного кремния. Интересно, что именно эти матриксы обладают наименьшим диаметром волокон, соответственно их физико-химические свойства значительно отличаются от других, в частности, эти матриксы гораздо более пластичны. Более того, наличие в этих матриксах таких добавок, как ТБАИ, наноразмерные диоксид титана модификаций анатаз,  $\eta$ - $\text{TiO}_2$  и кремний не повлияло на рост клеток. Поэтому можно предположить, что наибольшее влияние на рост клеток МСК на матриксах, полученных методом электроформования, оказывает их морфология, в частности, диаметр нитей, из которых состоит матрикс, а также морфология поверхности ультратонких волокон. Так, известно, что клетки МСК растут наилучшим образом на полимерных пленках со средней шероховатостью [532].

Существенное влияние на процесс биodeградации оказывает и надмолекулярная структура полимерных волокон. Как показали эксперименты по кинетике деградации пленочных матриксов на основе ПГБ *in vitro* в фосфатном буфере, в процессе биodeградации изменение кристалличности ПГБ имеет волнообразную природу: сначала кристалличность возрастает за счет вымывания аморфных областей ПГБ, подвергшихся гидролизу, а затем постепенно снижается вследствие аморфизации кристаллической фазы. Автор наблюдал и обратную тенденцию кристаллизации аморфных областей [533] – т.е. может происходить конкуренция между процессами деструкции и кристаллизации полимера. Этим, пожалуй, можно объяснить кинетику скачкообразного роста стволовых клеток, представленную в таблице 6. Как установлено ранее, наночастицы кремния и диоксида титана значительно влияют на кинетику процессов кристаллизации в ПГБ волокнах, что вносит свой вклад в кинетику роста стволовых клеток, которая сопровождается процессами деградации полимерных волокон.

Учитывая большую плотность упаковки матриц, приготовленных с добавлением оксидов кремния и титана, можно предположить, что клетки МСК прикрепляются не к отдельным волокнам матрикса, а растут на сети из нескольких или многих волокон. Вероятно, клетки МСК воспринимают эту сеть из тонких волокон как монолитную шероховатую поверхность, тогда как толстые нити и меньшая плотность упаковки матриц, приготовленных без этих добавок, вынуждают клетки прикрепляться к одиночным нитям или в местах пересечения или близкого расположения нитей, что значительно препятствует их росту. Следовательно, матрицы, полученные методом электроформования формовочных растворов ПГБ, модифицированных наночастицами кремния и диоксида титана, могут быть рекомендованы для выращивания МСК с перспективой применения их в тканевой инженерии.

Таким образом, при введении малых количеств наноразмерных частиц диоксидов кремния и титана, нам удалось получить волокна ПГБ необходимого диаметра (около 1 мкм), которые можно успешно использовать для изготовления нетканых волокнистых матриц для клеточной инженерии.

При исследовании волокнистых материалов методом дифференциальной сканирующей калориметрией (данные таблицы 18) оказалось, что температура плавления ПГБ практически не изменяется в присутствии наночастиц, а температура кристаллизации в модифицированных волокнах падает на 5-7 °С. При этом степень кристалличности полимера практически не меняется. Более высокие значения температуры начала термодеструкции волокон с наночастицами по сравнению с исходными волокнами указывает на наличие адгезионного взаимодействия полярных групп ПГБ с поверхностью частиц диоксидов кремния и титана с образованием водородных связей.

Таблица 18 - Физико-механические и теплофизические характеристики волокон ПГБ, содержащих наночастицы, и температуры начала термодеструкции и термоокислительной деструкции

Образец волокнистого материала	$d_{cp}$	$L_p$	$\varepsilon_p$	$T_{пл}$	$T_{кр}$	$\chi$	$E_{пл}$	$T_{нач}^T$
ПГБ	2750	586	19	177	74	73	0,75	231
ПГБ с $TiO_2$ (анатаз)	1100	1500	80	178	68	72	0,55	243
ПГБ с $\eta TiO_2$	1400	1000	32	177	69	72	0,65	239
ПГБ с nc-Si	850	1795	31	179	67	71	0,6	240

$d_{cp}$  – средний диаметр, нм;  $L_p$  – разрывная длина, м;  $\varepsilon_p$  – относительное удлинение, %; ( $T_{пл}$ , °C) – температура плавления; ( $T_{кр}$ , °C) – температура кристаллизации;  $\chi$ , % – степень кристалличности (ДСК);  $E_{пл}$  (МДж/К) – энергия активации плавления;  $T_{нач}^T$ , °C – температура начала термодеструкции;

Сопоставляя данные физико-механических и калориметрических испытаний, можно констатировать, что добавление в полимерное волокно наночастиц, обладающих высокой удельной поверхностью и химической активностью, приводит к замедлению процессов кристаллизации полимера-матрицы и к снижению энергии активации фазового перехода плавления кристаллической фазы ПГБ.

Объяснение этому явлению может быть следующее. Исследуемые наночастицы имеют большую удельную поверхность, на которой располагаются электроотрицательные атомы кислорода, являющиеся активными центрами химического взаимодействия с различными органическими молекулами [534], в том числе полимерами, в структуре которых имеются полярные группы. ПГБ содержит карбонильные и гидроксильные группы [535]. В результате адсорбционного взаимодействия макромолекул ПГБ с поверхностью наночастиц происходит существенное замедление процесса кристаллизации при формировании волокон. В процессе электроформования замедление кристаллизации тем сильнее, чем

ниже концентрация растворителя и выше кратность вытяжки полимерных цепей в волокне, которая приводит одновременно к уплотнению структуры аморфной фазы. С ростом степени ориентации тормозятся процессы релаксации (дезориентации) макромолекул ПГБ, и в отверждаемом волокне фиксируется неравновесная структура с вытянутыми проходными цепями в межкристаллитных областях (аморфная фаза). Такая структура характеризуется высокими физико-механическими характеристиками, что мы и наблюдали (см. таблицу 18).

Такие показатели дисперсных частиц как: дисперсность, химическая природа и величина удельной поверхности оказывают влияние на формирование надмолекулярной структуры волокна. Именно различиями в этих структурно-химических показателях можно объяснить разницу в теплофизических, физико-механических параметрах, стойкости к термо- и фотоокислительной деструкции модифицированных волокнистых материалов на основе ПГБ, которые подробно описаны в наших работах [490, 499].

Как видно по результатам культивации МСК на поверхности полимерных матриц с помощью теста ХТТ (таблица 19), рост клеток на образцах нетканых материалов с модифицирующими наноразмерными добавками максимален уже на 3 сутки по сравнению с волокнистыми материалами без добавок.

Таблица 19 - Показатели роста мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для различных образцов волокнистых материалов на основе ПГБ

Образец волокнистого материала	Количество клеток в мл, * 10 <sup>3</sup> (ед.)	
	24 ч	72 ч
ПГБ	40	148
ПГБ + TiO <sub>2</sub> (анатаз)	30	175
ПГБ + η-TiO <sub>2</sub>	65	235
ПГБ + nc-Si	75	245

Наибольшую биосовместимость, которая была оценена по интенсивности роста клеток, продемонстрировали матриксы, приготовленные с добавлением наноразмерного кремния. Именно эти матриксы обладают наименьшим диаметром нитей и, соответственно, более высокими физико-химическими характеристиками.

Следовательно, матриксы, полученные методом электроформования формовочных растворов ПГБ, модифицированных наночастицами кремния и диоксида титана, могут быть рекомендованы для выращивания МСК с перспективой применения их в тканевой инженерии и травматологии (искусственные биорезорбируемые имплантаты связок). На основе полученных нетканых материалов с оптимальным диаметром волокна были сконструированы и изготовлены искусственные имплантаты соединительных тканей ахиллова сухожилия лабораторных крыс породы Wistar и проведены биологические испытания для установления факта ожидаемой высокой биорезорбции и ускоренного образования регенерата собственных соединительных тканей организма [489].

Для создания эффективной конструкции искусственного биорезорбируемого имплантата на основе нетканых волокнистых матриц ПГБ [489] был применен метод физической модификации волокнистых материалов, именуемый холодной прокаткой (вальцеванием), который заключается в уплотнении волокон в поле действия сжимающих напряжений в зазоре валков при комнатной температуре. В дальнейшей нашей работе мы провели структурный анализ волокнистых матриц ПГБ, подвергнутых уплотнению методом холодной прокатки (вальцевания). Поскольку структура этих уплотненных матриц занимает промежуточное состояние между неткаными волокнистыми материалами и монолитными пленками, мы провели сравнительное исследование этих видов материалов. Эти результаты опубликованы в статье [459].

Также на молекулярном уровне проведено сравнение ряда структурно-динамических характеристик матриц ПГБ, сформированных из ультратонких

волокон и пленок с тем, чтобы в дальнейшем выявить особенности диффузионной подвижности и деструктивных процессов, протекающих в условиях пространственных ограничений. Используя метод ЭПР-спектроскопии спинового зонда, показано влияние воды и окислителя (озона) на структуру волокнистой матрицы ПГБ, что позволяет дать оценку изменений сегментальной подвижности макромолекул на ранних стадиях их взаимодействия с агрессивными средами.

При электроформовании характеристики исходного раствора влияют не только на морфологию получаемого ультратонкого волокна, но и на такой важный показатель как его поперечное сечение (рисунок 68).

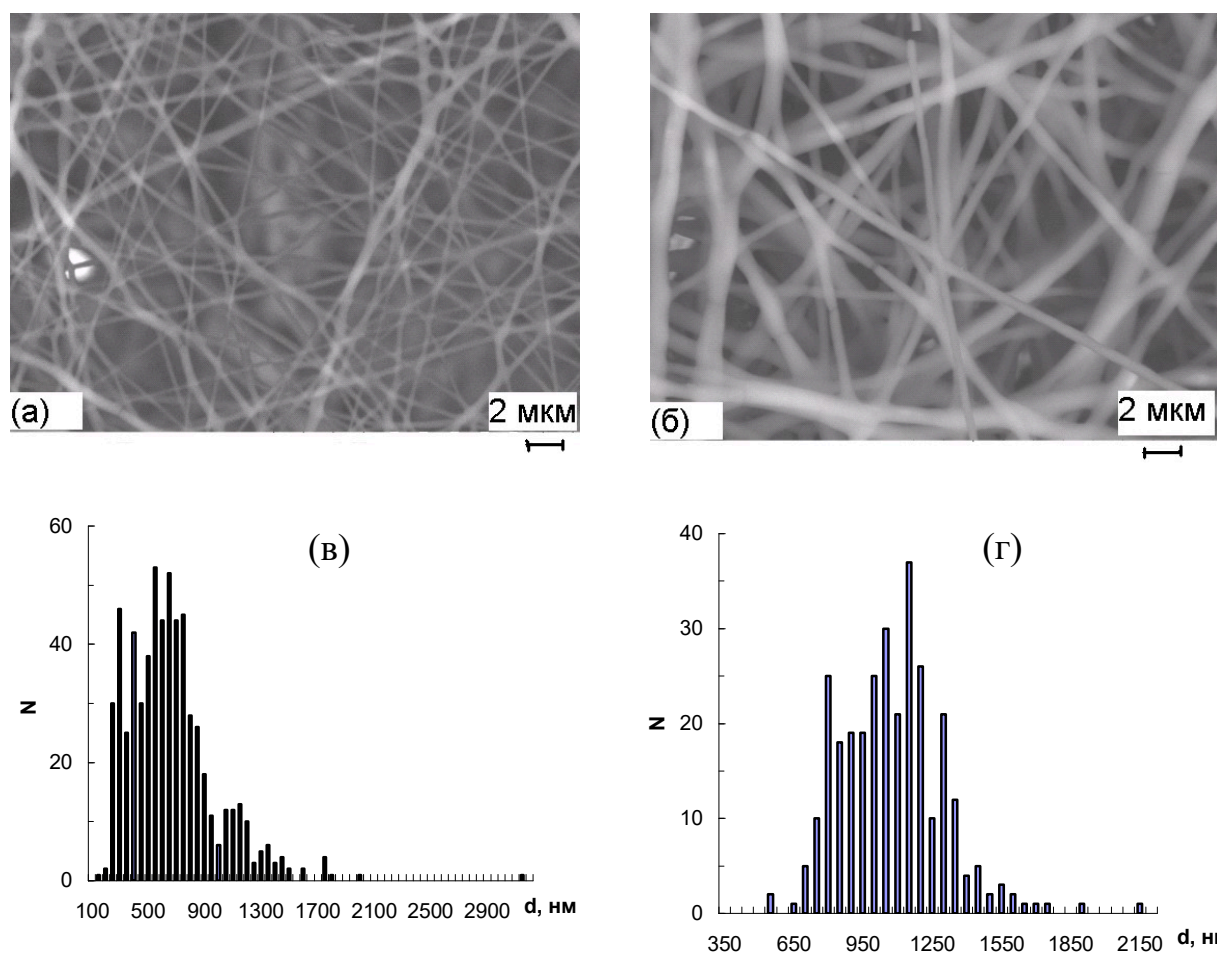


Рисунок 68 - Микрофотографии волокон ПГБ, полученных электроформованием полимерных растворов концентрации 5 (а) и 7% (б); в, г - соответствующие распределения волокон по их диаметру

На микрофотографиях показано, как относительно небольшое возрастание концентрации ПГБ в формовочном растворе с 5 до 7 мас. % изменяет распределение и положение его максимума волокон по диаметру. Требования к геометрии волокна могут меняться в зависимости от условий применения. Например, если при разработке сенсоров и волоконных датчиков с целью повышения их чувствительности, как правило, ставится задача уменьшения диаметра волокна с переходом в наноразмерный диапазон, то в случае биомедицинского применения волоконных материалов, допустим при создании матриц для клеточной инженерии, снижение диаметра волокна до наноразмерного уровня приводит к ухудшению адгезии клеток и снижению скорости их роста [490].

Возможность регулировать геометрию ультратонкого волокна путем изменения физико-химических характеристик раствора описывается в ряде недавних публикаций [534]. В нашем случае при работе с раствором ПГБ был выбран 7% формовочный раствор ПГБ в хлороформе как базовый вариант, что, прежде всего, связано с хорошей воспроизводимостью физико-химических характеристик и геометрии волокон, полученных из этого раствора. Как показали наши предыдущие исследования, матрицы на основе волокон диаметром  $\sim 1$  мкм продемонстрировали высокую биосовместимость по сравнению с волокнами меньшего диаметра [491]. С учетом этих результатов последующие исследования проводили для матричных волоконных систем, которым присущ максимум распределения вблизи 1 мкм.

Результаты измерения сегментальной подвижности рассматривали наряду с измерениями температурных переходов ПГБ, проведенных методом ДСК. Этим методом исследовали области плавления кристаллической фазы рассматриваемых волокнистых образцов. Плавление пленок ПГБ было изучено ранее в работах [535]. Кривые, полученные методом ДСК на рисунке 69 демонстрируют, что все образцы до и после прокатки имеют схожие по форме термограммы, но их максимумы плавления лежат в различных температурных областях.



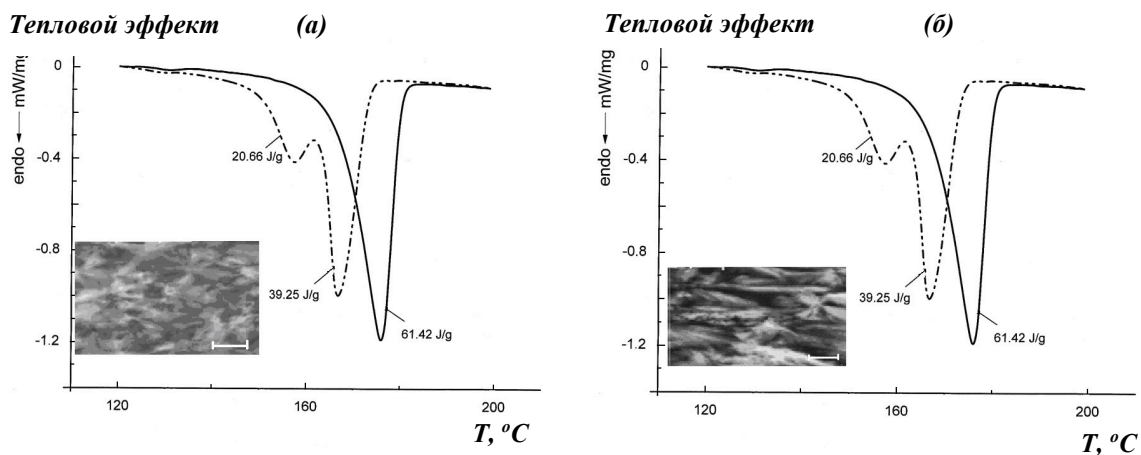


Рисунок 69 - Термограммы плавления волокнистых матриц ПГБ до (а) и после (б) механической обработки вальцеванием: одиночный максимум справа соответствует первому температурному сканированию, тогда как бинарный максимум соответствует второму температурному сканированию. На вставках представлены микрофотографии кристаллических областей ПГБ, полученных в виде волоконной матрицы (а) и волоконной матрицы после холодной прокатки (б). Маркеры соответствуют 0.2 мкм

Расхождения в показателях температуры плавления становятся наиболее заметными для образцов, подвергнутых циклу нагрев–охлаждение (второй температурный скан). Во-первых, для всех образцов после повторного прогрева одиночные максимумы плавления переходят в максимумы бимодальной формы при 161.6 и 149.3 °С до прокатки, а также 166.5 и 157.5 °С для тех же образцов после прокатки. Во-вторых, высокотемпературные пики плавления в результате вторичного прогрева падают более чем на 10 °С, что свидетельствует о снижении совершенства организации кристаллической фазы образцов в результате охлаждения их расплава до комнатной температуры. Термограммы ПГБ после прокатки характеризуются более высокими значениями высокотемпературных и низкотемпературных максимумов плавления (см. выше) при неизменной и высокой степени кристалличности (~79%). Основные выводы, сделанные в результате количественного рассмотрения термограмм плавления

волокнистых матриц ПГБ, сводятся к следующему: механическая обработка вальцеванием и однократный прогрев приводят к бимодальному распределению кристаллической фазы на более совершенные и менее совершенные кристаллические области, т.е. области имеющие разную степень дефектности; этот же процесс механического воздействия способствует улучшению кристаллической структуры, что отражает повышение максимумов плавления на кривых ДСК; наличие этих двух кристаллических фракций может привести к гетерогенности аморфной межкристаллической фазы ПГБ, более плотной, упорядоченной и менее упорядоченной. Последнее заключение не совсем очевидно и требует дополнительного подтверждения, что будет выполнено методом микронзондовой ЭПР-спектроскопии, который позволяет оценить не только динамические характеристики движения сегментов ПГБ, но и различия в плотностях его аморфной фазы, рассматриваемую как комбинацию более упорядоченных и менее упорядоченных областей аморфной фазы [306].

Спектры ЭПР радикала ТЕМРО в пленке и матрице, сформированной на основе ультратонких волокон ПГБ, представляют суперпозицию двух индивидуальных спектров, принадлежащих радикалам с различным временем корреляции  $\tau_1$  и  $\tau_2$  (рисунок 70).

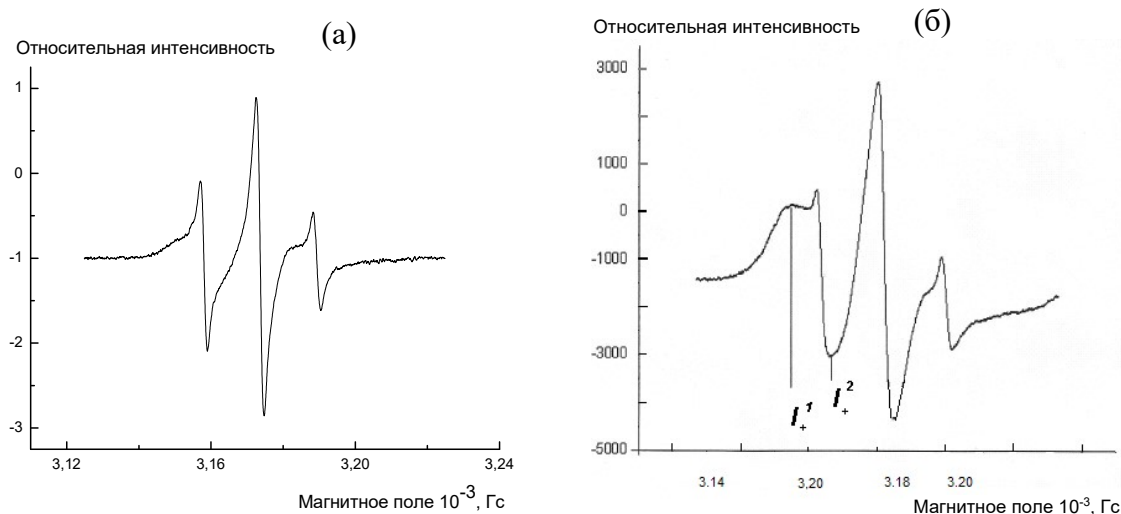


Рисунок 70 - ЭПР спектры ТЕМПО в пленке (а) и волокнистой матрице (б) ПГБ при 25 °С, показывающие признаки суперпозиции двух более простых спектров от радикалов с разным временем корреляции вращения (быстрой и медленной модами)

Здесь  $\tau_1$  характеризует сегментальную подвижность в более плотных аморфных областях,  $\tau_2$  – в менее плотных. Наличие, по крайней мере, двух времен корреляции в аморфной области волокнистых матриц ПГБ свидетельствует о гетерофазном строении межкристаллических областей полимера и согласуется с современной моделью бимодального строения аморфной фазы частично кристаллизующихся полимеров, таких как ПГБ, полилактид и полиэтилентерефталат [536].

Количественный анализ спектров ЭПР был проведен путем их обработки по уравнению, а также из расчета отношений интенсивностей низкополевых пиков, принадлежащих радикалам с замедленной и более быстрой модой движения,  $I_+$  и  $I_+$  соответственно (рисунок 70). Различия между двумя состояниями радикала в пленке ПГБ более заметны, чем в волоконной системе, что следует из сравнения отношений  $I_+/I_+$ . В пленке это отношение больше (0.52), чем в волокне (0.37). Кроме того, эффективные значения времени корреляции, соответствующие вращательной подвижности радикала в волокне до ( $0.92 \cdot 10^{-9}$ с) и после ( $1.8 \cdot 10^{-9}$ с) прокатки, заметно ниже аналогичной характеристики в пленке ( $4.5 \cdot 10^{-9}$ с), что свидетельствует о более быстром вращении радикала в аморфной фазе волокон ПГБ.

Дополнительно к динамическим измерениям были проведены эксперименты по определению концентрации радикала, сорбированного в одинаковых навесках пленки, исходного волокна и волокна, подвергнутого холодному вальцеванию. Расчет, произведенный на основании интегрирования спектров ЭПР показал, что в пленке эта концентрация составляла  $4.6 \cdot 10^{18}$  ( $9.5 \cdot 10^{-4}$ ), в исходном волокне  $2.9 \cdot 10^{18}$  ( $6.0 \cdot 10^{-4}$ ) и в волокне после прокатки  $2.6 \cdot 10^{18}$  ( $5.4 \cdot 10^{-4}$ ) спин/г (М/л). С учетом того, что сорбцию радикала осуществляли в идентичных условиях и близких

значениях кристалличности ПГБ (~79%), эти результаты указывают на снижение удельного объема полимера, способного разместить радикал, т.е. на рост доли более плотной аморфной фазы волокон в результате ее холодного вальцевания. Таким образом, сравнительный анализ спектров ЭПР показал, что исходные образцы в виде сплошной матрицы или в виде матрицы, образованной волокнами, существенно различаются по вращательной подвижности радикала и по степени организации межкристаллической фазы в пленках и волокнах ПГБ. Такой эффект, вероятно, образуется в результате поворота сферолитов и ориентации их вдоль направления вытяжки (прокатки) (микрофотографии на рисунке 69), что затрагивает межкристаллитное пространство без заметного изменения степени кристалличности полимера.

Температурные зависимости времени корреляции в традиционных полулогарифмических координатах позволили определить энергию активации вращательной подвижности радикала в изучаемых полимерных образцах (рисунок 71а).

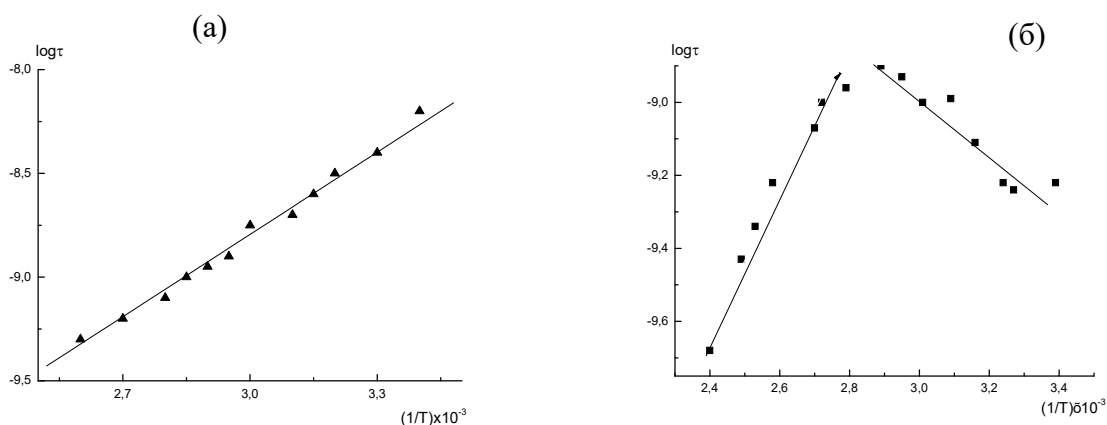


Рисунок 71 - Температурные зависимости времени корреляции от обратной температуры для волоконной матрицы (а) и этой же матрицы после холодной прокатки (б)

Соответствующие расчеты показали, что в пленках ПГБ энергия активации равна 18 кДж/моль, в волокнах 42 кДж/моль и в волокнах после прокатки 55 кДж/моль. Последовательное возрастание энергии активации

при переходе от пленки к ориентированной волоконной матрице свидетельствует о возрастании энергетического барьера при вращении радикала, причиной которого может являться затруднение сегментальной подвижности в плотных областях аморфной фазы полимера в той же последовательности, что была указана ранее при рассмотрении концентрации радикала: в пленке < волокне < волокне после прокатки.

При рассмотрении зависимости времени корреляции от температуры для обработанной прокаткой волоконной матрицы было обнаружено ее аномальное поведение (рисунок 71б), наблюдаемое в области умеренно высоких значений температуры от 72 °С и ниже, как отклонение от полулогарифмической зависимости. Это явление можно объяснить бимодальным распределением радикала в частично ориентированной аморфной фазе и соответствующей разницей в скорости вращения радикала. В основе изменения скорости вращения радикала лежит перераспределение плотных и менее плотных областей аморфной фазы ПГБ. Наблюдаемое снижение подвижности зонда вероятно связано с повышением доли плотной аморфной фазы, что согласуется с результатами работы по измерению тепловых эффектов методом ДСК [537], когда при нагреве образцов ПГБ повышалась сегментальная подвижность и одновременно повышалась вероятность более плотной укладки макромолекул в межкристаллитном пространстве. При температуре выше комнатной, но ниже 70 °С содержание плотной аморфной фазы возрастает, что и приводит к снижению эффективной подвижности радикала в ПГБ. Отметим, что ранее методом ДСК в обстоятельной работе M.L. Di Lorenzo с соавторами [536] показано, что при нагреве образцов ПГБ и сопутствующему этому нагреву холодной кристаллизации (экзотермический широкий пик выше 60 °С) формируются участки более плотной аморфной фазы с низкой подвижностью и заметной ориентацией сегментов. В нашем случае при динамических измерениях методом ЭПР этот переход наблюдается при ~70 °С и ниже (соответствует

началу аномального участка на кривой обратных температур (рисунок 71.), т.е. в температурной области, предшествующей холодной кристаллизации.

Воздействие молекул воды, которая, как известно, играет роль умеренного пластификатора ПГБ [538], вначале приводит к росту подвижности макромолекул, а затем облегчает образование более плотных областей, где подвижность радикала снижается. На рисунке 72 показаны зависимости эффективных времен корреляции от длительности контакта волокнистой матрицы с водой при 40 °С, т.е. в области физиологических значений температуры.

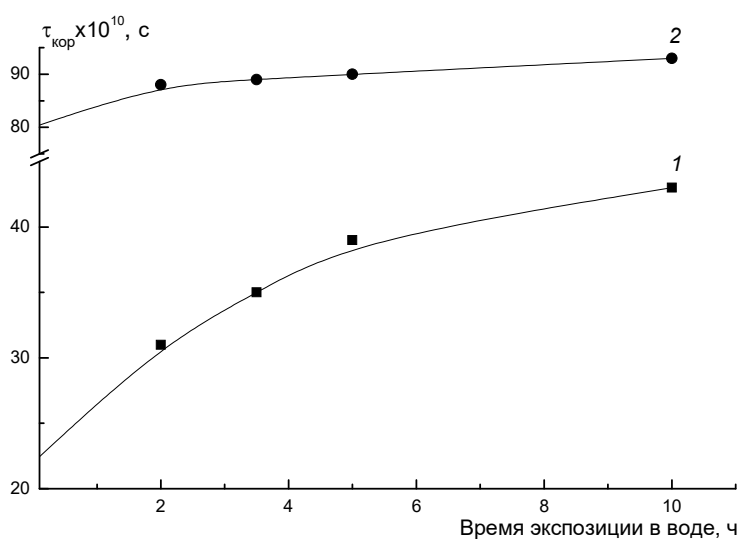


Рисунок 72 - Изменение времени корреляции от длительности контакта с водной средой: 1 - исходная волокнистая матрица, 2 - эта же матрица после механической обработки

На рисунке 72 видно, что с увеличением длительности контакта волокна с водой время корреляции вращательной диффузии радикала (в дальнейшем для краткости будем называть временем корреляции) возрастает, указывая на снижение сегментальной подвижности ПГБ, вероятнее всего, в результате того же процесса, который наблюдался в предыдущей серии эксперимента по изучению температурной зависимости. При воздействии воды происходит увеличение сегментальной подвижности, следствием чего становится легче образовывать упорядоченные структуры подобно тому, как это происходит в

случае докристаллизации пластифицированных полимеров. В конечном итоге, доля упорядоченной более плотной аморфной фазы ПГБ возрастает. Сопоставляя времена корреляции в волокнистых матрицах до и после прокатки (рисунок 72) легко увидеть, что в результате прокатки значения времен корреляции ориентированных образцов растут, т.е. сегментальная подвижность снижается. Действительно, ориентация волокна в результате прокатки обедняет конформационный набор вытянутых цепей, что приводит к падению сегментальной подвижности и, следовательно, к возрастанию значений  $\tau$  для обработанных волокон.

Для оценки поведения образцов ПГБ в атмосфере озона, как сильного окислителя, влияющего на структуру и подвижность молекул ПГБ, были проведены исследования динамики вращения зонда ТЕМРО. На рисунке 73 представлена зависимость времени корреляции от времени озонного окисления.

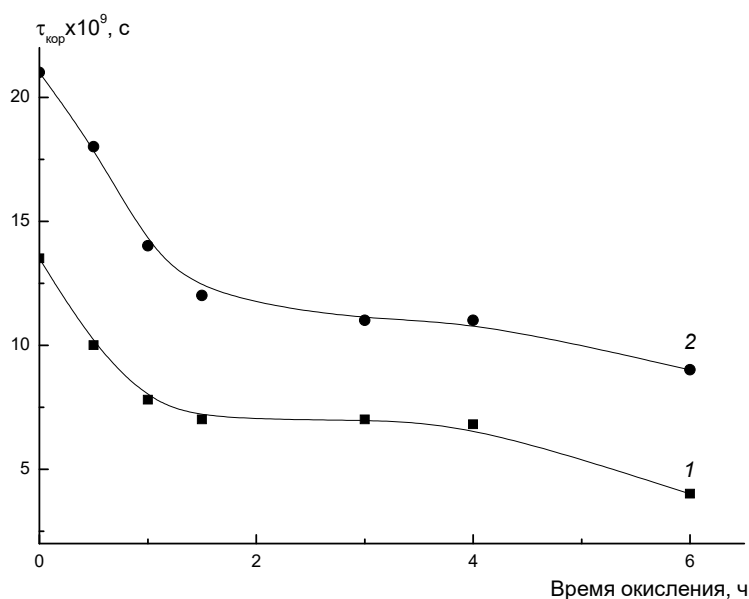


Рисунок 73- Зависимость времени корреляции ТЕМРО от времени окисления озоном в исходной волокнистой матрице (1) и в той же матрице после холодной прокатки (2)

Как видно, в течение первого часа происходит резкое падение величин  $\tau$ , а в течение последующего времени (до 4 ч) этот процесс резко замедляется, и на графике зависимости  $\tau$  от времени окисления наблюдается плато. При продолжении воздействия озона на образцы ПГБ рост сегментальной подвижности возобновляется (наблюдается снижение времени корреляции). Отметим, что динамика вращения радикала в исходных волокнистых образцах ПГБ и в этих же образцах после прокатки имеет аналогичный вид.

Как и в предыдущих случаях, при влиянии влаги и температуры модифицированные прокаткой образцы демонстрировали более низкую подвижность радикала при всех временах озонирования. Основываясь на предыдущих результатах измерения кристаллической структуры и подвижности зонда в озонированных образцах ПГБ [538], можно полагать, что на начальном этапе окисления воздействие озона приводит к частичной деструкции макроцепей, и, как следствие, к росту их молекулярной подвижности. На этом этапе в реакции участвуют наиболее доступные или дефектные молекулы полимера, расположенные в менее плотных областях аморфной фазы. После их окисления процесс стабилизируется, что отражает 2–3-часовой индукционный период (рисунок 73), а затем окисление озоном происходит более интенсивно и включает не только “рыхлую” аморфную область полимера, но и более упорядоченные, плотные аморфные области.

Следует отметить, что скачкообразный рост подвижности в волокнах после прокатки проявляется в меньшей степени, чем в исходных волокнах. Этот эффект, с учетом предыдущих результатов, позволяет предположить, что следствием прокатки является формирование более плотных аморфных областей в волокне ПГБ, что повышает его устойчивость к окислению озоном.

Таким образом, структурно-динамический анализ, сочетающий измерения термограмм ДСК и измерения молекулярной подвижности



методом спинового зонда позволил установить тот факт, что при воздействии внешнего механического поля происходит не только изменение морфологии и разворот сферолитов ПГБ, но и, как свидетельствуют результаты ЭПР, наблюдается перераспределение радикала при участии хорошо ориентированных цепей в его аморфной области.

Изменения кристаллической фазы ДСК сопряжены с перераспределением сегментов полимерных молекул в аморфной фазе. Для описания молекулярной подвижности была использована модель бинарного распределения сегментов в менее плотных и более плотных межкристаллических областях, ответственных, за более быстрое и менее быстрое вращение радикала ТЕМРО, соответственно. Воздействие температуры и времени выдержки в водной среде приводит к перераспределению соотношения между “рыхлой” и плотной фазами ПГБ в пользу последней, что находит отражение в динамике вращения зонда, инкапсулированного в ультратонких волокнах ПГБ. Режим окисления волокнистых матриц ПГБ под влиянием озона имеет три стадии и включает: реакцию озона с макромолекулами в “рыхлой” области; латентный период длительностью 2–3 ч без заметного изменения сегментальной подвижности; реакцию озона в более плотных областях аморфной фазы полимера, приводящую к росту подвижности вращения зонда ЭПР. Измерения динамики вращения зонда при сравнении образцов до вальцевания и после показало, что дополнительная ориентация сферолитов ПГБ в механическом поле приводит к стабилизации аморфных областей, более устойчивых к воздействию агрессивной среды озона. Предложенный подход к исследованию ультратонких волокон в матрице ПГБ позволяет проанализировать изменения сегментальной подвижности полимерных молекул на ранних стадиях их взаимодействия с водными и окислительными агрессивными средами.

Дальнейшая работа была посвящена созданию модели нановолоконного сухожильного имплантата на основе ПГБ, обладающего биорезорбцией в среде живого организма.

В восстановительной хирургии и тканевой инженерии применяют различные конструкции из полимерных материалов, получаемые такими методами как выщелачивание, порообразование с использованием газов, фазовое разделение, агрегация частиц и другими [539].

Одним из наиболее перспективных методов является электроформование нановолокнистых материалов на основе полимера, или электроспиннинг. Метод позволяет получать волокнистые структуры с большим соотношением площади поверхности к объему, что создает условия для свободной миграции и пролиферации клеток в трехмерном пространстве матрикса и, тем самым, высокий уровень интеграционной и регенеративной способности материала в живых тканях организма [498.].

Среди биоразлагаемых, биосовместимых и тромборезистентных полимеров особое место занимают полиоксиалканоаты (ПОА), из которых наиболее широко исследуемым полимером является поли-3-гидроксибутират (ПГБ) [540]. ПГБ применяется в настоящее время для разработки целого ряда изделий медицинского назначения для хирургии (имплантатов), стоматологии, кардиохирургии, ортопедии и других областей [491].

Известно, что имплантаты могут способствовать восстановлению поврежденной соединительной ткани и обеспечивать выполнение её функции. Особый интерес вызывают синтетические полимерные материалы. Однако синтетические полимеры отличаются от тканей человеческого тела, что оставляет риск возникновения асептического воспаления, реакции отторжения и может препятствовать восстановлению поврежденной ткани. Полимерные материалы по прошествии определенного промежутка времени могут деформироваться, терять эластичность, упругость, деградировать [541, 542]. В связи с этим важно, чтобы имплантируемые материалы наряду с выполнением функций поврежденной соединительной ткани способствовали

ее регенерации. Например, искусственные связки должны способствовать восстановлению собственных связок, костные имплантаты должны способствовать восстановлению костной ткани, а сетчатые имплантаты, устанавливаемые при операции грыжи, должны способствовать восстановлению опорного каркаса брюшной стенки. В настоящее время нет четкого понимания процессов, обеспечивающих восстановление собственной соединительной ткани в области дефекта. Известно, что в этих процессах в организме принимают участие множество цитокинов, ростовых факторов, что в область дефектов мигрируют клетки-предшественники и эта миграция управляется цитокинами, что в области дефекта происходит дифференцировка клеток, и они сами сигнализируют осуществление процессов миграции, пролиферации, дифференцировки. В результате всех этих процессов формируется система с множественными обратными связями. Детально разобраться в этих процессах в конкретных случаях пока не представляется возможным, поэтому при разработке новых материалов стараются обеспечить направленность процессов регенерации.

Целью нашей работы являлось создание и апробация модели искусственного имплантата на основе нетканого волокнистого ПГБ - матрикса с необходимыми физико-механическими характеристиками, высокой биосовместимостью, оптимальной структурной организацией для роста клеточных культур и повышения регенерационной способности имплантируемых материалов для восстановительной хирургии [515, 544].

В наших работах [446, 499, 515, 516, 543] были описана зависимость структуры и свойств волокнистых материалов на основе ПГБ от технологических параметров. Было также установлено, что чем меньше диаметр волокна и чем больше плотность упаковки нитей, тем больше клеток обнаруживалось после посева и культивирования в матриксе. Этот результат отражал как эффективность удержания клеток в матриксе при посеве, так и ростовую активность клеток в матриксе. В целом полученные ранее результаты указывают, что для повышения эффективности заселения

клетками матрикса следует использовать нити малого диаметра (1 мкм и меньше) и достаточно высокую плотность упаковки нитей (не менее 10-15 %) [493].

Учитывая невысокую прочность на разрыв нетканого волокнистого материала, для решения задачи разработки имплантата для восстановления сухожильно-связочного аппарата мы попытались реализовать идею армирования волокнистой матрицы осевыми опорными нитями. Для этого провели сравнительные испытания прочности на разрыв ахилловых сухожилий крыс породы Wistar и хирургических не резорбируемых и резорбируемых шовных нитей (таблица 20).

Таблица 20 -Прочностные характеристики искусственных волокон и живых тканей

№	Образец	Прочность при разрыве, Н.
1.	Ахиллово сухожилие крысы, породы Wistar	8-12
2.	Моноволокно полиамидное («Стерилон»), 5/0, 2 нити	8
3.	Моноволокно полигликолидное («Flextron»), 5/0, 2 нити	20

Полученные данные позволили сконструировать имплантат, способный выдерживать осевые функциональные нагрузки в дефекте ахиллова сухожилия и стимулировать репаративные процессы в сухожильном дефекте. Разработанный имплантат (рисунок 73) состоит из 4-х опорных полиамидных мононитей «Стерилон» 5/0 (4) суммарной прочностью на разрыв 16 Н, что превышает максимальные разрывные усилия для ахиллова сухожилия лабораторных крыс, которые окружали слоем нетканого волокнистого материала из полигидроксипропирата (ПГБ) (5). В соответствии с результатами предыдущего исследования [491] в разработанном имплантате использовали волокна диаметром от 100 до 900 нм с плотность упаковки нитей около 10% (рисунок 74).

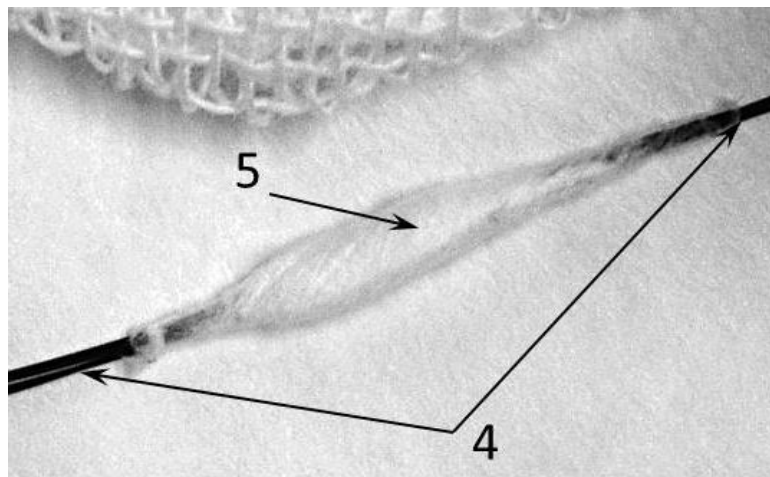


Рисунок 73 - Разработанный биополимерный имплантат, состоящий из полиамидных нитей (4), выполняющих роль осевых опорных нитей протеза, около которых размещен слой нетканого волокнистого материала (5) из ПГБ

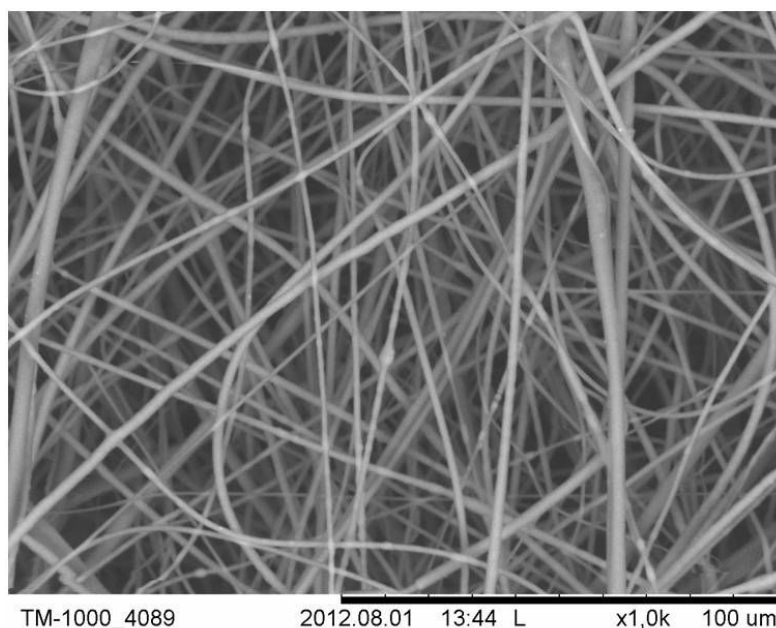


Рисунок 74 - Микрофотография слоя нетканого волокнистого материала имплантата на основе ПГБ. Сканирующая электронная микроскопия

Для оценки биосовместимости разработанной конструкции сухожильного имплантата исследовали прикрепление и рост культуры фибробластов на волокнистой части имплантата. Для этого культуру фибробластов высевали на материал, расположенный в культуральной чашке в питательной среде Дальбекко с добавлением 10 процентов эмбриональной сыворотки. Через

сутки после посева клетки в слое нано- и микроволокон были живыми с зеленой флуоресценцией ядер за счет ядерного красителя Hoechst 33342 (рисунок 75А). Процент погибших клеток (желто-оранжевая флуоресценция ядер клеток) как и в контроле, составлял не более 3% (рисунок 75Б).

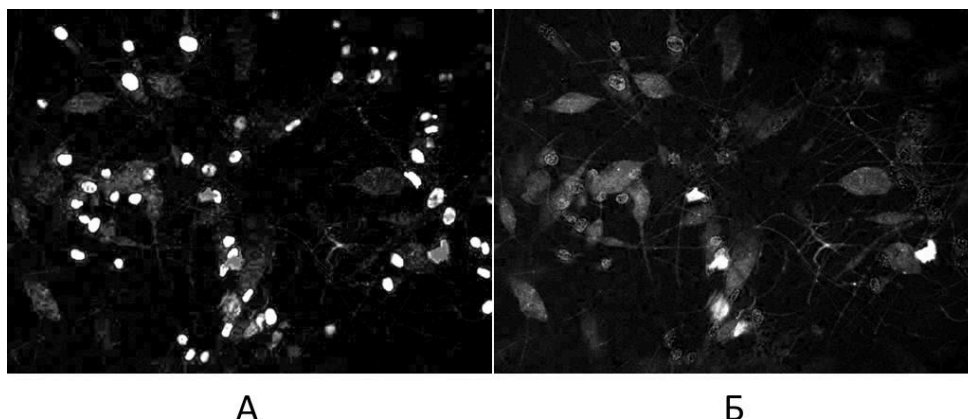


Рисунок 75 - Жизнеспособность фибробластов человека после их посева и 1 суток культивирования в волоконном ПГБ - матриксе связки.

Конфокальный микроскоп Leica TCS SP5. Окраска ядерными красителями Hoechst 33342 и этидиум бромидом. Увеличение x300: А – микрофотография с зеленой флуоресценцией ядер живых клеток (зеленый фильтр), Б – с желто-оранжевой флуоресценцией ядер погибших клеток (желто-оранжевый фильтр)

Микроскопический анализ распределения хроматина характерного для митоза (метафаза, анафаза, телофаза, цитокинез) позволил оценить митотическую активность клеток на материале связке, которая составила  $5,2 \pm 0,7\%$  как и в контроле в культуральных флаконах. Открепление клеток от исследуемых связок и их подсчет с помощью камеры Горяева также свидетельствовали об увеличении их количества, то есть о росте количества клеток при их культивировании на материале связке. Полученные результаты указывают на способность клеток человека прикрепляться к волокнистому материалу сухожильного имплантата и расти на нем.

Эффективность восстановления сухожильно-связочного аппарата с использованием разработанного имплантата была изучена в

экспериментальной модели дефекта ахиллова сухожилия у крыс линии Wistar. Как известно, такой дефект в клинической практике ведёт к инвалидизации пациента.

Исследование регенерационного потенциала разрабатываемых сухожильных имплантатов проводили на модели тотального дефекта ахиллова сухожилия (1) у крыс породы Wistar, который создавали иссечением ахиллова сухожилия от икроножной мышцы (2) и от пяточного бугра (3) (рисунок 76).

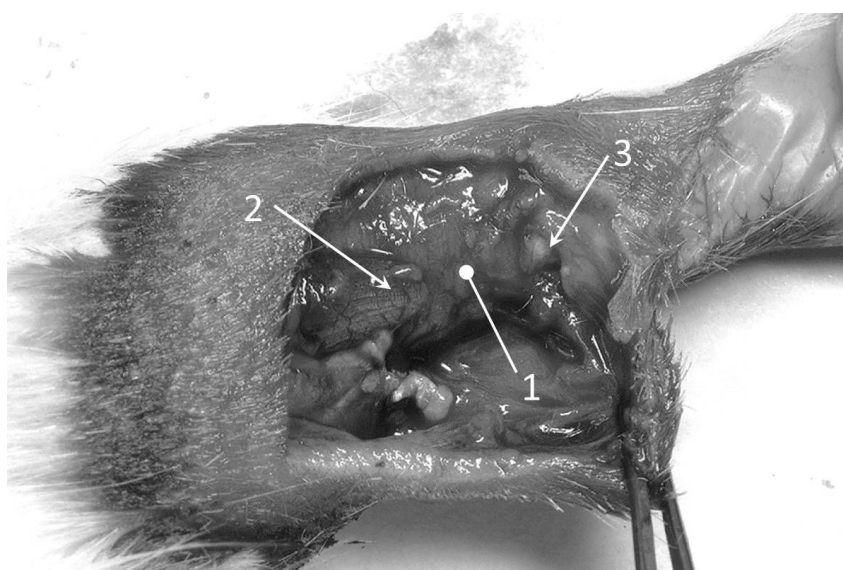


Рисунок 76 - Экспериментальный дефект ахиллова сухожилия у крыс: 1 – тотальный дефект ахиллова сухожилия; 2 – икроножная мышца; 3 – пяточный бугор

В опытных наблюдениях разработанный имплантат устанавливали в ране с замещением подготовленного дефекта ахиллова сухожилия его волоконной частью (5) и фиксировали к икроножной мышце (2) с сохранением ее исходного физиологического тонуса и к пяточному бугру (3) с помощью узловых швов с использованием опорных полиамидных мононитей (4) имплантата (рисунок 77А). В контрольных наблюдениях дефект ахиллова сухожилия замещали 4-мя аналогичными полиамидными мононитями (6), но без волоконного материала, фиксируя их узловыми швами к икроножной

мышце (2) также с сохранением ее физиологического тонуса и к пяточному бугру (3) (рисунок 77Б).

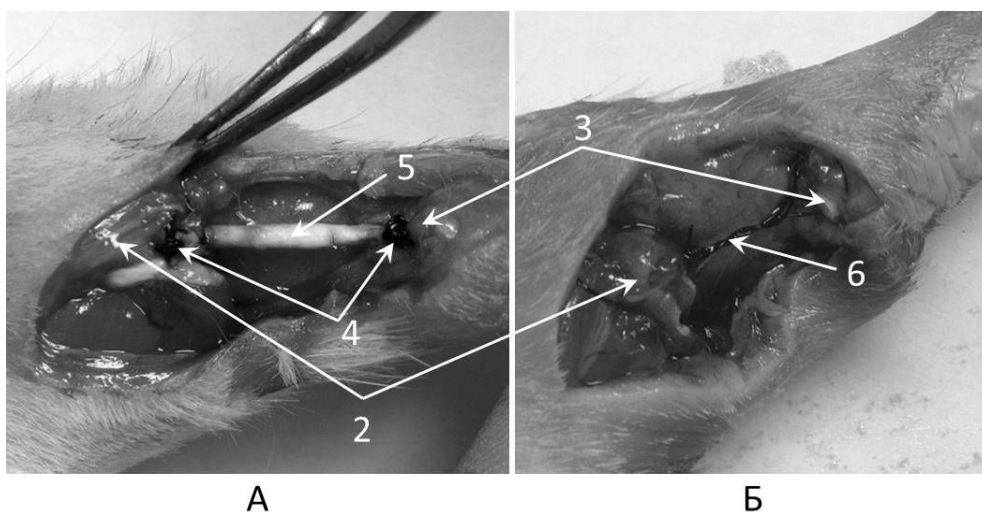


Рисунок 77 - Пластика экспериментального дефекта ахиллова сухожилия у крыс породы Wistar. А – разработанным биополимерным имплантатом (опыт). Б – полиамидными нитями (контроль): 2 – икроножная мышца; 3 – пяточный бугор; 4 – опорные полиамидные нити имплантата, фиксированные узловыми швами; 5 – волоконная часть имплантата, замещающего дефект ахиллова сухожилия; 6 – полиамидные нити, замещающие дефект ахиллова сухожилия в контрольных наблюдениях

В ране установленный биополимерный имплантат демонстрировал высокую степень гидрофильности, быстро и равномерно пропитываясь кровью (рисунок 78).

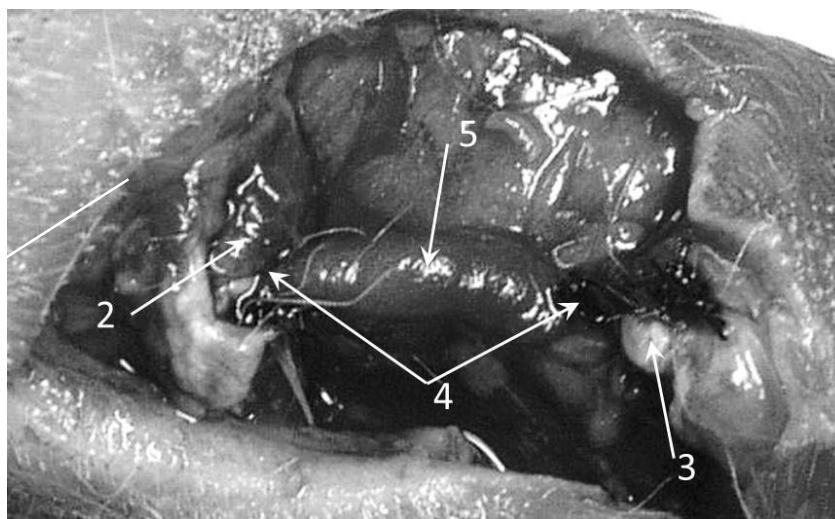




Рисунок 78 - Высокая гидрофильность разработанного биополимерного имплантата: 2 – икроножная мышца; 3 – пяточный бугор; 4 – опорные нити имплантата, фиксированные узловыми швами; 5 – пропитанная кровью волокнистая часть имплантата

В послеоперационном периоде активность животных ничем не ограничивалась, и они демонстрировали функциональную адекватность пластического замещения сухожилия, активно и полноценно пользуясь оперированными конечностями.

Через 5 недель эксперимента животные выводились из опыта (рисунок 79). На этом сроке в контрольных наблюдениях имела место потеря натяжения опорных нитей, происходящая в результате естественного постепенного нагрузочного «прорезывания» фиксирующих нити швов (4), которая привела к сокращению, деформации и к развитию атрофии икроножной мышцы (2) с увеличением расстояния от ее края до пяточного бугра (3), замещенного тонким растянутым соединительнотканым регенератом (8) (рисунок 79Б), что характеризует функциональную несостоятельность выполненного пластического восстановления ахиллова сухожилия.

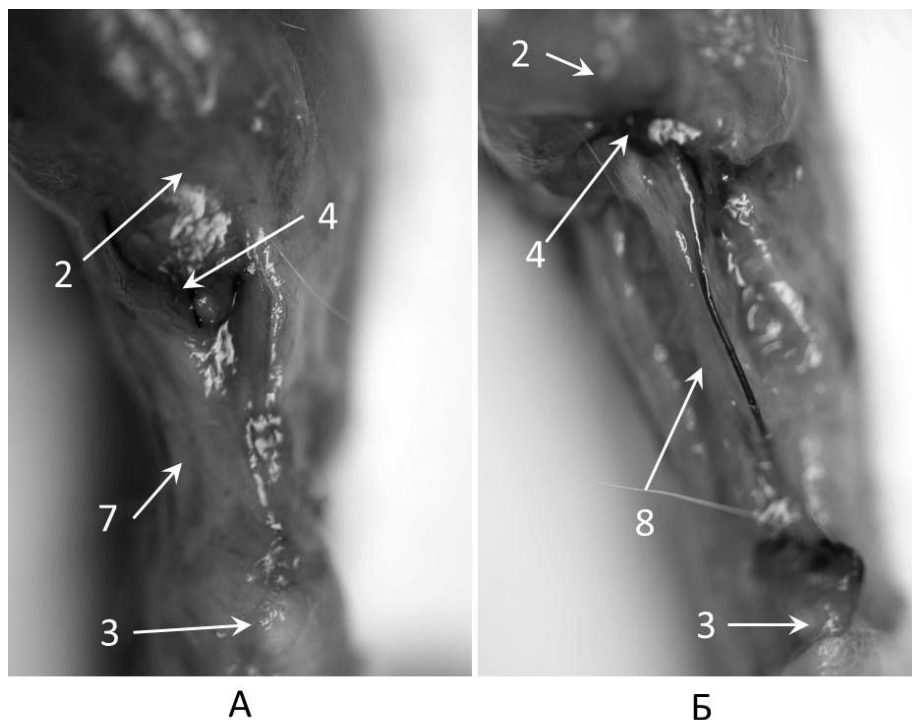


Рисунок 79 - Регенераты ахилловых сухожилий через 5 недель после операции. А – опыт; Б – контроль: 2 – икроножная мышца; 3 – пяточный бугор; 4 – полиамидные нити с прорезавшимися узловыми швами; 7 – морфофункционально адекватный регенерат в опытных наблюдениях; 8 – атрофичный регенерат в контроле

В опытных наблюдениях в отличие от контроля к 5-й неделе эксперимента образовался прочный соединительнотканый регенерат (7) надежно зафиксировавший икроножную мышцу 2 к пяточному бугру (3) до потери натяжения опорных нитей 4 с полноценным функционально-анатомическим замещением утраченного ахиллова сухожилия (рисунок 79А).

Макроскопическая оценка полученных регенератов показала адекватное структурно-анатомическое соответствие ахиллову сухожилию опытного регенерата, в отличие от контроля, где за 5 недель эксперимента формировался тонкий, удлинённый регенерат, не достигший сухожильной плотности и формы.

Как видно из приведенных результатов размещение слоя нетканого волокнистого материала из нано- и микроволокон ПГБ между и вокруг

опорных нитей имплантата обеспечило полноценное функциональное восстановление отсутствующего ахиллова сухожилия с формированием анатомически-адекватных тканевых структур, заместивших резорбируемую часть имплантированной конструкции. При этом форма и структура волокнистого материала моделировали структуру регенерата, способствовали его более полному анатомо-механическому соответствию естественному сухожилию.

Таким образом, разработанная конструкция биополимерного сухожильного имплантата показала себя как эффективный кондуктор регенерации ахиллова сухожилия, и без применения нановолоконного компонента регенерация не осуществлялась. На данное изобретение автором диссертации с коллегами был получен патент РФ [489].

На заключительном этапе работы была проведена оценка возможности использования нановолоконных биоимплантов на основе ПГБ для функционального восстановления ахиллова сухожилия [494, 495].

Проблемы восстановления связок и сухожилий после травм требуют особого внимания со стороны научного биомедицинского сообщества. В нормальных условиях связки и сухожилия человека постоянно выдерживают значительные механические нагрузки, однако, имеют слабую регенеративную способность [545]. В настоящее время при восстановлении связок и сухожилий широко используются различные имплантаты [544]. Известно, что идеальные имплантаты должны способствовать регенерации поврежденной соединительной ткани и обеспечивать при этом восстановление кинематической функции в максимально сжатые сроки. Однако при использовании синтетических нерезорбируемых материалов зачастую происходит дегенерация здоровой костной, хрящевой или мышечной ткани, т. е. в местах непосредственного крепления имплантатов. Коллективом предложена концепция условно биомиметической (по архитектонике внеклеточного костного матрикса) модели имплантатов сухожилий, полученных с использованием нановолоконных матов на основе

ПГБ, закрепленных на опорных биорезорбируемых нитях для создания линии напряжения [490]. Цель исследования: оценка эффективности регенерации ахиллова сухожилия на нановолоконном имплантате на основе ПГБ.

Было обнаружено, что уже через 6 недель имплантации на месте имплантата образуется сухожильноподобный функциональный регенерат, морфологически неотличимый от нативного ахиллова сухожилия, что проиллюстрировано на рис.80. Принципиальным результатом явился тот факт, что в местах крепления нановолоконных имплантатов формировались полноценные сухожильно-мышечные и сухожильно-хрящевые переходы.

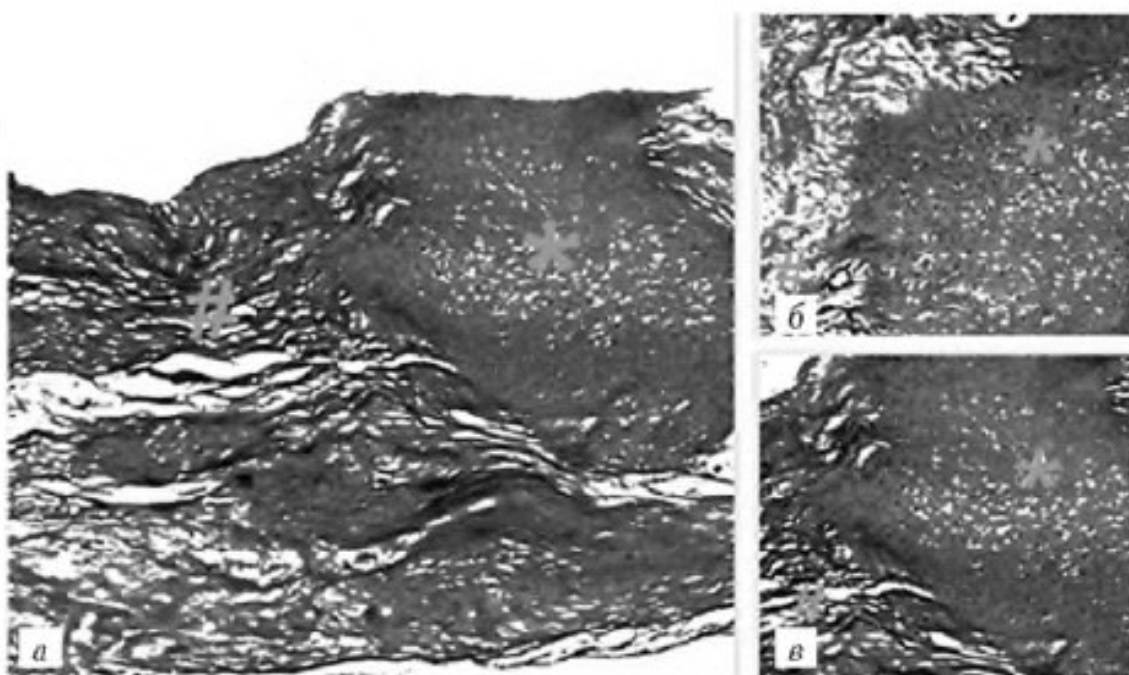


Рисунок 80 - Увеличенные фрагменты сухожильно-хрящевого перехода нативного сухожилия (б) и регенерата (а, в), образованного на месте нановолоконного имплантата, через 6 недель имплантации: а — фрагмент сухожильно-хрящевого перехода вблизи пяточного бугра; б — увеличенный фрагмент сухожильно-хрящевого перехода вблизи пяточного бугра нативного сухожилия; в — увеличенный фрагмент сухожильно-хрящевого перехода вблизи пяточного бугра регенерата. Окраска трихромом по Лилли. Увеличение \*50. \* — хрящевые/хрящеподобные новообразованные участки; # — сухожильные участки перехода

Таким образом, после 6 недельной имплантации в новообразованном ахилловом сухожилии в основной массе присутствуют зоны, содержащие упорядоченные волокна с организацией, подобной организации нативного сухожилия, что максимально выражено в местах сужения перед энтезисом, и участки внедрения/ новообразования хрящевой ткани, также свойственной нативному сухожилию.

В результате проведенной работы разработана конструкция искусственного биорезорбируемого имплантата связки, которая обеспечивает условия эффективного формирования в тканевом дефекте прочного и морфологически оформленного регенерата связки. Применение в качестве кондуктора регенерации слоя нано- и микроволокон, изготовленных из ПГБ, является определяющим для формирования в тканевом дефекте прочного и морфологически оформленного соединительно-тканого регенерата. Назработанная конструкция биополимерного сухожильного имплантата показала себя как эффективный кондуктор регенерации ахиллова сухожилия, и без применения нановолоконного компонента регенерация не осуществлялась.

#### **Часть 5. Структура гетерогенных ультраволоконистых матриц с антибактериальным эффектом на основе полигидроксибутирата и металло комплексов тетрафенилпорфирина.**

Материал данной главы опубликован в следующих работах автора диссертации [546 - 561].

Широкое внедрение нанотехнологий в современную медицину, переход от традиционных макро- и микроразмерных к субмикронным и наноразмерным лекарственным формам, имплантатам и диагностическим системам обуславливает пристальное внимание научного сообщества к полимерным материалам, которые полностью разлагаются в организме без образования токсичных продуктов. Одним из синтетических биodeградируемых и биосовместимых полимеров является поли-3-гидроксибутират (ПГБ). Ультратонкие волокна получают путем

электроформования, являющимся одним из современных методов создания наноразмерных полимерных носителей [562, 563]. В процессе электроспиннинга волокна образуют пленочные волокнистые мембраны (маты) с большой удельной поверхностью [564].

Одной из основных характеристик лекарственной формы является кинетический режим высвобождения лекарства во внутреннюю среду организма, который определяется процессами массопереноса в ограниченном пространстве полимерного носителя. Поскольку диффузия лекарственного вещества во многом зависит от структуры полимерной матрицы, структурные изменения полимера могут существенно повлиять на кинетику высвобождения лекарства, и, следовательно, на эффективность применения лекарственной формы. Структурные изменения фибриллярных матов при хранении и эксплуатации могут быть вызваны водопоглощением, нагревом, действием на полимер кислорода, озона и УФ-излучения, а также воздействием микроорганизмов. Перечисленные факторы могут действовать одновременно или последовательно в зависимости от условий эксплуатации лекарственной формы и климатических особенностей.

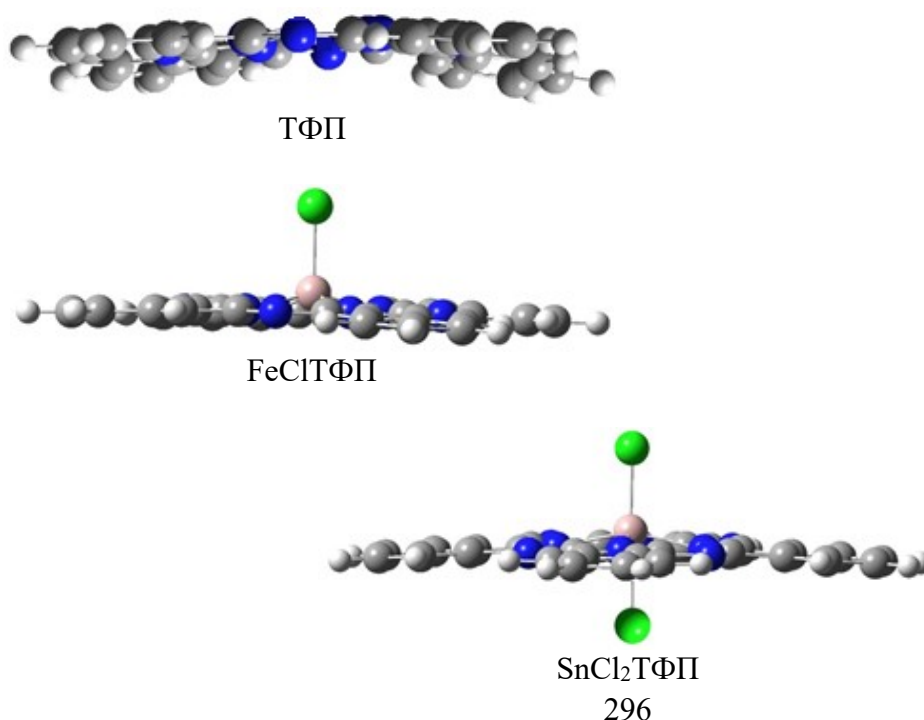
Эффективным способом направленного влияния на структуру полимерного материала является его допирование низкомолекулярными веществами различной природы. В наших ранних работах мы рассматривали структурообразование волокнистых материалов на основе ПГБ, содержащих дипиридамола [565, 566], хитозан [567], наночастицы диоксида титана и кремния [568], комплексы: железо (III)-хлорпорфирин [569], цинк-порфирин [570], марганец-хлорпорфирин [571]. Было показано влияние низкомолекулярных веществ на структуру кристаллической и аморфной фаз волокон ПГБ. Эти вещества благодаря наличию в них химически активных полярных функциональных групп вступают в межмолекулярное взаимодействие с биополимером. В результате такого взаимодействия может происходить как торможение, так и ускорение процессов кристаллизации, ориентации или релаксации полимерных макромолекул. Вследствие

изменения скорости данных процессов может изменяться геометрия волокон. Комплексы металлов с тетрафенилпорфиринами обладают уникальными фотокаталитическими и антимикробными свойствами [572, 573]. Было показано влияние низкомолекулярных веществ на структуру кристаллической и аморфной фаз ПГБ, которое, по-видимому, вызвано взаимодействием полярных функциональных групп допантов с молекулами биополимера. В результате такого взаимодействия может происходить как торможение, так и ускорение процессов кристаллизации, ориентации или релаксации полимерных макромолекул. Вследствие изменения скорости данных процессов может изменяться геометрия волокон. Очевидно, что для формирования матриц с заданными свойствами необходимо установить взаимосвязь структуры низкомолекулярных допантов и их концентрации в полимере со структурно-динамическими параметрами волокнистого материала.

Особый интерес представляет использование в качестве допирующих веществ металлокомплексов порфиринов. Промежуточными продуктами этого процесса являются активные формы кислорода – супероксидный анион-радикал, пероксидный и гидроксильный радикалы и пероксид водорода – цитостатическая активность которых хорошо известна. Указанные радикальные и ион-радикальные частицы вызывают окислительные деструктивные реакции в клетках, обуславливая бактерицидный эффект [574, 575]. Благодаря уникальной геометрической и электронной структуре молекулы металлокомплексов порфиринов оказывают существенное воздействие на кристаллизацию и сегментальную ориентацию макромолекул полимеров при формировании композитных матриц на их основе. Молекулы порфиринов и их металлокомплексы довольно гидрофобны, что при достаточной концентрации приводит к их агрегации и образованию частиц от нанометрового до субмикронного размера [576]. В зависимости от природы металла металлопорфирины проявляют разную склонность к агрегации, и это определяет их способность

выступать в качестве зародышеобразователей при кристаллизации полимера [577, 578]. Кроме того, порфирины и их металлокомплексы имеют в своей структуре несколько центров связывания, способствующих возникновению координационных взаимодействий с молекулярным окружением [579]. Прежде всего, следует выделить координирующую активность центрального иона металла-комплексообразователя. Так, содержащиеся в структуре порфириновых металлокомплексов катионы металлов с хлоридными экстралигандами могут обменивать лиганды на полярные фрагменты окружения (например, полимерного), такие как кислородсодержащие группы типа карбоксилов или гидроксидов.

Одними из наиболее перспективных допантов ПГБ для создания полимерных материалов медицинского назначения являются комплексы тетрафенилпорфирина (ТФП) с оловом(IV) ( $\text{SnCl}_2\text{-ТФП}$ ) и железом(III) ( $\text{FeCl}\text{-ТФП}$ ).  $\text{SnCl}_2\text{-ТФП}$  в настоящее время применяется для создания фотокатализаторов, способствующих разрушению органических токсикантов [580], и фотосенсибилизаторов для медицинской диагностики и терапии [581]. Существенным преимуществом комплексов порфиринов с оловом(IV) является наличие у них двух экстралигандов, направленных по разные стороны от плоскости порфиринового макроцикла (Рисунок 81).





## Рисунок 81 - Структурные формулы, построенные на основе компьютерного моделирования

Данная структурная особенность обуславливает практическое отсутствие у этих металлокомплексов способности к агрегации по сравнению с комплексами порфиринов с металлами в степени окисления +2 и +3. Молекулы FeCl-ТФП имеют сильное взаимодействие с макромолекулами ПГБ, однако наличие только одного хлорида-экстралиганда приводит к межмолекулярному отталкиванию, поэтому молекулы способны к агрегации. Целью настоящей работы является сравнительный анализ влияния тетрафенилпорфирина и его комплексов с оловом(IV) и железом(III) на структурно-динамические параметры волокнистого материала на основе ПГБ, а также выявление воздействия внешних факторов (озонолиза, экспозиции в водной среде, отжига при 140°C) на структурно-динамические параметры изучаемых полимерных композиций.

### ***Влияние концентрации ТФП, FeCl-ТФП и SnCl<sub>2</sub>-ТФП на геометрические параметры волокна***

Волокна ПГБ, полученные из раствора в хлороформе методом электроформования, характеризуются наличием большого числа эллиптических утолщений (рисунок 82А), причиной появления которых является низкие значения электропроводности (менее 1 мкСм/см) и, возможно, поверхностного натяжения полимерного формовочного раствора.

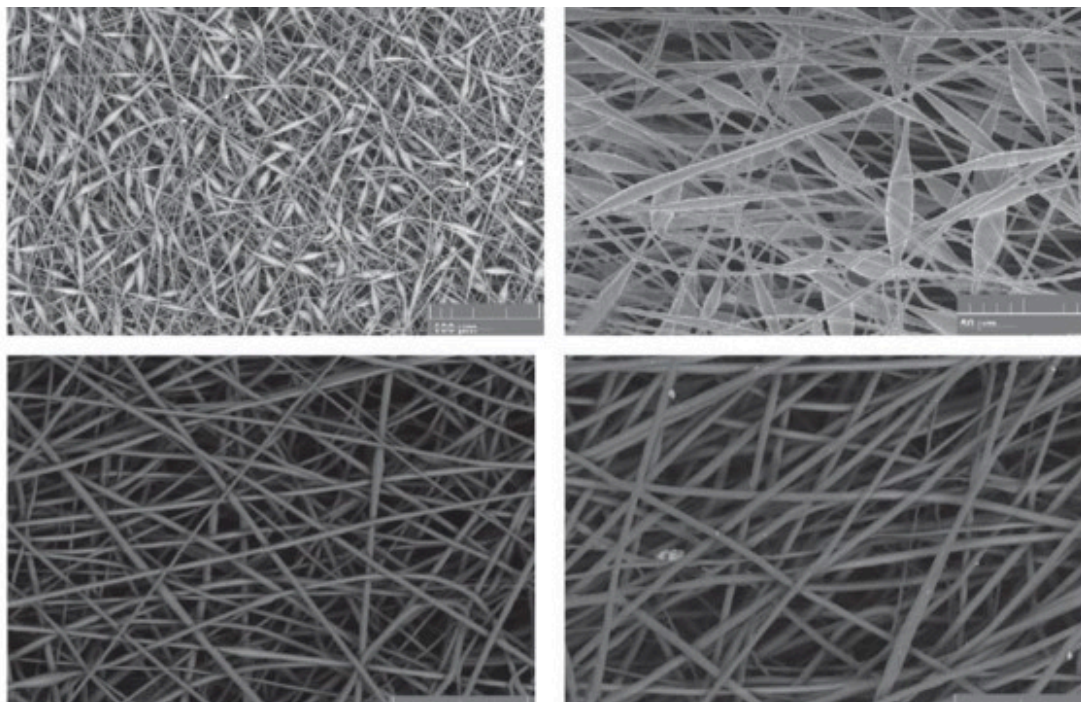
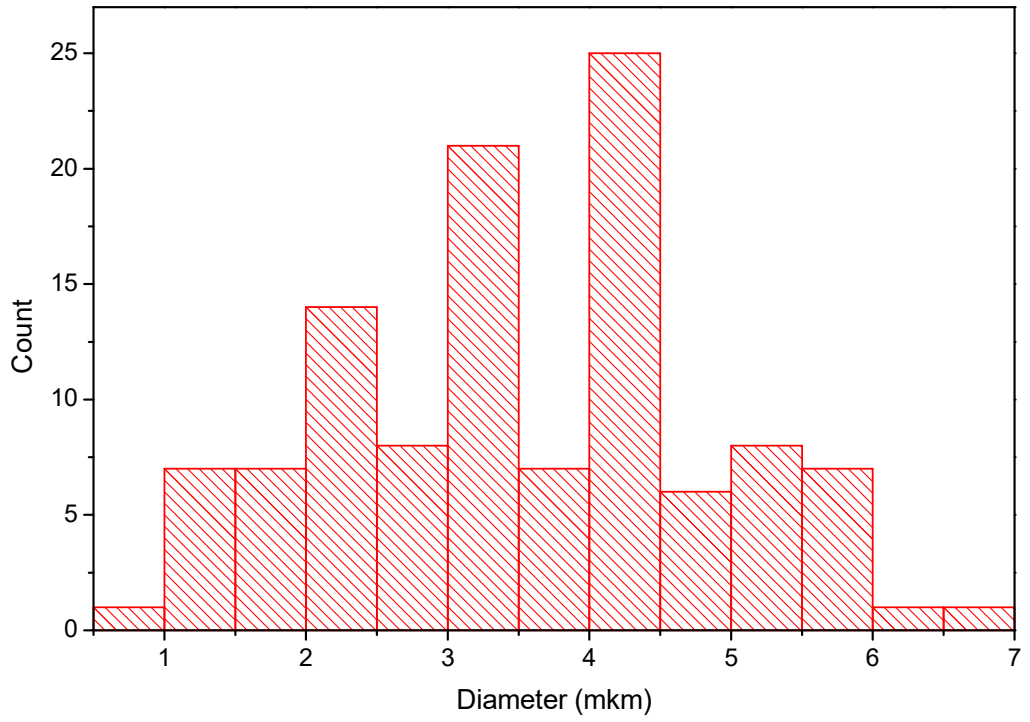


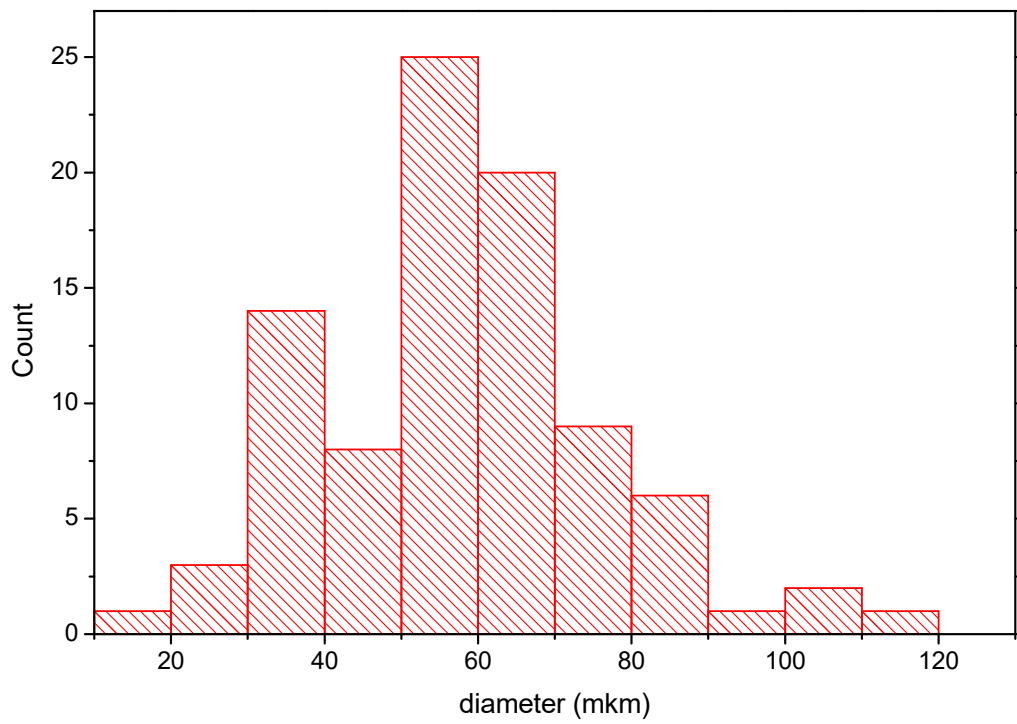
Рисунок 82 - Микрофотографии волокнистых материалов ПГБ, содержащих комплекс  $\text{SnCl}_2$ -ТФП: 0% (А), 1% (Б), 3% (В), 5% (Г)

Размер утолщений в поперечном направлении составляет 5-10 мкм, в продольном направлении – 10-25 мкм. Средний диаметр цилиндрического участка волокна составляет 1-3 мкм. Сравнительные данные представлены для всех волокон в таблице 21.

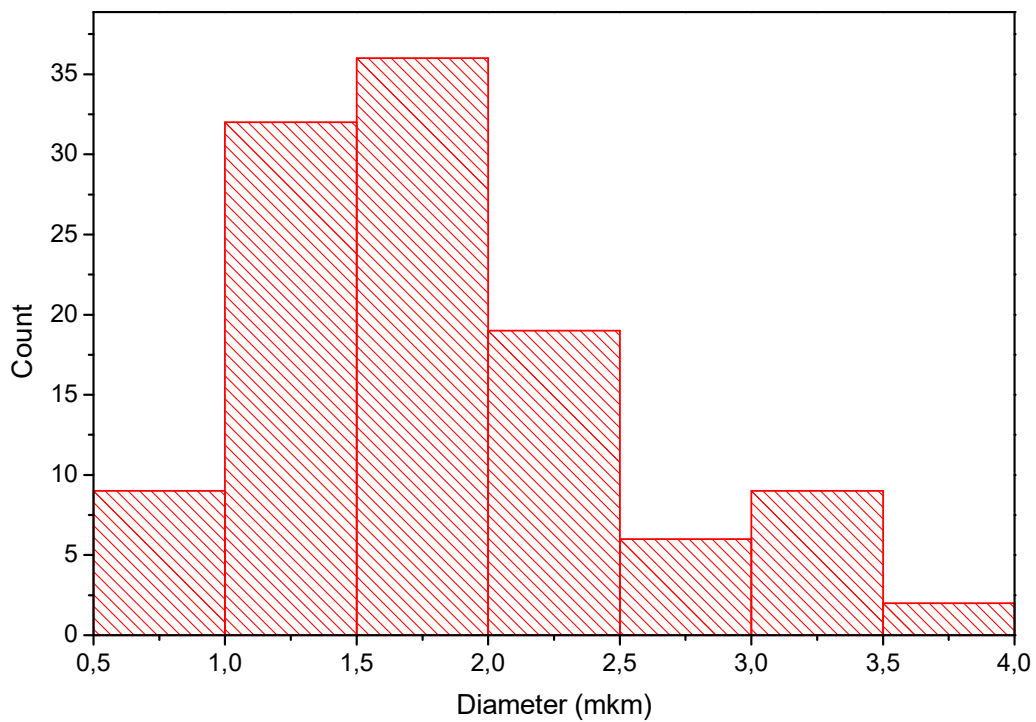
ТФП: 0% ровные участки



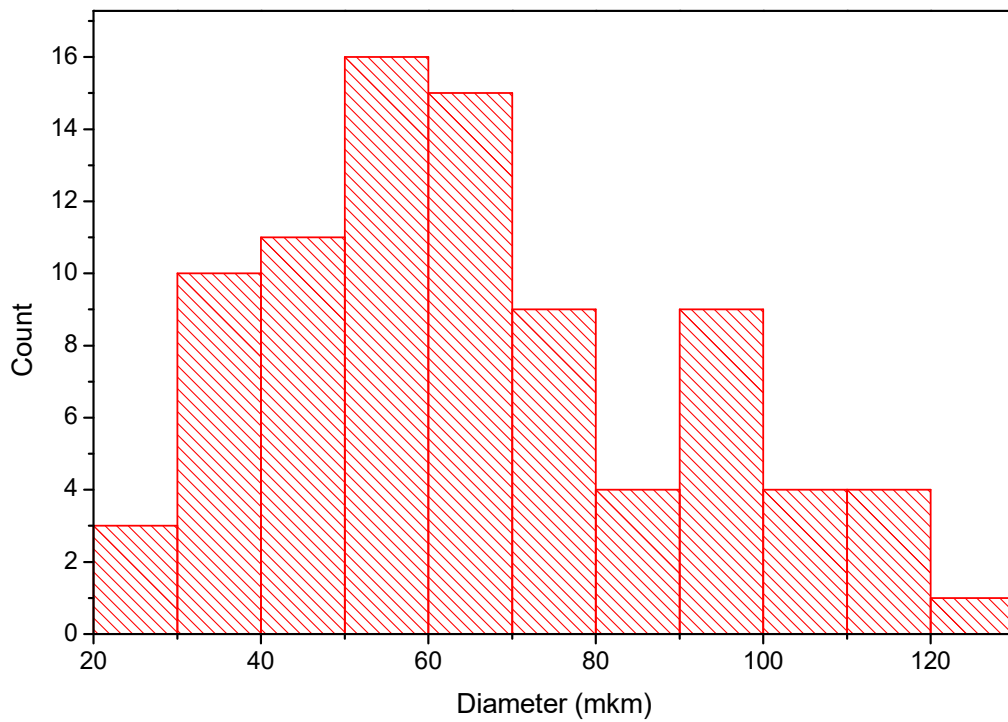
ТФП: 0% утолщения



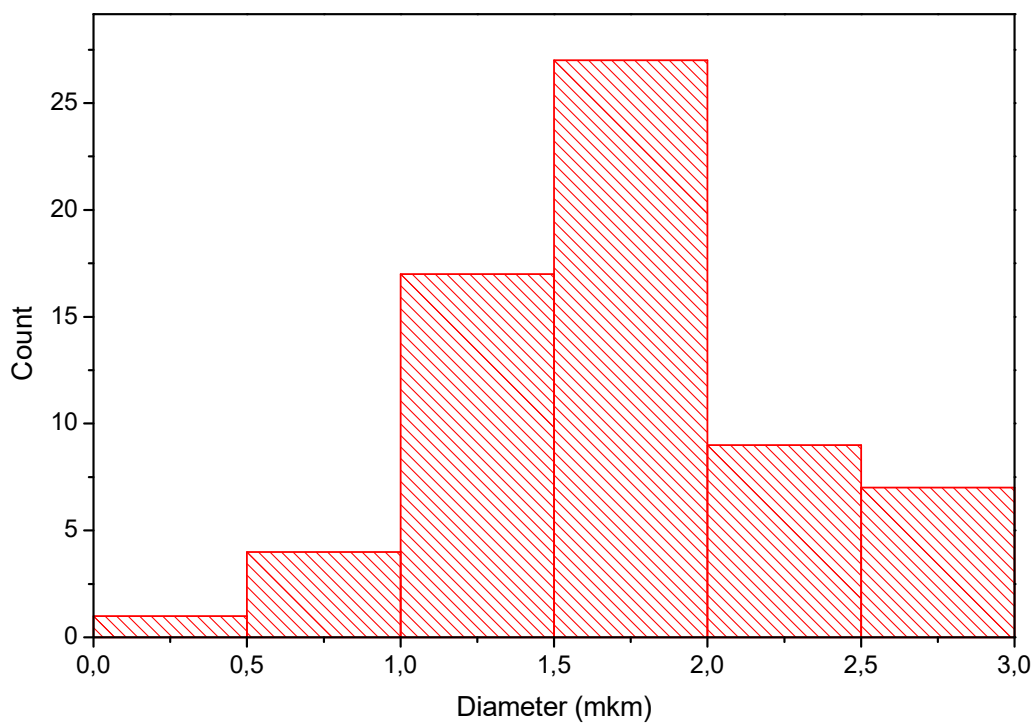
ТФП: 1% ровные участки



ТФП: 1% утолщения



ТФП 3% ровные участки



ТФП 5% ровные участки

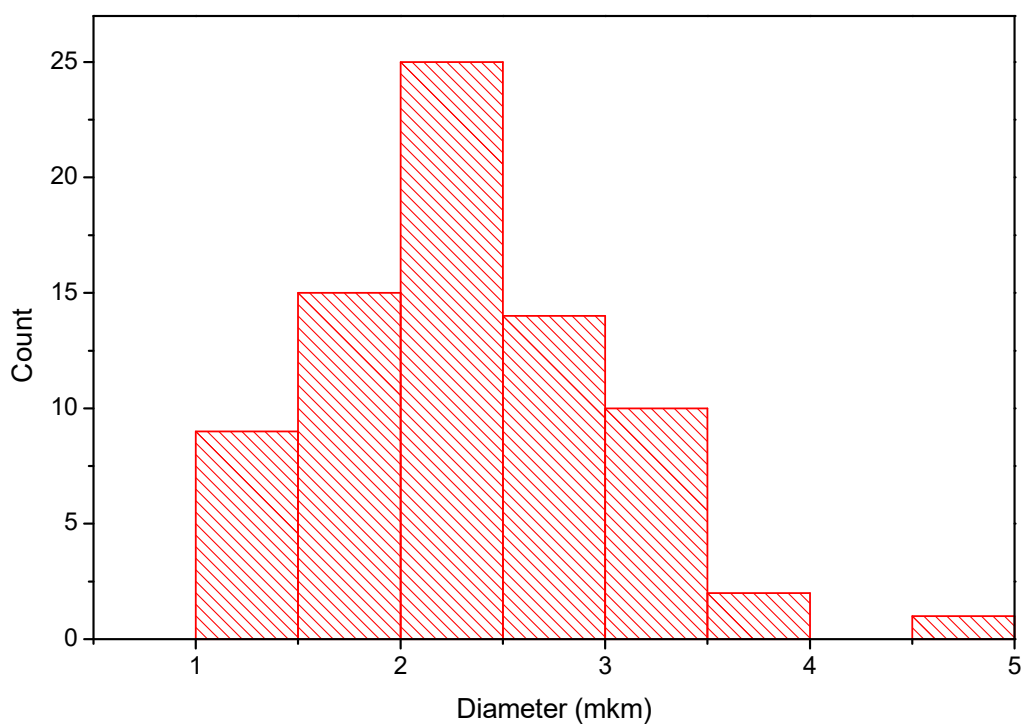


Таблица 21 - Значения диаметров волокон ПГБ с соединениями тетрафенилпорфирина

Волокно	Диаметр, мкм
ПГБ	1,0-3,0
ПГБ- FeCl-ТФП (1%)	1,5-2,0; 3,0-4,0; 5,0-6,0
ПГБ- FeCl-ТФП (3-5%)	3,0
ПГБ- SnCl <sub>2</sub> -ТФП (1-5%)	2,0 – 3,0
ПГБ- ТФП (1-5%)	3,0 – 7,0

При добавлении в формовочный раствор ПГБ металлокомплексов порфиринов морфология волокнистого материала резко меняется. При добавлении 1-5% комплексов FeCl-ТФП эллиптические элементы в структуре волокна пропадают полностью. При добавлении 1% комплекса FeCl-ТФП формируются волокна преимущественно со средними диаметрами 1,5-2,0; 3,0-4,0 и 5,0-6,0 мкм. Наличие тонких волокон менее 3 мкм является следствием эффекта расщепления первичной струи формовочного раствора в поле электростатических сил. С ростом концентрации FeCl-ТФП от 3 до 5% преобладают волокна с диаметром 3 мкм.

Волокна ПГБ с низким (до 1%) содержанием SnCl<sub>2</sub>-ТФП представляют собой чередование цилиндрических и эллиптических структур (рисунок 82 Б). Средний диаметр цилиндрических участков составляет 2–3 мкм, эллиптических утолщений колеблется около ~10-15 мкм с протяженностью 20–30 мкм. При добавлении в раствор 3-5% SnCl<sub>2</sub>-ТФП эллиптические утолщения в структуре волокна полностью исчезают (рисунок 82 В, Г). Геометрия волокна выравнивается, и среднее значение диаметра становится равным 5-6 мкм. Исчезновение утолщений можно объяснить как увеличением электропроводности формовочных растворов, так и снижением поверхностного натяжения полимерного раствора при добавлении полярных комплексов. С ростом проводимости раствора вытягивание капли раствора под действием электростатической силы происходит более интенсивно, что влечет за собой выравнивание волокон по толщине.

Для сравнения нами рассмотрено влияние молекул ТФП на морфологию нетканых волокнистых материалов. Как было показано в нашей работе [556], введение в раствор ПГБ молекул ТФП в количестве 1-3% приводит к формированию ровных цилиндрических волокон. По всей видимости, слабо полярные молекулы ТФП снижают величину поверхностного натяжения капли формовочного раствора на конце капилляра, что способствует равномерной вытяжке капли в тонкую струю правильной цилиндрической формы в поле действия электростатической силы. Средний диаметр волокон ПГБ-ТФП (1-5%) колеблется от 3 до 7 мкм. С увеличением содержания комплекса ТФП до 5% в структуре волокон появляются небольшие локальные утолщения с продольным размером 20-30 мкм и поперечным около 10 мкм. Появление утолщений на волокнах может быть связано с уменьшением вязкости формовочного раствора. Уменьшение вязкости происходит в результате пластифицирующего эффекта. Молекулы ТФП, попадая в межмолекулярное пространство ПГБ, увеличивают свободный объем в полимерной фазе и тем самым уменьшают межмолекулярное взаимодействие. При этом благодаря своей слабой полярности, они практически не взаимодействуют с функциональными группами ПГБ. Вследствие этого вязкость формовочного раствора снижается, и макромолекулы имеют возможность к свободной релаксации. Поэтому в цилиндрическом профиле струи возникают эллиптические утолщения.

Общим для всех составов формовочных растворов ПГБ является переходная область составов до 1% порфириновых комплексов, в которой формируются волокна с нестабильной геометрией. Волокна с молекулами ТФП и их металлокомплексов характеризуются большими значениями среднего диаметра цилиндрических участков по сравнению с ПГБ без добавок. При этом наблюдается полидисперсность по диаметрам. Это свидетельствует об эффекте расщепления первичной струи полимерного раствора в процессе электроформования. Эффект расщепления можно

связать как с увеличением электропроводности растворов так и с уменьшением поверхностного натяжения на границе полимер-воздух.

Увеличение электропроводности формовочных растворов может иметь место благодаря ионам металлов, входящих в состав молекулы ТФП. При добавлении в формовочный раствор металлокомплексов ТФП возникает ионная проводимость, приводящая к выравниванию поверхностного натяжения капли полимерного раствора и устойчивости процесса электроформования. Относительное снижение диаметра волокна находится в корреляции с величиной удельной электропроводности металла. По-видимому, металлокомплексы с более низкой электропроводностью в меньшей степени взаимодействуют с полярными группами ПГБ в процессе формирования волокна, что приводит более равномерному максимально возможному вытягиванию струи и преимущественной ориентации макромолекул ПГБ в направлении вытяжки.

Таким образом, введение комплексов ТФП приводит к изменению геометрических параметров и пространственной анизотропии волокон в нетканом волокнистом материале. Изменение морфологии нетканых материалов несомненно связано с неоднородностью надмолекулярной структуры моноволокна, которую мы в дальнейшем изучали методами рентгеноструктурного анализа, ДСК и ЭПР парамагнитного зонда.

### ***Рентгенографическое дифракционное исследование волокон ПГБ/ТФП, ПГБ/ $\text{SnCl}_2$ -ТФП, ПГБ/ $\text{FeCl}$ -ТФП, разного состава***

Известно, что межмолекулярное взаимодействие между частицами порфирина-металлокомплекс, а также между этими частицами и молекулами ПГБ значительно зависит от природы металлокомплекса. Так в работах [547] показано, что молекулы порфирина притягиваются и, как результат, в волокнах ПГБ образуются достаточно крупные его частицы. Межмолекулярное взаимодействие этих частиц с макромолекулами ПГБ чрезвычайно мало. В то время как молекулы порфиринового комплекса с



FeCl имеют сильное взаимодействие с макромолекулами ПГБ, однако наличие хлорида-экстралиганда в металлокомплексе приводит к межмолекулярному отталкиванию, т. е. молекулы агрегируются в частицы меньшего размера. И, наконец, молекулы SnCl<sub>2</sub>-ТФП распределяются в системе на молекулярном уровне, из-за наличия 2 анионов хлора действуют силы отталкивания между комплексами. Взаимодействие этих комплексов по сравнению с комплексами FeCl-ТФП с макромолекулами ПГБ более слабое. Такая картина межмолекулярных взаимодействий определяет структурные и динамические характеристики ультратонких волокон.

Методом рентгеновской дифракции в малых и больших углах проведено исследование волокон ПГБ и ПГБ с ТФП, SnCl<sub>2</sub>-ТФП, FeCl-ТФП разного состава, исходных и отожженных при 140 °С. На рисунке 83 показаны большеугловые дифрактограммы волокон ПГБ/FeCl- ТФП.

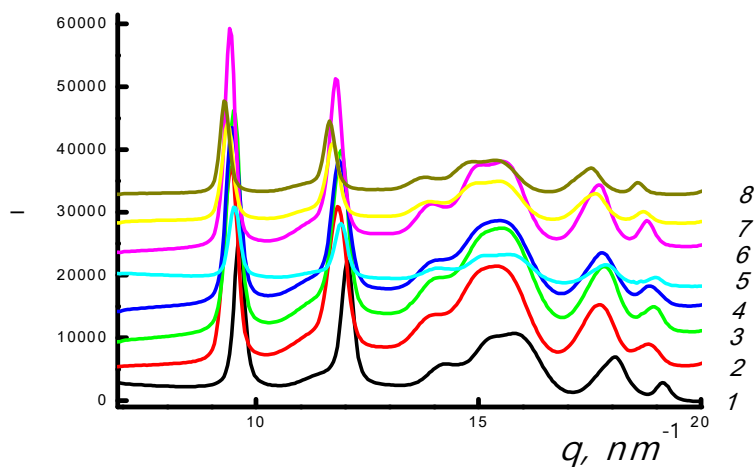


Рисунок 83 - Большеугловые дифрактограммы для волокон ПГБ/FeCl-ТФП до отжига: 1 – 0%, 2 – 1%, 3 – 3%, 4 – 5%, и после отжига при 140 °С: 5 – 0%, 6 – 1%, 7 – 3%, 8 – 5%

Средний эффективный размер кристаллитов  $L_{hkl}$  в кристаллографическом направлении  $hkl$  определяли из интегральной полуширины линии соответствующего рентгеновского рефлекса с помощью формулы Селякова-Шеррера (29):

$$\Delta hkl(2\theta) = \lambda/L_{hkl} \cos \theta \quad (29)$$

Величину большого периода рассчитывали по формуле (30):

$$d = n\lambda/2\theta_m, \quad (30),$$

где

$d$  – большой период,  $\lambda$  - 1,542 Å длина волны СиК $\alpha$  – излучения,  $\theta_m$  – угол дифракции,  $n$  – порядок отражения.

На рисунке 84а показаны зависимости степени кристалличности (3D) и продольного размера кристаллитов  $L_{002}$  от концентрации добавки FeCl-ТФП.

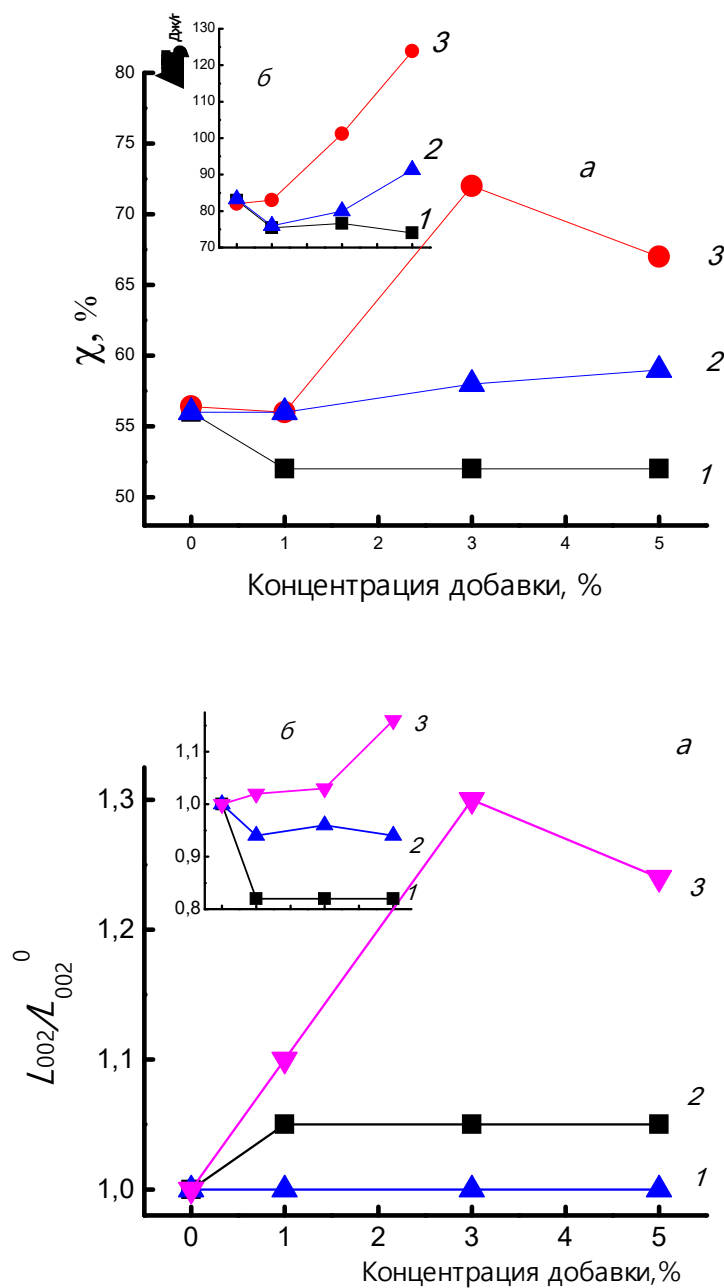


Рисунок 84 - Зависимость степени кристалличности  $\chi$  (а) и продольного размера кристаллитов  $L_{002}$  (б) от состава композиции для ПГБ/FeCl-TФП до – 1 и после отжига при 140°C – 2.

Видно, что степень кристалличности и продольный размер кристаллитов значительно возрастают при введении металлокомплекса (размер кристаллитов увеличивается на 30%). В волокнах ПГБ/ТФП и ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП изменения степени кристалличности и продольного размера кристаллитов находятся в пределах погрешности эксперимента. Известно, что межмолекулярное взаимодействие между молекулами металлокомплексов порфирина, а также между этими молекулами и макромолекулами ПГБ в значительной степени зависит от природы металлокомплекса. Так в работах [582 - 585] показано, что молекулы порфирина притягиваются и, как результат, в волокнах ПГБ образуются достаточно крупные его частицы.

Представляло интерес выяснить, является ли образующийся материал смесью полимера и порфирина, либо волокна представляют собой композит, состоящий из координационных комплексов металлокомплекса порфирина и полимерных макромолекул. Учитывая особенности химической структуры обоих компонентов, предполагать образование координационных комплексов вполне возможно. С этой целью методом электронной абсорбционной спектроскопии были проанализированы растворы порфирина и полимера, в которых содержание последнего изменяли от 1 до 10%. Как видно (рис. 85), интенсивность В-полосы поглощения порфирина при 417 нм меняется в зависимости от содержания полимера, что свидетельствует о координировании металлокомплекса полимерными макромолекулами. Из графика (рис. 86), построенного в координатах уравнения Скэдчарда, была определена константа связывания, составившая  $2.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ .

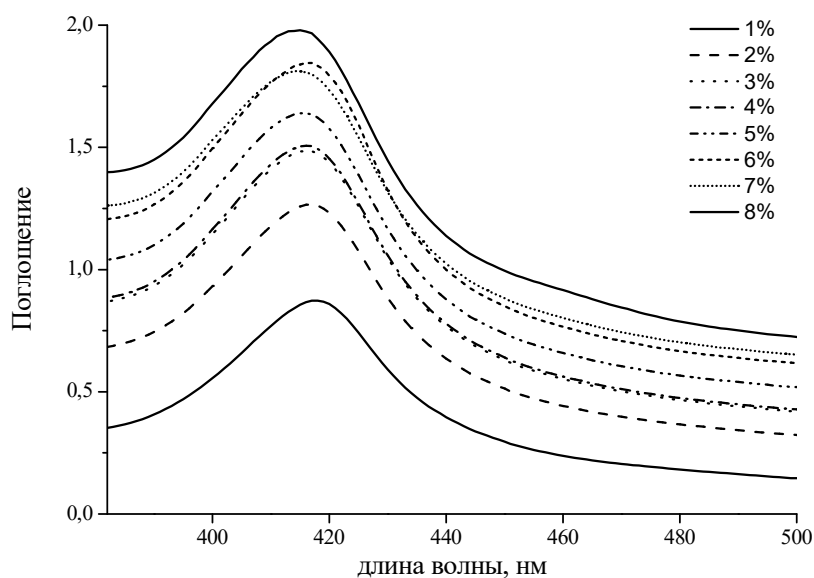


Рисунок 85 - Электронные спектры поглощения растворов комплекса порфирина, в зависимости от концентрации ПГБ в растворе.

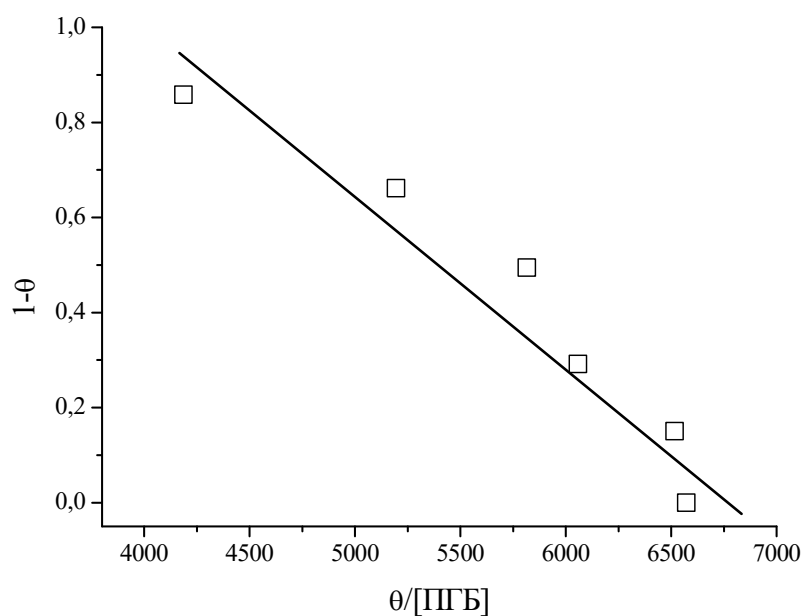


Рисунок 86 - Зависимость интенсивности полосы Sore от концентрации ПГБ в координатах уравнения Скэдчарда.

Межмолекулярное взаимодействие этих частиц с макромолекулами ПГБ чрезвычайно мало. Взаимодействие молекул FeCl-ТФП с макромолекулами ПГБ значительно сильнее, при этом наличие в

металлокомплексе экстралиганда приводит к межмолекулярному отталкиванию, и молекулы металлокомплекса агрегируются в частицы меньшего размера. И, наконец, молекулы  $\text{SnCl}_2$ -ТФП распределяются в системе на молекулярном уровне, из-за наличия двух анионов хлора действуют силы отталкивания между комплексами. Взаимодействие  $\text{SnCl}_2$ -ТФП с макромолекулами ПГБ более слабое, чем комплексов  $\text{FeCl}$ -ТФП. Таким образом, значительное влияние  $\text{FeCl}$ -ТФП на кристаллическую структуру полимера обусловлено как сильным взаимодействием молекул добавки с макромолекулами полимера, так и образованием частиц допанта, являющихся зародышами кристаллизации. Стоит обратить внимание, что при увеличении концентрации  $\text{FeCl}$ -ТФП с 3% до 5%, наблюдается небольшое снижение степени кристалличности и продольного размера кристаллитов, по-видимому, вследствие агрегации комплексов в частицы бóльшого размера, что не обуславливает дальнейшего роста доли кристаллитов в процессе формирования волокна. Степень кристалличности и продольные размеры кристаллитов с ростом добавки ТФП и  $\text{SnCl}_2$ -ТФП в ПГБ меняются незначительно.

Термическая стерилизация полимерных материалов была и остается самым распространенным методом, используемым в клинической практике. Рекомендованная температура отжига горячим воздухом, необходимая для гибели всех микроорганизмов составляет  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , однако режим, допустимый для обработки материалов на основе волокон ПГБ, ограничен  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , что обусловлено началом деструкции полимера. На рисунке 84б показаны зависимости степени кристалличности и продольного размера кристаллитов образцов ПГБ/ $\text{FeCl}$ -ТФП, отожженных при  $140\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 часов от концентрации добавки. Видно, что при внесении 1% добавки наблюдается снижение степени кристалличности, а при увеличении концентрации металлокомплекса степень кристалличности резко возрастает. Наблюдаемые эффекты, вероятно, можно объяснить следующим образом. Известно, что кристаллиты и аморфные области в полимере в общем случае не отвечают

минимуму свободной энергии. Стремление аморфно-кристаллической системы к минимуму свободной энергии облегчается при отжиге полимера, когда макромолекулы получают достаточную подвижность, при этом кристаллиты стремятся увеличить продольный размер. Можно ожидать увеличения степени кристалличности при отжиге образца. Однако при концентрации 1% FeCl–ТФП степень кристалличности снижается. Наблюдаемое явление мы объясняем следующим образом. При 140 °С размораживаются линейные структуры, торцевые поверхности и дефектные кристаллические области, при этом частицы FeCl–ТФП диффундируют в такие системы и фиксируются в них вследствие сильного межмолекулярного взаимодействия этого металлокомплекса с молекулами ПГБ. В результате такие области разуплотняются и не дают сигнал в РСА. Отжиг при 140 °С волокон ПГБ/ТФП и ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП приводит к росту степени кристалличности, однако увеличение концентрации добавки не сопровождается значительным ее изменением.

***Термофизические характеристики кристаллической фазы композиций ПГБ/ТФП, ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП, FeCl-ТФП***

Рассмотрим влияние комплексов на кристаллическую фазу волокон ПГБ, используя метод ДСК. Серия экспериментов с образцами различного состава показала, что при первом температурном сканировании все они имеют схожие по форме термограммы с одним пиком плавления (рисунок 87).

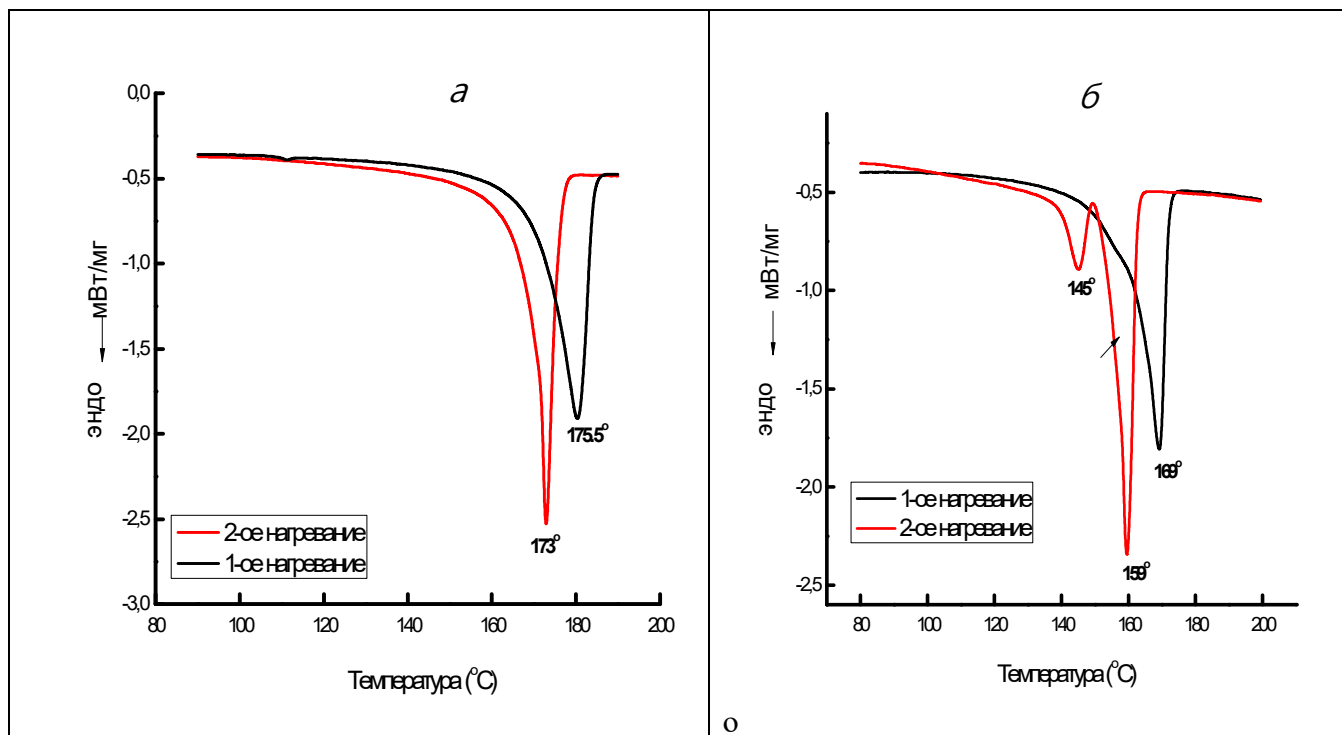


Рисунок 87 - Термограммы плавления ПГБ/ТФП с 3% ТФП до (а) и после (б) отжига при 140 °С

Образцы, не содержащие добавок, при втором сканировании также демонстрируют одиночный пик, сдвинутый в область более низких температур (рисунок 87а). На термограммах образцов, содержащих металлопорфирины, при втором сканировании наблюдается бимодальная форма плавления (рисунок 87 б). Так как металлокомплексы обуславливают рост доли выпрямленных цепей, скорость релаксации таких систем снижается и не успевает перейти в процессе охлаждения после первого сканирования в исходное состояние. Количество дефектов в структуре и, в частности, в кристаллических областях более высокое, чем в исходных, как результат, кристаллиты плавятся при более низкой температуре и доля их уменьшается при втором сканировании.

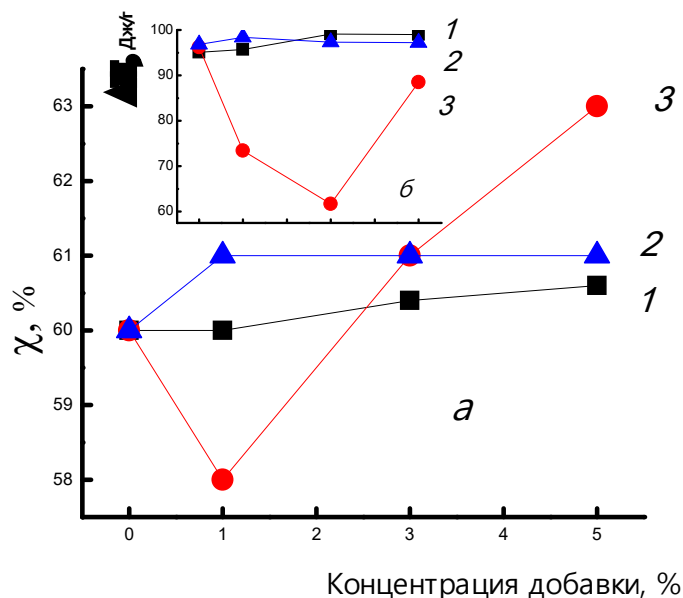


Рисунок 88 - Зависимость степени кристалличности  $\chi$ , полученную методом ДСК, до - (а) и после отжига при 140 °С (б) от состава композиции в течение 2 ч для ПГБ/ТФП (1), SnCl<sub>2</sub>-ТФП (2), FeCl-ТФП (3)

На рисунке 88а представлены данные по изменению кристалличности с ростом концентрации металлокомплексов в образцах, полученные методом ДСК. Видно, что данный параметр резко возрастает с ростом концентрации добавки в волокнах ПГБ/FeCl-ТФП, слабее в волокнах ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП, в волокнах же ПГБ/ТФП она практически не меняется. Данные закономерности качественно соответствуют данным РСА. Однако между количественными данными ДСК и РСА существует дисбаланс – степень кристалличности, зафиксированная методом ДСК, на 7-10% выше этой величины по данным РСА. Очевидно, что метод ДСК фиксирует не только долю трехмерных кристаллитов (3D), но и долю линейных структур (2D). Таким образом, введение добавок металлопорфиринов увеличивает не только степень кристалличности, но и долю линейных 2D структур. Данный эффект, во-видимому, является результатом пластифицирующего действия добавки.

Отжиг при 140 °С обуславливает более заметные изменения степени кристалличности (доля кристаллитов и линейных структур) полученную



методом ДСК по сравнению с методом РСА, что указывает на образование линейных структур в полимерах. При этой температуре размораживаются линейные структуры, торцевые поверхности кристаллитов, кристаллиты с дефектами, металлокомплексы проникают в эти структуры (за исключением частиц ТФП вследствие большого размера частиц). Частицы FeCl-ТФП, проникая в эти структуры фиксируются в них вследствие сильного межмолекулярного взаимодействия с макромолекулами ПГБ и при резком охлаждении образца остаются в этих структурах. Как результат происходит их разрыхление и методы ДСК и РСА уже не фиксируют такие образования, что и приводит к уменьшению  $\chi$ . Молекулы SnCl<sub>2</sub>-ТФП, не обладая сильным взаимодействием с макромолекулами ПГБ, выталкиваются из расплавленных кристаллических структур, в результате, не оказывая деструктивного воздействия на степень кристалличности после отжига.

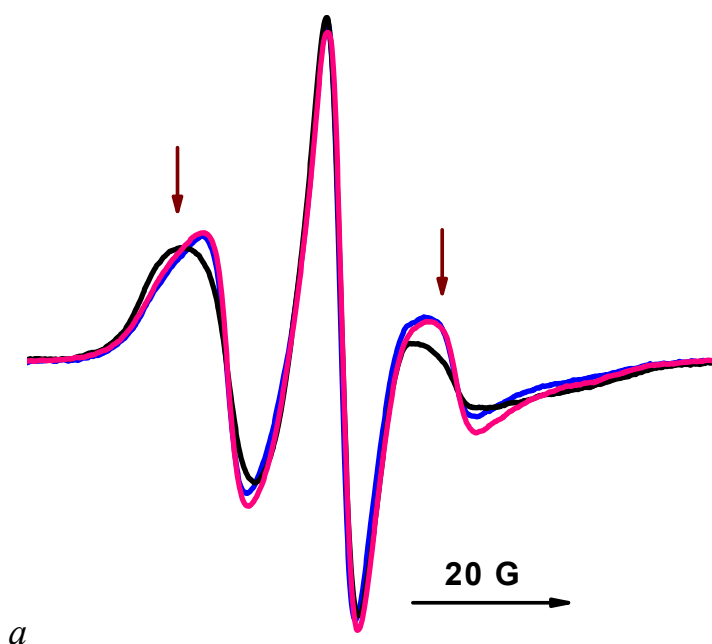
Более легкая диффузия комплексов FeCl-ТФП в 2D структуры по сравнению с 3D структурами и фиксация в них обуславливает уменьшение степени кристалличности, наблюдаемой методом ДСК для отожженных образцов, до 3% металлопорфирина по сравнению с 1%, наблюдаемым методом РСА для тех же образцов (рис. 88б). На основании полученных данных бимодальность термограмм при втором сканировании можно объяснить, как образованием дефектов 3D кристаллитов при введении добавок, так и недостаточной скоростью релаксации 2D и 3D структур при охлаждении после первого сканирования.

### *Динамические характеристики аморфной фазы ультратонких волокон*

Структура аморфных областей в значительной степени определяется степенью кристалличности в волокне. Вследствие этого при добавлении комплексов в волокно ПГБ, меняется не только степень кристалличности ПГБ, но и морфология, молекулярная динамика в аморфных областях. Следует отметить, что концентрация добавки в аморфных областях полимера значительно выше, чем заданные значения 1, 3 и 5%, так как этот расчет

проводили для всей массы образца, а частицы комплекса находятся только в аморфной прослойке и доля таких областей уменьшается с ростом его концентрации в полимере.

Молекулярную подвижность аморфных областей полимера изучали методом спинового зонда с использованием стабильного нитроксильного радикала ТЕМПО. Спектры ЭПР радикала в матрице ПГБ и в смесевых композициях имеют сложный вид (см., например, рисунок 87а), обусловленный распределением парамагнитных молекул по вращательной подвижности [586, 587]. Известно, что аморфная фаза представляет собой набор структур, характеризующихся различной плотностью упаковки и разной молекулярной динамикой полимерных цепей. Спектр ЭПР представляет собой суперпозицию спектров радикалов, находящихся в различных областях аморфной фазы и, следовательно, обладающих различной подвижностью.



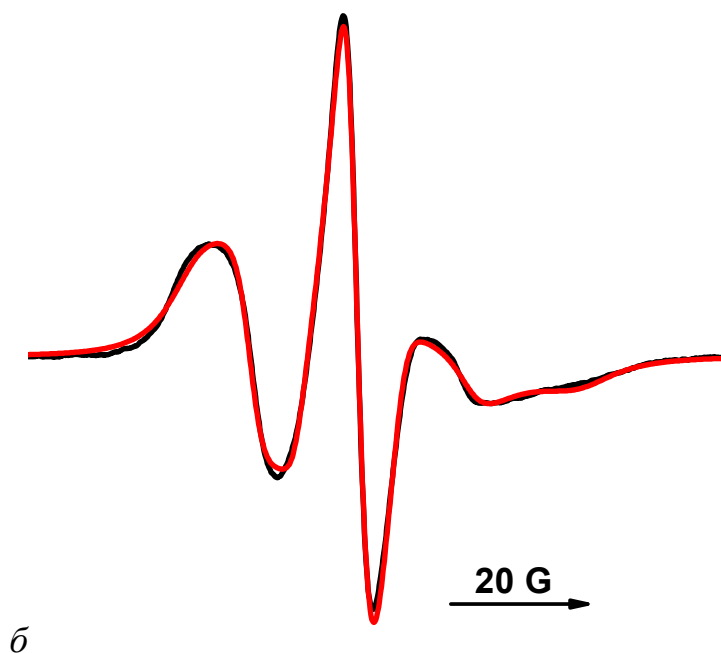


Рисунок 89 - а) Спектры ЭПР радикала ТЕМРО в образцах ПГБ, содержащих 5% ТФП, до отжига (синяя линия) и после отжига при 140°C в течение 90 минут (розовая линия) и 240 минут (черная линия). Спектры нормированы на интенсивность центральной компоненты, стрелками указаны области наибольшего изменения формы линии. б) Результат компьютерного моделирования спектра образца, отожженного в течение 240 минут (черная линия – экспериментальный спектр, красная линия – результат моделирования).

Для определения характеристик вращательной подвижности молекул зонда была выполнена компьютерная симуляция спектров ЭПР с помощью программы BrDistr [587]. Данное программное обеспечение позволяет учитывать анизотропию вращательной подвижности радикалов, непрерывное (логнормальное) распределение парамагнитных молекул по коэффициентам вращательной диффузии, а также высокочастотные низкоамплитудные колебания молекул вблизи положения равновесия - квазилибрации [588, 589]. При моделировании спектров использовали следующие главные значения  $g$ -тензора и тензора сверхтонкого взаимодействия неспаренного электрона с ядром  $^{14}\text{N}$ :  $g_{xx} = 2.0093$ ,  $g_{yy} = 2.0063$ ,  $g_{zz} = 2.0022$ ,  $A_{xx} = 7.0$  Гс,  $A_{yy} = 5.0$  Гс,  $A_{zz} =$

35.0 Гс. Величина  $A_{zz}$  была определена экспериментально из спектра ЭПР ТЕМРО в ПГБ, зарегистрированного при  $-216\text{ }^\circ\text{C}$  (в жестком пределе); полученное значение близко к величине  $A_{zz}$ , приведенной в [590]. Для установления ошибок определения варьируемых параметров была использована матрица ковариаций, рассчитанная в финальной точке моделирования (при оптимальных значениях параметров). В качестве иллюстрации на рисунке 89б показан результат компьютерного моделирования спектра ТЕМРО в ПГБ, содержащем 5% ТФП, после отжига при  $140\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 240 минут. В таблице 21 приведены параметры вращательной подвижности спиновых зондов в образцах, спектры которых продемонстрированы на рисунке 89а.

Было установлено, что во всех изучаемых системах парамагнитные молекулы вращаются анизотропно. Так, коэффициенты вращательной диффузии радикалов вокруг оси X g-тензора (связь N-O) не превышает  $2 \cdot 10^6\text{ c}^{-1}$ , в то время как коэффициенты вращательной диффузии вокруг осей Y и Z лежат в интервале  $10^7\text{-}10^8\text{ c}^{-1}$ . Такая анизотропия может свидетельствовать о взаимодействии молекул зонда с функциональными группами молекул полимера за счет неподеленных p-орбиталей атомов азота и кислорода.

Таблица 21 - Параметры вращательной подвижности радикалов ТЕМРО в ПГБ, содержащем 5% ТФП, при разных временах отжига образцов.  $\sigma$  – ширина логнормального распределения парамагнитных молекул по вращательной подвижности; L – амплитуды квазилибраций

	0 min	90 min	240min
$D_x(\text{c}^{-1}) / \tau_{c,x}(\text{c})$	$<2 \cdot 10^6 / > 8 \cdot 10^{-8}$	$<2 \cdot 10^6 / > 8 \cdot 10^{-8}$	$<2 \cdot 10^6 / > 8 \cdot 10^{-8}$
$D_y(\text{c}^{-1}) (\pm 0.1 \cdot 10^7) / \tau_{c,y}$ (с)	$6.4 \cdot 10^7 / 2.6 \cdot 10^{-9}$	$6.0 \cdot 10^7 / 2.8 \cdot 10^{-9}$	$5.5 \cdot 10^7 / 3.0 \cdot 10^{-9}$
$D_z(\text{c}^{-1}) (\pm 0.1 \cdot 10^7) / \tau_{c,z}$ (с)	$5.8 \cdot 10^7 / 2.9 \cdot 10^{-9}$	$5.7 \cdot 10^7 / 2.9 \cdot 10^{-9}$	$2.7 \cdot 10^7 / 6.2 \cdot 10^{-9}$

$\sigma_y (\pm 0.05)$	0.61	0.76	0.55
$\sigma_z^*$	2.50	2.50	2.50
$L_y (\pm 2^\circ)$	$45^\circ$	$46^\circ$	$41^\circ$
$L_z (\pm 2^\circ)$	$54^\circ$	$55^\circ$	$60^\circ$
$\tau_c^*$	$2.4 \cdot 10^{-9}$	$2.3 \cdot 10^{-9}$	$5.6 \cdot 10^{-9}$

\* точность определения ширины распределения радикалов по вращательной подвижности вокруг молекулярной оси Z невелика, в результирующей попытке компьютерного моделирования эта величина не варьировалась.

Необходимо отметить, что компьютерное моделирование спектров ЭПР низкомолекулярных допантов в полимерах в интервале времен вращательной корреляции  $10^7$ - $10^8$  с<sup>-1</sup> является очень затратной процедурой. Кроме того, специфика настоящей работы связана с качественным анализом изменений подвижности радикалов при той или иной обработке полимерной матрицы, а не с интерпретацией точных значений параметров вращательной подвижности. По этой причине нам было необходимо ввести параметр, который качественно характеризовал бы вращательную подвижность радикалов, определялся без численного анализа всех точек спектра и обладал достаточной чувствительностью к небольшим изменениям формы спектра, как например, изменения, показанные на рисунке 87а. Видно, что наибольшая разница в спектрах наблюдается в области высокопольной и низкопольной компонент (на рисунке указаны стрелками), поэтому в качестве параметра формы спектра мы выбрали характеристическое время вращательной корреляции, рассчитанное по известной формуле [591]:

$$\tau_c^* = \Delta H_{+1} \times [(I_{+1}/I_{-1})^{0.5} - 1] \times 6.65 \times 10^{-10}. \quad (31)$$

Данная формула была предложена для расчета времен вращательной корреляции нитроксильных радикалов пиперидинового ряда в случае их изотропного вращения в области времен вращательной корреляции  $5 \cdot 10^{-11} \leq \tau_c \leq 1 \cdot 10^{-9}$  с. В этой области спектр ЭПР представляет собой три хорошо разрешенных компоненты, ширина которых описывается в рамках теории

Редфилда. В нашем случае данный параметр качественно характеризует форму линии спектра ЭПР и может рассматриваться как некоторое характеристическое время корреляции. Значения  $\tau_c^*$  для трех вышеприведенных систем показаны в таблице 21. Видно, что эта величина отражает замедление вращения радикалов в системе ПГБ/ТФП (5%) при отжиге образца. Ошибки определения величин  $\tau_c^*$  были рассчитаны исходя из погрешностей измерения интенсивностей и ширин линий спектров ЭПР по стандартным формулам [592].

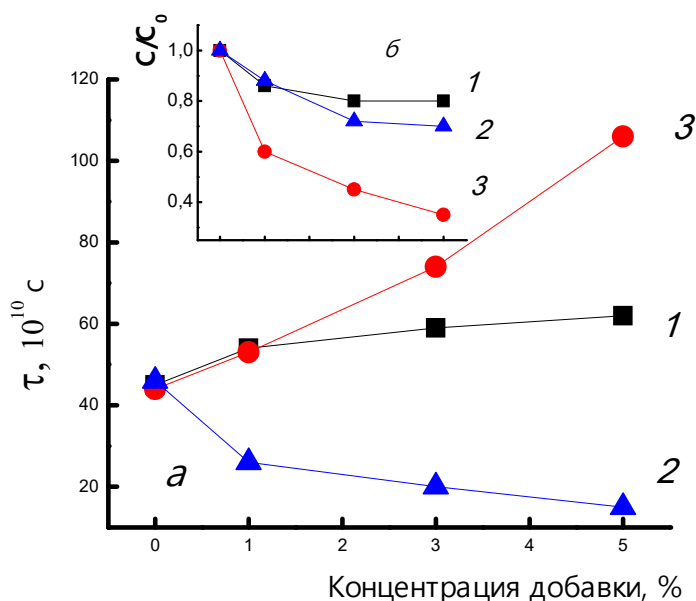


Рисунок 90 - Зависимость  $\tau$  (а) и концентрация радикала  $C/C_0$  (б) в ПГБ от концентрации добавки ТФП (1),  $\text{SnCl}_2$ -ТФП (2),  $\text{FeCl}$ -ТФП (3)

На рисунке 90а показано изменение времени вращательной корреляции радикалов с ростом концентрации комплексов. Наиболее высокая интенсивность роста  $\tau_c^*$  в системе ПГБ/ $\text{FeCl}$ -ТФП, в волокнах ПГБ/ТФП время корреляции увеличивается не столь значительно. В волокнах ПГБ/ $\text{SnCl}_2$ -ТФП наблюдается снижение  $\tau_c^*$ , хотя степень кристалличности, определенной методом ДСК, в этом полимере с ростом добавки возрастает.

Как было показано выше, допирование ПГБ металлопорфиринами вызывает рост 2D и 3D кристалличности. Наибольшее изменение

кристалличности в ПГБ/FeCl-ТФП обуславливает наибольший рост времени корреляции, и, следовательно, замедление молекулярной динамики макромолекул. В ПГБ/ТФП эффект замедления подвижности слабо выражен. Для полимера, допированного SnCl<sub>2</sub>-ТФП наблюдается уменьшение времени вращательной корреляции зонда, то есть, увеличение подвижности полимерных цепей. Это явление вызвано разрыхляющим эффектом данного металлокомплекса, он распределяется в системе на молекулярном уровне, и, следовательно, количество индивидуальных частиц в единице объема полимера в данном случае максимально.

На рисунке 90б представлены зависимости концентрации радикала от состава композиции для изучаемых волокон. Видно, что рост доли комплекса в ПГБ приводит к уменьшению концентрации радикала. Наиболее сильные изменения наблюдаются в полимере, допированном FeCl-ТФП вследствие наиболее сильного изменения степени кристалличности в этих образцах. Известно, что примесные молекулы не диффундируют в кристаллические структуры, их концентрация в плотных аморфных областях незначительна.

### ***Влияние методов стерилизации на структурно-динамические параметры ПГБ, допированного ТФП и металлопорфиринами***

Большой научный и практический интерес представляет исследование влияния методов стерилизации на материалы и изделия медицинского назначения и выбор оптимальных режимов обработки материалов, ввиду того, что агрессивное действие температуры, облучения, окислителя (кислород, озон) наряду с обеззараживанием материала и уничтожением патогенных микроорганизмов, могут привести к существенному ухудшению его свойств.

#### ***Отжиг образцов при 140 °С***

Большой научный и практический интерес представляет исследование влияния методов стерилизации на материалы и изделия медицинского назначения и выбор оптимальных режимов обработки материалов, ввиду

того, что агрессивное действие температуры, облучения, окислителя наряду с обеззараживанием материала и уничтожением патогенных микроорганизмов, могут привести к существенному ухудшению его свойств. При электроформовании в результате сложных условий охлаждения и отверждения ультратонких волокон их полимерная структура может находиться достаточно далеко от состояния термодинамического равновесия. Незрелость кристаллической фазы и морфологии проявляется в недостаточной ориентации сегментов в волокне, а также в нетипично низкой степени кристалличности. В этом случае для расширения представлений о структуре и кристалличности волокна, а также чтобы способствовать переходу полимера к равновесию применяется термический отжиг. Совершенствование кристаллической фазы и особенно дополнительная кристаллизация происходят при участии проходных полимерных молекул. Поэтому следует ожидать изменения динамики вращения зонда, распределенного в межкристаллическом пространстве биополимера, и меняющего частоту вращения (время корреляции) в ответ на изменение сегментальной подвижности молекул ПГБ. Более того, при сравнении подвижностей стабильного радикала в исходном и отожженном биополимере появляется дополнительная возможность определить влияние добавки на устойчивость и динамику межкристаллической структуры. Температурное воздействие, позволяет резко интенсифицировать сегментальную подвижность и перевести систему к более термодинамически равновесному состоянию. Действительно, время термического отжига при 140<sup>0</sup>С композиций ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП, ПГБ/FeCl-ТФП и ПГБ/ТФП оказывает существенное влияние на динамику вращения радикала (рисунок 91).



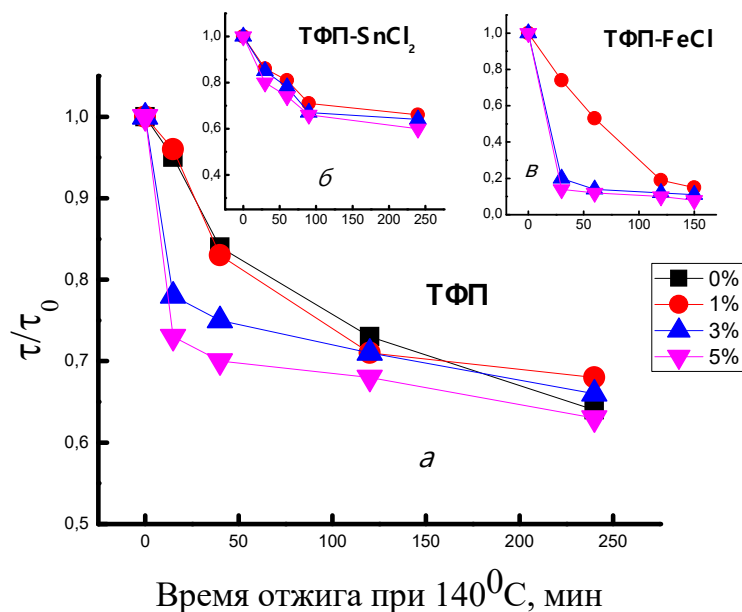


Рисунок 91 - Изменение молекулярной динамики  $\tau / \tau_0$  от времени отжига при  $140^\circ\text{C}$  для волокон ПГБ с металлокомплексами: (a) – FeCl-ТФП, (б) - SnCl<sub>2</sub>-ТФП и (в) – ТФП

При  $140^\circ\text{C}$  происходит самопроизвольное распрямление и доориентация части цепей. Как уже ранее отмечалось, конформационный критерий  $k^* = h/L$  (где  $h$  – среднее расстояние между концами цепей, а  $L$  – контурная длина цепи) определяет тенденцию макромолекулы к распрямлению и доориентации или к сворачиванию в клубок. Для каждого полимера своя критическая величина  $k^*$ . Цепи, у которых  $k > k^*$  стремятся к доориентации, макромолекулы у которых  $k < k^*$  стремятся принять конформацию клубка. Поэтому, в процессе получения волокон, формируется определенная доля выпрямленных макромолекул и при  $140^\circ\text{C}$  происходит рекристаллизация с ростом размеров кристаллитов и доли выпрямленных цепей в аморфной фазе. Изотермическое утолщение продольных размеров кристаллитов происходит за счет движения складки как целого через кристалл, а также в результате распрямления достаточно выпрямленных цепей в межфибриллярных и внутрифибриллярных областях.

На рисунке 91 представлены закономерности изменения времени вращательной корреляции спинового зонда от времени отжига образцов при

140 °С. Видно, что продолжительность отжига и химическая структура добавки оказывают значительное влияние на подвижность зонда, а значит на молекулярную подвижность полимерных цепей.

Добавка оказывает двойное влияние на структуру аморфной фазы полимера: пластифицирующее воздействие и, как результат, растет доля выпрямленных цепей и замедляется молекулярная подвижность и разрыхляющий эффект, приводящий к росту молекулярной динамики в образце. Для всех систем ПГБ/ТФП и ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП отжиг обуславливает рост времени корреляции с ростом времени отжига. Добавление 1% металлокомплекса обуславливает резкий рост  $\tau_c^*$  относительно ПГБ. Дальнейший рост концентрации добавки обуславливает более плавное изменение подвижности. Можно полагать, что малые концентрации добавки, в основном, приводят к росту доли выпрямленных цепей. С ростом концентрации комплекса все сильнее эффект разрыхления структуры.

Другие закономерности изменения  $\tau_c^*$  с увеличением времени отжига имеют место в композиции ПГБ/FeCl-ТФП по сравнению с ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП и ПГБ/ТФП. Именно в композиции ПГБ/FeCl-ТФП наиболее резко растет степень кристалличности, а следовательно и наиболее интенсивно протекают процессы с уплотнением аморфной структуры при отжиге и именно поэтому изменения подвижности радикала после отжига проявляются наиболее ярко. Как следствие, радикал не проникает в плотные структуры, время корреляции резко уменьшается. Так как в образцах с 3 и 5% комплекса наиболее высокая доля выпрямленных цепей, отжиг обуславливает образование наиболее плотных структур. В результате резко уменьшается концентрация радикала и значительно возрастает молекулярная подвижность в волокнах ПГБ/FeCl-ТФП (рисунки 91а, 92).

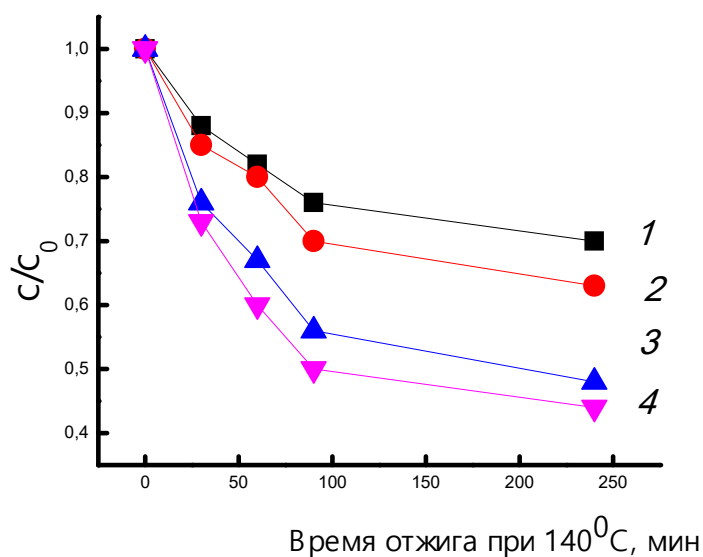


Рисунок 92 - Изменение концентрации  $C/C_0$  от времени отжига при  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  для волокон ПГБ с металлокомплексом FeCl-ТФП: 1 – 0%, 2 – 1%, 3 – 3%, 4 – 5%

Сорбционная способность волокна по отношению к парамагнитному радикалу снижается с ростом времени отжига о чем свидетельствуют данные, полученные с использованием программного обеспечения фирмы “Bruker–winer and simfonia”. Так, например, в исходных волокнах ПГБ концентрация радикала составляла  $0.75 \times 10^{15}$  спин/см<sup>3</sup>, тогда как это значение после отжига в течение 90 мин снизилось до  $0.53 \times 10^{15}$  спин/см<sup>3</sup>. Концентрация радикала в композиции ПГБ/FeCl-ТФП уменьшается в ~10 раз, а в системе ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП в ~2.1 раза после отжига в течение 2 ч образцов с 5% добавки.

Таким образом, как показывает комбинация динамических характеристик и термофизических параметров, между содержанием кристаллической фазы (структурная характеристика) и величиной времени корреляции (динамическая характеристика) наблюдается определенное соответствие. Характер взаимодействия представленных комплексов и их взаимодействия с ПГБ определяет структурно-динамические изменения в волокне ПГБ с ростом их концентрации, а также после отжига при  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Экспозиция образцов в воде при 70 °С

Структура и динамика материалов медицинского назначения в значительной степени влияет на процессы диффузии введенных в полимеры лекарственных препаратов и, следовательно, на кинетические закономерности высвобождения лекарств в среду организма. Поскольку полимер в организме находится в водной среде, важно выявить изменения его структурно-динамических параметров в ходе набухания. Выбор температуры обработки волокнистых материалов в воде при 70 °С связан с необходимостью увеличения гидрофильности ПГБ, поскольку после удаления большей части воды сушкой меньшая ее часть остается в полимере в связанном виде (водородные связи). Даже небольшое увеличение гидрофильности полимерных матриц влияет на диффузионные процессы транспорта лекарственных веществ, которые, как правило, полярны. При комнатной температуре диффузия воды в полимер протекает долго, до нескольких суток.

Пластифицирующее действие воды, наиболее интенсивно реализующееся в аморфных областях волокон, в комбинации с повышенной температурой создает благоприятные условия для завершения дополнительной кристаллизации полимера, приводит к более упорядоченному состоянию межкристаллитных областей и к перераспределению соотношения между “рыхлой” и плотной фазами. Ранее были проведены исследования воздействия водной среды на структуру полимеров [593, 594]. При 70 °С разрушаются водородные связи и реализуется процесс доориентации выпрямленных цепей в волокне. Необходимо было установить степень этих структурных изменений.

Радикал вводили в волокна после отжига в водной среде (сушили образец в течение 2 сут). Результаты испытаний представлены на рис. 93 и указывают на изменение подвижности радикала, а следовательно,

молекулярной подвижности макромолекул в зависимости от продолжительности экспозиции при различном соотношении компонентов.

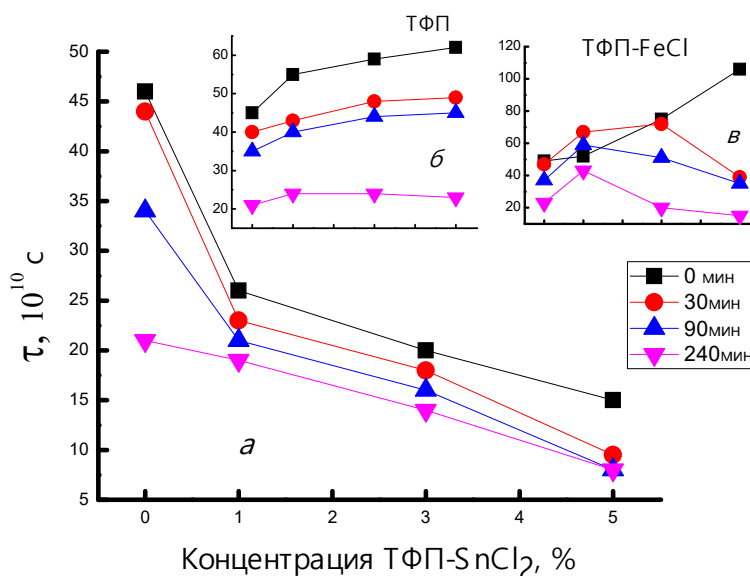


Рисунок 93 - Зависимость времени корреляции  $\tau$  от состава композиции при экспозиции в водной среде при 70<sup>0</sup>С для волокон ПГБ с металлокомплексами: (а) – FeCl-ТФП, (б) - SnCl<sub>2</sub>-ТФП и (в) – ТФП

При выдерживании в воде при 70 °С в полимере одновременно происходят следующие процессы:

- 1) Аналогично тому, как это было описано выше, нагревание образцов приводит к увеличению степени кристалличности и уплотнению аморфных структур;
- 2) Молекулы воды, диффундирующие в полимерную матрицу, производят пластифицирующее действие, в результате чего степень кристалличности также возрастает;
- 3) При взаимодействии молекул воды с макромолекулами ПБГ и молекулами ТФП и металлокомплексов образуются гидратированные комплексы, разрыхляющие структуру аморфных областей;

- 4) Молекулы воды проникают в торцевые поверхности кристаллитов и линейные структуры, разрушая эти структуры, в результате чего степень кристалличности понижается;

При разных временах экспозиции, в образцах, содержащих различные добавки в различных концентрациях, интенсивность перечисленных процессов различна.

В волокнах ПГБ с первых минут экспозиции подвижность возрастает (от 45 до  $21 \cdot 10^{-10}$ ) после экспозиции в течение 2 ч. В полимерах с комплексом FeCl-ТФП водное воздействие обуславливает сложную зависимость  $\tau$  от его концентрации в волокне (рисунок 93а). При всех временах экспозиции время корреляции возрастает при добавлении 1% добавки и при более высоком ее содержании в волокне происходит снижение  $\tau$ , чем длительнее экспозиция в водной среде тем резче растет молекулярная подвижность. После удаления воды в волокне остаются гидратированные комплексы. Молекулы воды двояким образом воздействуют на структуру полимера: с одной стороны, оказывают пластифицирующее действие и, как результат, реализуется возможность кристаллитам и линейным структурам увеличить свои размеры, с другой, – образуются гидратированные комплексы, с ростом их концентрации происходит снижение плотности упаковки макромолекул в аморфных областях, в линейных структурах волокон (как будет показано ниже). Повышение  $\tau$  с ростом комплексов FeCl-ТФП (до 1%) обусловлено преобладанием процессов пластификации структуры с ростом доли выпрямленных цепей и при более высокой концентрации металлокомплекса и временем экспозиции снижение  $\tau$  вызвано все более высокой долей гидратированных комплексов.

В волокнах с комплексом SnCl<sub>2</sub>-ТФП наблюдаются совсем другие закономерности изменения молекулярной подвижности, при всех его концентрациях и времени экспозиции  $\tau$  уменьшается. Так как в этом полимере металлокомплекс распределяется на молекулярном уровне в

результате аморфные прослойки сильно разуплотнены, концентрация гидроперекисей также более высокая, чем в волокнах с комплексом FeCl-TФП, что дополнительно разрыхляет структуру волокна.

Экспозиция в водной среде полимеров с ТФП с ростом времени воздействия также приводит к уменьшению времени корреляции. Если в волокнах с ПГБ/ТФП и ПГБ/ FeCl-TФП с ростом времени экспозиции в водной концентрации радикала снижается, то в волокнах с комплексом SnCl<sub>2</sub>-ТФП она возрастает.

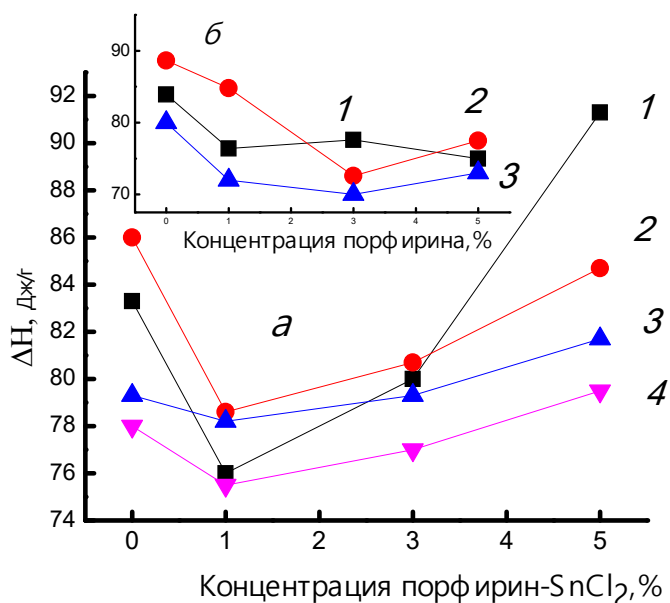


Рисунок 94 - Зависимость энтальпии плавления  $\Delta H$  при экспозиции в водной среде при 70 °С от состава композиции для волокон ПГБ с комплексами: (а) – SnCl<sub>2</sub>-ТФП, (б)-ТФП

Методом ДСК получены данные энтальпии плавления для полимеров с добавкой ТФП и комплексом SnCl<sub>2</sub>-ТФП (рисунок 94). В волокнах ПГБ после 1 часа экспозиции в водной среде  $\Delta H$  возрастает, при более длительном воздействии начинает достаточно резко снижаться. Если в волокнах с 5% ТФП такие изменения незначительны, то в полимерах с комплексом SnCl<sub>2</sub>-ТФП уменьшается энтальпия плавления на 15%, вследствие сильного разрыхления линейных структур и торцевых поверхностей кристаллитов молекулами гидратированных комплексов SnCl<sub>2</sub>-ТФП вследствие их высокой

концентрации. Молекулы воды пластифицируют структуру волокна, что способствует росту  $\Delta n$  и проявляется при небольших временах экспозиции. Однако рост концентрации добавки и времени экспозиции способствует образованию все большей концентрации гидратированных комплексов, что обуславливает все более рыхлую структуру как линейных систем, так и аморфной фазы волокна, что наиболее ярко проявляется в системах ПГБ/ $\text{SnCl}_2$ -ТФП. После удаления воды в волокне остаются гидратированные комплексы, которые разрыхляют линейные образования и аморфную структуру. В волокнах с ТФП наблюдаются аналогичные закономерности, однако интенсивность снижения кристалличности проявляется в меньшей степени вследствие более плотной структуры данного полимера из-за низкой концентрации добавки (эти молекулы агрегируются в частицы большого размера).

Таким образом, гидрофилизация изучаемых систем зависит как от состава композиции, так и от типа добавки в ПГБ. Сорбционная емкость, благодаря высокому сродству воды к молекулам  $\text{SnCl}_2$ -ТФП,  $\text{FeCl}$ -ТФП и ТФП, резко возрастает, по сравнению с ПГБ. В этом случае экспоненциально возрастают коэффициенты диффузии воды и низкомолекулярных соединений.

Хорошо известно, что вода, проникая в полимерную матрицу, может влиять как на физико-химические и механические свойства полимеров, так и на потоки третьего низкомолекулярного компонента (электролита, лекарственного вещества). В работе [594] показано, что под воздействием воды идет деградация пленок смесей ПГБ с этиленпропиленовым каучуком, меняется структура цепей, происходит падение содержания выпрямленных конформеров.

Воздействие температуры и продолжительности экспозиции в водной среде на ультратонкие волокна, согласно динамическим и структурным характеристикам, достаточно сильно влияет на структуру аморфных и кристаллических областей изучаемых волокон. Изменение значений времени корреляции и энтальпии плавления при воздействии воды указывает на



противоречивый характер воздействия водной среды на волокна ПГБ и ПГБ с комплексами. Если волокна ПГБ в большой степени гидрофобны, то добавление комплексов способствует росту гидрофильности полимера. В образцах ПГБ водное воздействие в течение 1 ч приводит к дополнительной кристаллизации структуры, присутствие же комплексов – к ее разрыхлению в результате образования гидратированных комплексов и снижению энтальпии плавления волокна и, как следствие, к увеличению молекулярной подвижности макромолекул.

#### Озонолиз образцов при комнатной температуре

Большой интерес представляет изучение влияния озона на материалы и изделия медицинского назначения, ввиду того что метод озонирования является эффективным способом стерилизации медицинских изделий. Данная методика может гарантировать проникновение окислителя в структуру материала и стерилизацию во всем объеме за короткий промежуток времени. Также озон образуется при работе мощных электрических приборов, обеспечивающих жизнедеятельность пациентов. Несмотря на повседневный контакт данного агрессивного соединения с полимерами, его влияние на их морфологические и динамические характеристики остается малоисследованной областью полимерного материаловедения.

Озонолиз сложным образом влияет на структуру полимеров. Два основных процесса, происходящих в полимерной матрице при действии на нее озона, это увеличение количества кислородсодержащих групп, связанных с макромолекулами, и разрыв полимерных цепей. Первый процесс приводит к росту жесткости макромолекул. Второй может вызвать как доориентацию цепей, так и сворачивание их в клубки в зависимости от исходной степени выпрямленности макромолекул. Тенденция макромолекулы к распрямлению и доориентации или к сворачиванию в клубок определяется конформационным критерием  $k^* = h/L = \sqrt{2/k}$  (где  $h$  – среднее расстояние между концами цепей, а  $L$  – контурная длина цепи,  $k$  – число сегментов) [39].

Цепи, у которых  $k > k^*$  стремятся к доориентации, макромолекулы у которых  $k < k^*$  стремятся принять конформацию клубка.

На рисунке 95 представлены зависимости времени вращательной корреляции спинового зонда от времени озонлиза систем ПГБ/ FeCl-TФП и ПГБ/TФП. Видно, что, во-первых, зависимости носят экстремальный характер, и, во-вторых, изменение подвижности радикалов от количества добавки в полимере в случае FeCl-TФП и TФП разнонаправлены.

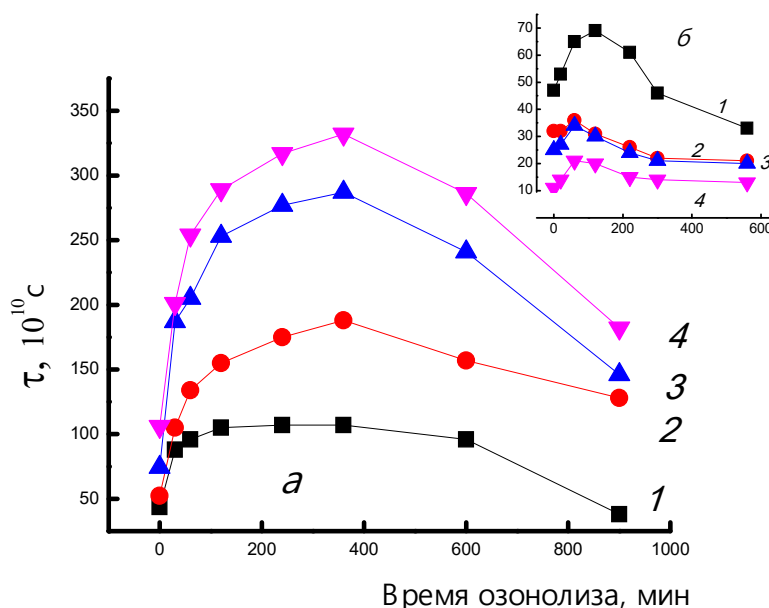


Рисунок 95 - Изменение времени корреляции от времени озонлиза в волокнах ПГБ/ FeCl-TФП (а) и ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-TФП (б): 1 – 0%, 2 – 1%, 3 – 3%, 4 – 5%

Экстремальный характер зависимостей обусловлен следующими факторами. На начальном этапе окисления образование кислородсодержащих групп приводит к росту жесткости цепей и к увеличению межмолекулярного взаимодействия, в результате чего коэффициент  $k^*$  увеличивается и часть макромолекул стремятся распрямиться. В результате жесткость аморфных областей увеличивается, и подвижность молекул зонда уменьшается. Еще один процесс, приводящий к росту жесткости – разрыв достаточно выпрямленных цепей, которые при этом доориентируются и уменьшают свою подвижность. При увеличении времени озонирования начинают

преобладать процессы интенсивной деструкции макромолекул, приводящие к уменьшению жесткости полимера и увеличению подвижности радикалов.

Поскольку система ПГБ/FeCl-ТФП изначально имеет бóльшую степень кристалличности, и, соответственно, бóльшую долю выпрямленных цепей по сравнению с ПГБ/SnCl<sub>2</sub>-ТФП, экстремальная зависимость в данной системе проявляется наиболее ярко. Кроме того, как было показано выше, степень кристалличности в ПГБ/FeCl-ТФП резко увеличивается при увеличении содержания добавки, поэтому увеличение концентрации FeCl-ТФП приводит к резкому увеличению амплитуды максимума. В отличие от этого, комплекс SnCl<sub>2</sub>-ТФП разрыхляет структуру полимера, поэтому увеличение концентрации SnCl<sub>2</sub>-ТФП приводит к уменьшению амплитуды максимума.

В целом, действие озона на структурно-динамические характеристики ПГБ, допированного металлокомплексами порфирина, в значительной степени зависит от природы добавки.

Таким образом, в данной работе на основе структурно-динамических исследований, сочетая методы ЭПР, ДСК и РСА, представлены результаты влияния малых концентраций (1, 3, 5%) комплексов ТФП, SnCl<sub>2</sub>-ТФП, FeCl-ТФП на степень кристалличности и молекулярную подвижность макромолекул в аморфных областях ультратонких волокон. Межмолекулярное взаимодействие между порфириновыми комплексами и взаимодействие комплексов с макромолекулами ПГБ определяет степень структурных изменений в волокне. Проведенные исследования впервые позволили интерпретировать на молекулярном уровне воздействие ряда агрессивных факторов (таких как температура, вода и озон) на структурно-динамические характеристики волокон ПГБ–порфириновый комплекс. Отжиг при 140 °С в зависимости от времени и природы добавки разнонаправленно влияет на степень кристалличности и на молекулярную динамику в изучаемых полимерах. Экспозиция в водной среде и воздействие озона в газовой фазе сильно меняет структуру волокон, причем наблюдаемые изменения зависят от природы и количества добавки.

Оценка эффективности антибактериального действия нетканых волокнистых материалов на основе металлокомплексов (1%) и ПГБ проводилась на клетках золотистого стафилококка, кишечной палочки и сальмонеллы. Эти микроорганизмы отобраны не случайно. Стафилококк распространен повсюду и часто входит в состав нормальной микрофлоры человека, обычно колонизирует носовые ходы, брюшную полость и подмышечные участки. При повреждениях кожи и слизистых оболочек стафилококки проникают вглубь организма и способны поражать практически любые ткани и органы. Кишечная палочка – представитель нормальной микрофлоры кишечника человека, однако некоторые ее варианты способны в определенных условиях вызывать многочисленные заболевания. Дрожжеподобные грибы вида *S. typhimurium* – одноклеточные микроорганизмы овальной или круглой формы широко распространены в окружающей среде. Некоторые из них обитают на кожных покровах и слизистых оболочках человека, формируя вместе с бактериями нормальные биоценозы. Однако при определенных неблагоприятных условиях они могут вызвать у человека клинически выраженные заболевания.

Результаты биологических испытаний образцов волокнистых материалов ПГБ с FeСІТФП и MnСІТФП приведены в таблице 22. Из данных, приведенных в таблице 22, видно, что в эксперименте на волокнистом материале, импрегнированном металлокомплексами, количество жизнеспособных микробных клеток после экспозиции 30 мин снизилось для золотистого стафилококка вдвое, кишечной палочки – не менее, чем в 90 раз, для сальмонеллы – в 6 раз.

Мы полагаем, что антибактериальные свойства металлокомплексов в волокнистой матрице ПГБ связаны в первую очередь с их воздействием на клеточные стенки микроорганизмов, путем изменения заряда бактериальной клетки. Как следствие, металлокомплексы способны подавлять функцию адгезии и колонизации болезнетворных микроорганизмов. По-видимому,

комплексы FeСІТФП и MnСІТФП в составе микрофибриллярных матриц ПГБ способны нарушать ионный баланс живой клетки.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования импрегнированных железо(III)-порфирином нетканых материалов в санитарно-гигиенических целях и при лечении различных ран и ожогов. Таким образом, в работе получен новый материал на основе волокон поли-(3-гидроксипропирата) и комплексов железа(III) и марганца(III) с тетрафенилпорфирином. Биологические испытания нетканых материалов на основе ПГБ с 1% FeСІТФП и MnСІТФП показали, что волокна активны в отношении бактериальных тест-культур. Это подтверждает целесообразность создания на основе полимеров и металлокомплексов порфиринов средств дезинфекции в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Биоцидную активность определяли методом диффузии в агар, содержащий тест-культуру, по определению диаметра зон задержки роста бактерий. В опытах с различным разведением препарата использовали тест-культуры *Staphylococcus aureus* P209 (золотистый стафилококк), *S. typhimurium* (сальмонелла) и *Escherichia coli* 1257 (кишечная палочка).

Культуры тест-микроорганизмов пересевали на скошенный мясо-пептонный агар и инкубировали в течение 17-18 часов при 37 °С. Затем готовили в физиологическом растворе суспензию каждого микроорганизма и устанавливали концентрацию микробных клеток по стандарту мутности 10<sup>4</sup> м.к./мл. В стерильные чашки Петри помещали образцы волокнистого материала (контрольные и опытные) размером 10x10 см<sup>2</sup>. По поверхности ткани распределяли 1 мл суспензии тест-культуры и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем в чашку наливали 9 мл стерильного физиологического раствора и выдерживали в течение 10-15 минут для элюирования тест-культуры с волокнистого материала. По истечении экспозиции материал из чашек в количестве 100 мкл (0,1 мл) высевали на поверхность мясо-пептонного агара, разлитого предварительно в

чашки Петри. Посевы инкубировали в течение 14-48 часов при 37 °С. Контролем служили образцы необработанного волокнистого материала.

Параллельно производили высеv используемых в опыте суспензий тест-культур для контроля концентрации жизнеспособных микроорганизмов. Затем производили подсчет выросших на поверхности агара колоний жизнеспособных микроорганизмов. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Влияние металлокомплексов порфирина на жизнеспособность культур микроорганизмов на волокнистом материале ПГБ

Наименование тест-культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов (КОЕ/мл)		
	исходная культура	тест- опытный образец	контрольный образец
	железо(III)порфирин		
<i>S.aureus</i> p 209	2x10 <sup>4</sup>	1,8 x10 <sup>3</sup>	4x10 <sup>3</sup>
<i>E. coli</i> 1257	1,6x10 <sup>4</sup>	менее 1 x10 <sup>2</sup>	9 x10 <sup>3</sup>
<i>S.typhimurium</i>	2,2x10 <sup>4</sup>	1,0 x10 <sup>3</sup>	6 x10 <sup>3</sup>
	марганец(III)порфирин		
<i>S.aureus</i> p 209	2,0·10 <sup>4</sup>	1,5·10 <sup>3</sup>	4,2·10 <sup>3</sup>
<i>E. coli</i> 1257	1,8·10 <sup>4</sup>	менее 1·10 <sup>2</sup>	9,0·10 <sup>3</sup>
<i>S.typhimurium</i>	2,2·10 <sup>4</sup>	1,5·10 <sup>3</sup>	6,5·10 <sup>3</sup>

Из данных, приведенных в таблице, видно, что в эксперименте на волокнистом материале, импрегнированном железо(III)-порфирином, 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 железо(III)-порфирином нетканых материалов в санитарно-гигиенических целях. Таким образом, в данной главе на основе структурно-динамических исследований, сочетая методы ЭПР, ДСК и РСА, представлены результаты влияния малых концентраций (1,

3, 5%) комплексов ТФП, SnCl<sub>2</sub>-ТФП, FeCl-ТФП на степень кристалличности и молекулярную подвижность макромолекул в аморфных областях ультратонких волокон. Межмолекулярное взаимодействие между порфириновыми комплексами и взаимодействие комплексов с макромолекулами ПГБ определяет степень структурных изменений в волокне. Проведенные исследования впервые позволили интерпретировать на молекулярном уровне воздействие ряда агрессивных факторов (таких как температура, вода и озон) на структурно-динамические характеристики волокон ПГБ–порфириновый комплекс. Отжиг при 140°C в зависимости от времени и природы добавки разнонаправленно влияет на степень кристалличности и на молекулярную динамику в изучаемых полимерах. Экспозиция в водной среде и воздействие озона в газовой фазе сильно меняет структуру волокон, причем наблюдаемые изменения зависят от природы и количества добавки.

Биологические испытания нетканых материалов показали, что волокна, содержащие FeCl-ТФП, активны в отношении бактериальных тест-культур. Это показывает целесообразность создания на основе полимеров и металлокомплексов порфиринов средств дезинфекции в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ПГБ – поли-(3-гидроксибутират)  
ПЭ – полиэтилен  
ТПУ – термопластичный полиуретан  
ПА – полиамид  
ПВС-ВА - сополимер винилового спирта с винилацетатом  
ДПД – дипиридамола  
ЭПР - электронный парамагнитный резонанс  
УФ – ультрафиолетовое излучение  
ПП – полипропилен  
ПОА – полиоксиалканоаты  
T<sub>m</sub>, T<sub>пл</sub> – температура плавления  
T<sub>g</sub>, T<sub>ст</sub>, T<sub>с</sub> – температура стеклования  
ТГА – термогравиметрия  
ДСК, DSC – дифференциальная сканирующая калориметрия  
ДМА – дифференциальный механический анализ  
РСА – рентгеноструктурный анализ  
ΔH<sub>m</sub>, ΔH<sub>пл</sub> – энтальпия плавления  
ДТА, DTA – дифференциальный термический анализ  
ПЛА – полилактид  
ПКЛ – поликапролактон  
РЭМ – растровая электронная микроскопия  
АСМ – атомная силовая микроскопия  
ПГА – полигидроксиалканоаты  
МСК – мезенхимальные стволовые клетки  
ПОБ – поли-(3-оксибутират)  
ЭФ, ЭФВ – электроформование волокон  
ТБАИ - тетрабутиламмоний йодид  
ПЭНП - полиэтилен низкой плотности  
ТФП – тетрафенилпорфирин  
FeCl-ТФП - комплекс хлорида железа с тетрафенилпорфирином  
SnCl<sub>2</sub>-ТФП - комплекс бихлорида олова с тетрафенилпорфирином  
ТЕМПО (ТЕМРО) – нитроксильный радикал (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил)  
τ - время корреляции  
ИК, ИКС – инфракрасная спектроскопия  
ЛВ – лекарственное вещество  
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия  
ХФМ - хлороформ  
МК – муравьиная кислота  
ММ – молекулярная масса  
ПЛГА – полилактид-гликолид



ПГБВ – полигидроксибутират-валерат  
nc-Si – нанокристаллический кремний

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе рассмотрены обширные экспериментальные данные, полученные с участием автора, по формированию структуры в гетерофазных матричных и гетерогенных фибриллярных полимерных материалах на основе поли-3-гидроксибутирата и сделаны обобщения относительно уровня межмолекулярного взаимодействия и влияния на процессы кристаллизации.

Установлено, что решающим фактором, влияющим на транспортные характеристики пленок на основе смесей умеренно гидрофобного (ПГБ) и гидрофобного (ПЭ) полимеров, является величина поверхности раздела полимерных фаз. Смесевые пленки характеризуются начальной нестационарной и конечной стационарной паропроницаемостью, обусловленной прохождением процессов релаксации и установлением равновесной сорбции. Полимеры в смесях практически не взаимодействуют, что приводит к образованию в слабо ориентированной матрице ПЭ ультраволокнистых анизотропных структур ПГБ при полном отсутствии межфазного слоя. Слабое взаимодействие при вытяжке приводит к разной степени ориентации полимерных фаз (поляризационная ИК спектроскопия, оптический дихроизм).

При рассмотрении смесей умеренно гидрофобного сегментированного полиуретана с умеренно гидрофобным ПГБ были выявлены следующие структурные особенности.

Гомогенность поверхности смесевых пленок свидетельствует о не высоком уровне взаимодействия между полимерными фазами. При этом константа скорости водород-дейтерий-обмена (H-D обмена) не меняется от соотношения полимеров в смесях. Небольшой эффект взаимодействия полимеров, который мы обнаружили 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 этом заметно формирование межфазного слоя по границе

раздела полимерных фаз. При изменении состава композиции происходит изменение соотношения связей типа ТПУ-ТПУ и ТПУ-ПГБ. Наличие водородных связей между ТПУ и ПГБ влияет на формировании кристаллической структуры ПГБ и, соответственно, на комплексе физико-механических и диффузионных характеристик материалов. В области обращения фаз, когда непрерывной становится фаза ПГБ (свыше 50% ПГБ),  $D_{эфф}$  заметно растет. Это свидетельствует об увеличении скорости протекания релаксационных процессов в композиционных пленках и установления равновесной паропроницаемости. Одновременно, как нами было показано методом ИК-спектроскопии, в области концентраций 30-70% ПГБ (область обращения фаз) наблюдается наибольший контакт между полимерами в смесях, который предполагает наличие развитого межфазного слоя. Это подтверждает экстремальная (максимум) зависимость коэффициента стационарной (равновесной) паропроницаемости от состава пленок. При этом в смесях наблюдается высокая степень упорядоченности кристаллитов дисперсной фазы ПГБ относительно плоскости пленки. Одновременно происходит увеличение диффузионной подвижности вследствие уменьшения эффективной длины диффузионного пути сорбата из-за огибания кристаллитов и уменьшения концентрации доступных сорбционных центров на поверхности кристаллитов. В целом коэффициент паропроницаемости композиционных пленок уменьшается с ростом содержания кристаллического ПГБ в аморфной ТПУ матрице. Наличие максимума на зависимостях коэффициента стационарной паропроницаемости и модуля упругости при растяжении от состава смесевых ТПУ - ПГБ пленок обусловлено упорядоченностью кристаллической фазы ПГБ относительно плоскости пленок;

При рассмотрении смесей умеренно гидрофильного полиамида с умеренно гидрофобным ПГБ были выявлены следующие особенности.

Возрастание концентрации полиамида в смеси соответствует аддитивному росту амидных групп в смесевых пленках. Аналогичным

образом монотонно увеличивается равновесная концентрация воды, образующих ближнюю координационную сферу вблизи амидных групп. Вклад сложноэфирной функциональной группы в высококристаллическом ПГБ существенно ниже. В смесях благодаря сильному межмолекулярному взаимодействию полимеров формируется достаточно протяженный межфазный слой по границе раздела полимерных фаз, приводящий к росту микропористости, коэффициента диффузии воды и сорбционной емкости смесей: доли термодинамически адсорбированной воды и воды, размещенной в микропорах, существенно увеличивается. При этом установлено, что в смесях ПГБ-ПА с ростом концентрации ПА в результате достаточно высокого межмолекулярного воздействия происходит переход из текстурированного состояния полимерной системы в более изотропное. В области обращения фаз (30-70%) структура взаимопроникающих полимерных сеток способствует наивысшему контакту полимеров с образованием межмолекулярных водородных связей между полярными функциональными группами.

При рассмотрении смесей гидрофильного сополимера винилового спирта с винилацетатом с умеренно гидрофобным ПГБ были установлены следующие закономерности.

С ростом содержания ПГБ в смесях снижается количество гидроксильных групп, т. е. на молекулярном уровне происходит замещение гидроксильных групп с большим групповым вкладом (по Ван-Кревелену) на сложно-эфирные группы ПГБ, групповой вклад которых существенно меньше. Смещение температура стеклования четко указывает на частичную термодинамическую совместимость полимеров. При этом формируется наибольший по протяженности межфазный слой. На основании этих данных можно сделать вывод о возникновении сильного межмолекулярного взаимодействия между умеренно гидрофобным ПГБ и гидрофильным ПВС-ВА, приводящего к их частичной совместимости в аморфной фазе, благодаря образованию водородных связей между полярными функциональными

группами в полимерных цепях. По сравнению со смесями ПА-ПГБ, в смесях с ПВС-ВА-ПГБ уровень межмолекулярных взаимодействий наивысший.

Наличие сетки водородных связей приводит к уплотнению аморфной фазы в смесях ПГБ-ПВС-ВА и тем самым снижает сорбционную емкость материалов. Мы получили неаддитивную зависимость диффузионных характеристик от состава смесей, которая смещается в сторону более гидрофобного компонента. Это дает возможность, изменяя соотношение полимеров в смесях, варьировать диффузионно-транспортные параметры пленочных матриц для контролируемой доставки лекарственных веществ.

Основным выводом этой части диссертационной работы является установление корреляционной связи уровня межмолекулярного взаимодействия и изменения структуры в смесях полимеров различной степени гидрофильности (полярности) и ПГБ: с увеличением гидрофильности (полярности) растет межмолекулярное взаимодействие полимеров с ПГБ, что приводит к росту физико-механических показателей и диффузионно-транспортных характеристик, определяющихся наличием и протяженностью межфазных слоев, а также ориентацией элементов надмолекулярной структуры полимеров. Степень гидрофильности (или полярности) полимеров определяет уровень межмолекулярных взаимодействий в смесях, что отражается на концентрационных зависимостях функциональных свойств. Степень гидрофильности полимеров можно охарактеризовать с использованием теории Флори-Хаггинса. Преобразование фундаментального уравнения Флори-Хаггинса к виду удобному для графического представления показано на рисунке 96. Где  $\chi$  – характеристический параметр Флори,  $\delta$ - параметр растворимости для полимера (индекс  $p$ ) и растворителя — воды ( $w$ ).

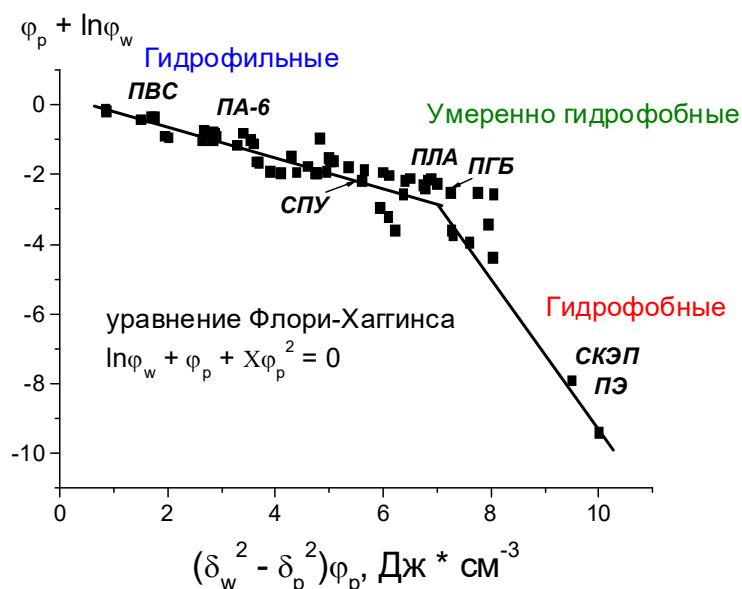


Рисунок 96 - Зависимость степени гидрофильности полимеров, выраженной в объемных долях сорбированной воды от параметра растворимости в координатах уравнения Флори-Хаггинса

На зависимости 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 ( $\phi_w$  — объемная доля воды в полимерной системе). Здесь находятся такие типичные гидрофильные полимеры как ПВС, поливинипирролидон, целлюлоза и т. п. Величина  $\phi_w$  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  $\phi_w < 0.01$ . 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.

Разработанные смесевые матрицы на основе полимеров с различной степенью гидрофильности рекомендуются для создания новых биосовместимых и биodeградируемых терапевтических систем контролируемого высвобождения лекарственных веществ, сельскохозяйственных и упаковочных материалов и покрытий.

При рассмотрении структуры и свойств гетерогенных фибриллярных нетканых матриц, образованных ультратонкими и наноразмерными волокнами, можно выявить следующие основные закономерности.

Характеристики полимерного раствора в значительной степени определяют геометрию и морфологию ультратонких волокон ПГБ, полученных методом электроформования (ЭФ). Переход от каплеподобного продукта к фибриллярным структурам зависит от таких важных свойств формовочного раствора как электропроводность и вязкость. Производительность формовочного раствора не влияет на диаметр волокна. При изучении зависимости диаметра волокна от молекулярной массы ПГБ было установлено, что эти величины имеют прямую пропорциональную зависимость. Кроме того, возрастание вязкости растворов путем увеличения концентрации и/или ММ полимера приводит к улучшению однородности волокон по толщине и влияет на диаметр и ширину распределения ультратонких волокон по диаметру.

При введении в ПГБ волокна лекарственного вещества дипиридамола (ДПД) наблюдается неравновесность межкристаллических областей с низким содержанием ДПД. 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. Переход от эллипсоподобной к цилиндрической форме волокна находит свое отражение в полуторократном возрастании степени кристалличности ПГБ от 38 до 56% к небольшому снижению

диаметра волокон также как и пористости пленки и, главное, к изменению кинетического профиля высвобождения лекарственного вещества. Морфологические особенности, а также диффузионные коэффициенты позволяют заключить, что лимитирующей стадией общего процесса высвобождения лекарственного вещества является диффузия в полимерном волокне. Все результаты, включающие влияние концентрации ДПД на форму волокна, его динамические характеристики находится в хорошем соответствии с термофизическими параметрами системы и должны найти непосредственное приложение при описании направленного и пролонгированного транспорта биоактивных соединений.

При формировании образцов на основе ПГБ, процессы кристаллизации препятствуют ориентации макроцепей полимера, сокращая период высокоэластичности за счет образования кристаллических областей. Эти области выступают в роли физической сшивки участков макромолекул. При этом не происходит образование компактной укладки макромолекулярных цепей ПГБ при формировании моноволокна с малыми диаметрами (около 1 мкм), которые оптимальны при создании матриц для клеточной инженерии.

Для изменения параметров надмолекулярной структуры в кристаллизующиеся полимеры часто вводят структурные модификаторы - нанодисперсные твердые частицы с полярными группами на поверхности. В нашем случае окись титана и кремния. Можно предположить, что увеличение физико-механических показателей волокнистых материалов в присутствии наночастиц кремния и диоксида титана является следствием процессов ориентационной кристаллизации ПГБ в поле действия растягивающих сил при формировании первичной струи формовочного раствора. При введении малых количеств наноразмерных частиц диоксидов кремния и титана нам удалось получить волокна ПГБ необходимого диаметра (около 1 мкм).

Термическими методами удалось установить, что в волокнах между полимером и наночастицами возникает адгезионное взаимодействие между



полярными группами ПГБ и поверхностью частиц диоксидов кремния и титана с образованием водородных связей, что в результате приводит к замедлению процессов кристаллизации полимера-матрицы и к снижению энергии активации фазового перехода плавления кристаллической фазы ПГБ.

При изучении воздействия агрессивных внешних факторов были выявлены следующие особенности. Воздействие температуры и времени выдержки в водной среде приводит к уплотнению аморфной фазы ПГБ, что находит отражение в динамике вращения радикального зонда, инкапсулированного в ультратонких волокнах ПГБ. Режим окисления волоконистых матриц ПГБ под влиянием озона имеет три стадии и включает: реакцию озона с макромолекулами в “рыхлой” области; латентный период длительностью 2–3 ч без заметного изменения сегментальной подвижности; реакцию озона в более плотных областях аморфной фазы полимера, приводящую к росту подвижности вращения зонда при ЭПР анализе. Предложенный подход к исследованию ультратонких волокон в матрице ПГБ позволяет проанализировать изменения сегментальной подвижности полимерных молекул на ранних стадиях их взаимодействия с водными и окислительными агрессивными средами. Структурные особенности и диффузионное поведение биополимерных нановолоконистых нетканых матриц пленочного типа могут изменяться при сравнительно длительном пребывании в живом организме

На основании закономерностей структурообразования при формировании фибриллярных матриц ПГБ, были оптимизированы параметры ЭФ процесса, благодаря чему удалось получить волокна заданной морфологии для применения в качестве кондуктивного слоя биорезорбируемых имплантатов с высокой скоростью роста живых клеток. Была разработана конструкция искусственного биорезорбируемого имплантата связки, которая обеспечивает условия эффективного формирования в тканевом дефекте прочного и морфологически оформленного регенерата связки. Применение в качестве кондуктора

регенерации слоя нано- и микроволокон, изготовленных из ПГБ, является определяющим для формирования в тканевом дефекте прочного и морфологически оформленного соединительно-тканого регенерата. Разработанная конструкция биополимерного сухожильного имплантата показала себя как эффективный кондуктор регенерации ахиллова сухожилия, и без применения нановолоконного компонента регенерация не осуществлялась.

В работе впервые были получены и исследованы новые фибриллярные матрицы ПГБ, содержащие атимикробные вещества – металлокомплексы тетрафенилпорфирина. В целом можно сделать вывод о том, что легирование ПГБ волокон комплексами тетрафенилпорфирина ТФП с Sn(IV) и Fe(III) приводит к существенному изменению геометрии и морфологии полимерных волокон, изготовленные методом ЭФ. С помощью структурно-динамического анализа было определено, что термический отжиг сверхтонких волокон, а также их выдержка в водной среде сильно влияют на структуру аморфных и кристаллических областей полимера, причем изменение структуры зависит от природы и количества добавки. Полученные данные следует учитывать при разработке стерилизационного режим для изделий медицинского назначения из ПГБ. Полученные данные позволили сконструировать имплантат, способный выдерживать осевые функциональные нагрузки в дефекте ахиллова сухожилия и стимулировать репаративные процессы в сухожильном дефекте. Назначение этих материалов заключается в постепенном исчезновении из живого организма (биodeградация и биорезорбция) после выполнения своей основной функции.

Разработанные фибриллярные материалы должны найти непосредственное приложение при создании терапевтических систем для направленного и пролонгированного транспорта биоактивных соединений. в конструировании биорезорбируемых элементов опорно-двигательного аппарата, при создании пористых матриц для клеточной инженерии или искусственных биорезорбируемых протезов различных связок (возможность

регулирования диаметра волокна от микронного до наноразмерного уровня приводит к различной динамике роста и развития клеток и, как следствие, регулированию процесса резорбции полимерного материала).

Таким образом, на основе сочетания полимеров различной степени гидрофильности (полярности) и ПГБ возможно сформировать гетерогенные матрично-фибрилярные системы с различным уровнем межмолекулярного взаимодействия, которые будут характеризоваться не только расширенными диапазонами диффузионно-транспортных и физико-механических свойств, но и ускоренной кинетикой биорезорбции в живом организме и биodeградации в природных условиях. Наличие межмолекулярного взаимодействия тормозит кристаллизационные процессы и способствует образованию пограничных межфазных полимерных слоев с разрыхленной структурой. Увеличение гидрофильности или полярности полимерных фаз приводит, по-видимому, к увеличению совместимости полимеров и тем самым к структурной однородности материала в целом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geyer R., Jambeck J.R., Law K.L. Production, use, and fate of all plastics ever Made // *Sci. Adv.* - 2017. - 3. - e1700782.
2. Rabnawaz M., Wyman I., Auras R., Cheng S.A. Roadmap towards green packaging: current status and future outlook for polyesters in the packaging industry // *Green Chem.* - 2017. – 18. – P. 1–3.
3. Xanthos D., Walker T.R. International policies to reduce plastic marine pollution from single-use plastics (plastic bags and microbeads): a review // *Mar. Pollut. Bull.* – 2017. - 118. – P. 17–26.
4. Lenz R.W., Marchessault R.H. Bacterial polyesters: biosynthesis, biodegradable plastics and biotechnology // *Biomacromolecules.* – 2005. – 6. – P. 1–8.
5. Chen G.Q., Hajnal I., Wu H., Lv L., Ye J. Engineering biosynthesis mechanisms for diversifying polyhydroxyalkanoates // *Trends Biotechnol.* - 2015. - 33. – P. 565–574.
6. Holmes P.A. Applications of PHB — a microbially produced biodegradable thermoplastic // *Phys. Technol.* – 1985. – 16. - P. 32–36.
7. Bugnicourt E., Cinelli P., Lazzeri A., Alvarez V. Polyhydroxyalkanoate (PHA): review of synthesis, characteristics, processing and potential applications in packaging // *Express Polym Lett.* – 2014. – 8. - P. 791–808.
8. Pantani R., Turng L.S. Manufacturing of advanced biodegradable polymeric components // *J. Appl. Polym. Sci.* - 2015. - 132. – 48. <https://doi.org/10.1002/app.42889>
9. Cheng H., Wu Z., Wu C., Wang X., Liow S.S., Li Z., Wu Y.L. Materials Science & Engineering C Overcoming STC2 mediated drug resistance through drug and gene co — delivery by PHB-PDMAEMA cationic polyester in liver cancer cells // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2017. – 83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.08.075>.
10. Liu Q., Cheng S., Li Z., Xu K., Chen G. Characterization, biodegradability and

blood compatibility of poly [(R)-3-hydroxybutyrate] based poly (ester-urethane) s // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* - 2008. - 90A. – P. 1162–1176.

11. Chen Z., Cheng S., Li Z., Xu K., Chen G. Synthesis, characterization and cell compatibility of novel poly (ester urethane) s based on poly (3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) and prepared by melting polymerization // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2009. – 20. – P. 1451–1471.

12. Li Z. et al., Novel amphiphilic poly (ester-urethane) s based on poly [(R)-3-hydroxyalkanoate]: synthesis, biocompatibility and aggregation in aqueous solution // *Polym. Int.* - 2008. – 57. – P, 887–894.

13. Lim J., You M., Li J., Li Z. Emerging bone tissue engineering via Polyhydroxyalkanoate (PHA)-based scaffolds // *Mater. Sci. Eng. C.* - 2017. – 79. – P. 917–929.

14. C.Y. Wee, S.S. Liow, Z. Li, Y. Wu, X.J. Loh, New poly [(R)-3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate] (P3HB4HB)-based thermogels // *Macromol. Chem. Phys.* 218. (2017) 1–13.

15. Wang X., Liow S.S., Wu Q., Li C., Owh C., Li Z. Codelivery for paclitaxel and Bcl-2 conversion gene by PHB-PDMAEMA Amphiphilic cationic copolymer for effective drug resistant cancer therapy // *Macromol. Biosci.* – 2017. – 1700186. – P. 1–11.

16. Isola C., Sieverding H.L., Raghunathan R., Sibi M.P., Webster D.C., Sivaguru J., Stone J.J. Life cycle assessment of photodegradable polymeric material derived from renewable bioresources // *J. Clean. Prod.* – 2017. - 142. – P. 2935–2944.

17. Manavitehrani I., et al. Biomedical applications of biodegradable polyesters // *Polymers.* - 2016 - 8. – 1. – P. 20. <https://doi.org/10.3390/polym8010020>

18. Wu Y.L., et al. PHB-based gels as delivery agents of chemotherapeutics for the effective shrinkage of tumors // *Adv. Healthc. Mater.* - 2016. – 5. - P. 2679–2685.

19. Li Z., Loh X.J. Recent advances of using polyhydroxyalkanoate-based nanovehicles as therapeutic delivery carriers, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine // NanoBiotechnology.* – 2017. – 9. – P. 19–22.

20. Meischel M., Eichler J., Martinelli E., Karr U., Weigel J., Schmoller G., Tschegg E.K., Fischerauer S., Weinberg A.M., Stanzl-Tschegg S.E. Adhesive strength of bone-implant interfaces and in-vivo degradation of PHB composites for load-bearing applications // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* - 2016. – 53. – P. 104–118.
21. Li Z., Yang J., Loh X.J. Polyhydroxyalkanoates: opening doors for a sustainable future // *NPG Asia Mater.* - 2016. - 8. – P. 1–20.
22. Li Z., Loh X.J. Water soluble polyhydroxyalkanoates: future materials for therapeutic applications // *Chem. Soc. Rev.* - 2015. – 44. – P. 2865–2879.
23. Chen G.-Q.A. Microbial polyhydroxyalkanoates (PHA) based bio- and materials industry // *Chem. Soc. Rev.* - 2009. – 38. – P. 2434–2446.
24. Hobbs J.K., Barham P.J. Fracture of poly(hydroxybutyrate). Part III. Fracture morphology in thin films and bulk systems. // *J. Mater. Sci.* - 1999. – 34. P. 4831–4844.
25. Grassie N., Murray E.J., Holmes P.A. The thermal degradation of poly(-(d)-B-hydroxybutyric acid): part 3-the reaction mechanism // *Polym. Degrad. Stab.* - 1984. – 6. – P. 127–134.
26. Ariffin H., Nishida H., Shirai Y., Hassan M.A. Determination of multiple thermal degradation mechanisms of poly(3-hydroxybutyrate) // *Polymer Degradation and Stability.* - 2008. - V. 93. - Iss. 8. - P. 1433-1439.
27. Wang Y., Yin J., Chen G.Q. Polyhydroxyalkanoates, challenges and opportunities // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2014. – 30. – P. 59–65.
28. Ke Y., Zhang X.Y., Ramakrishna S., He L.M., Wu G. Synthetic routes to degradable copolymers deriving from the biosynthesized polyhydroxyalkanoates: a mini review // *Express Polym Lett.* – 2016. – 10. - P. 36–53.
29. Chen G.-Q., Hajnal I. The ‘PHAome // *Trends Biotechnol.* – 2015. – 33. – P. 559–564.
30. Muiruri J.K., Liu S., Teo W.S., Kong J., He C. Highly biodegradable and tough polylactic acid-cellulose nanocrystal composite // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – 2017. - 5. – P. 3929–3937.

31. Sun Y., Yang L., Lu X., He C. Biodegradable and renewable poly(lactide)–lignin composites: synthesis, interface and toughening mechanism // *J. Mater. Chem. A Mater. Energy Sustain.* – 2015. – 3. – P. 3699–3709.
32. Sun Y., He C. Biodegradable ‘core-shell’ rubber nanoparticles and their toughening of poly(lactides) // *Macromolecules.* – 2013. – 46. - P. 9625–9633.
33. Thitsartarn W., et al. Simultaneous enhancement of strength and toughness of epoxy using POSS-rubber core-shell nanoparticles // *Compos. Sci. Technol.* – 2015. – 118. – P. 63-71.
34. Sun J., Wang J., Yeo J.C.C., Yuan D., Li H., Stubbs L.P., He C. Lignin epoxy composites: preparation, morphology, and mechanical properties // *Macromol. Mater. Eng.* – 2016. – 301. - 3. – P. 328-336.
- 35.. Di Lorenzo M.L, Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2013. - 112. – P. 1439–1446.
36. de Koning G.J.M., Scheeren A.H.C., Lemstra P.J., Peeters M., Reynaers H. Crystallization phenomena in bacterial poly[(R)-3-hydroxybutyrate]: 3. Toughening via texture changes // *Polymer.* – 1994. - 35. – P. 4598–4605.
37. Crétois R., et al. Physical explanations about the improvement of poly-hydroxybutyrate ductility: hidden effect of plasticizer on physical ageing // *Polym. (United Kingdom).* – 2016. – 102. – P. 176–182.
38. Iwata T., Fujita M., Aoyagi Y., Doi Y., Fujisawa T. Time-resolved X-ray diffraction study on poly[(R)-3-hydroxybutyrate] films during two-step-drawing: generation mechanism of planar zigzag structure // *Biomacromolecules.* – 2005. – P. 1803–1809.
39. Iwata T., Aoyagi Y., Fujita M., Yamane H., Doi Y., Suzuki Y. A. Takeuchi, K. Uesugi, Processing of a strong biodegradable poly[(R)-3-hydroxybutyrate] fiber and a new fiber structure revealed by micro-beam X-ray diffraction with synchrotron radiation // *Macromol. Rapid Commun.* – 2004. – 25. – P. 1100–1104.
40. Kabe T., Tsuge T., Kasuya K.I., Takemura A., Hikima T., Takata M., Iwata T. Physical and structural effects of adding ultrahigh-molecular-weight poly[(R)-3-

- hydroxybutyrate] to wild-type poly[(R)-3-hydroxybutyrate] // *Macromolecules*. – 2012. – 45. – P. 1858–1865.
41. Kabe T., Hongo C., Tanaka T., Hikima T., Takata M., Iwata T. High tensile strength fiber of poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] processed by two-step drawing with intermediate annealing // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2015. – 132. – P. 1–8.
42. Lee H.K., Ismail J., Kammer H.W., Bakar M.A. Melt reaction in blends of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) and epoxidized natural rubber (ENR-50) // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2005. – 95. – P. 113–129.
43. Kurusu R.S., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Effect of ageing and annealing on the mechanical behaviour and biodegradability of a poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene-co-methyl-acrylate-co-glycidyl-methacrylate)blend // *Polym. Int.* – 2014. – 63. – P. 1085–1093.
44. Kurusu R.S., Siliki C.A., David E., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Incorporation of plasticizers in sugarcane-based poly(3-hydroxybutyrate)(PHB): changes in microstructure and properties through ageing and annealing // *Ind. Crop. Prod.* – 2015. - 72 – P. 166–174.
45. Hufenus R., Reifler F.A., Fernández-Ronco M.P., Heuberger M. Molecular orientation in melt-spun poly(3-hydroxybutyrate) fibers: effect of additives, drawing and stress-annealing // *Eur. Polym. J.* – 71. – 2015. – P. 12–26.
46. Godbole S., Gote S., Latkar M., Chakrabarti T. Preparation and characterization of biodegradable poly-3-hydroxybutyrate–starch blend films // *Bioresour. Technol.* - 86. – 2003. – P. 33–37.
47. Zhang M., Thomas N.L. Preparation and properties of polyhydroxybutyrate blended with different types of starch // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2010. - 116. – P. 688–694.
48. Koller I., Owen A.J. Starch-filled PHB and PHB/HV copolymer // *Polym. Int.* - 1996. - 39. – P. 175–181.



- 49.. Thiré R.M.S.M, Ribeiro T.A.A., Andrade C.T. Effect of starch addition on compression-molded poly (3-hydroxybutyrate)/starch blends // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2006. - 100. – P. 4338–4347.
50. Innocentini-Mei L.H., Bartoli J.R., Baltieri R.C. Mechanical and thermal properties of poly (3-hydroxybutyrate) blends with starch and starch derivatives // *Macromolecular Symposia.* – 2003. - 197. - P. 77–88.
51. Lai S.M., Don T.M., Huang Y.C. Preparation and properties of biodegradable thermoplastic starch/poly(hydroxy butyrate) blends // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2006. – 100. – P. 2371–2379.
52. Ma P., Xu P., Chen M., Dong W., Cai X., Schmit P., Spoelstra A.B., Lemstra P.J. Structure–property relationships of reactively compatibilized PHB/EVA/starch blends // *Carbohydr. Polym.* - 2014. – 108. – P. 299–306.
53. Liao H.-T., Wu C.-S. Performance of an acrylic-acid-grafted poly (3-hydroxybutyric acid)/starch bio-blend: characterization and physical properties // *Des. monomers Polym.* – 2007. – 10. - P. 1–18.
54. Don T., Chung C., Lai S., Chiu H. Preparation and properties of blends from poly(3-hydroxybutyrate) with poly (vinyl acetate)-modified starch // *Polym. Eng. Sci.* – 2010. - 50. – P. 709–718.
55. Seoane I.T., Fortunati E., Puglia D., Cyras V.P., Manfredi L.B. Development and characterization of bionanocomposites based on poly (3-hydroxybutyrate) and cellulose nanocrystals for packaging applications // *Polym. Int.* – 2016. – 65. – P. 1046–1053.
56. de O Patrício S., Pereira P., dos Santos F.V., de Souza M.C., Roa P.P., Juan P.B.O., Rodrigo L. Increasing the elongation at break of polyhydroxybutyrate biopolymer: effect of cellulose nanowhiskers on mechanical and thermal properties // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2013. – 127. – P. 3613–3621.
57. Wei L., Mc Donald A.G., Stark N.M. Grafting of bacterial polyhydroxybutyrate (PHB) onto cellulose via in situ reactive extrusion with dicumyl peroxide // *Biomacromolecules.* - 2015. – 16. – 3. – P. 1040-1049.
58. Zhijiang C., Guang Y., Kim J. Biocompatible nanocomposites prepared by im-

pregnating bacterial cellulose nanofibrils into poly (3-hydroxybutyrate) // *Curr. Appl. Phys.* – 2011. – 11. – P. 247–249.

59. Barud H.S., et al. Bacterial cellulose/poly (3-hydroxybutyrate) composite membranes // *Carbohydr. Polym.* – 2011. – 83. – P. 1279–1284.

60. Zhang L., Deng X., Zhao S., Huang Z. Biodegradable polymer blends of poly (3-hydroxybutyrate) and hydroxyethyl cellulose acetate // *Polymer.* – 1997. - 38. – P. 6001–6007.

61. Zhang L., Deng X., Huang Z. Miscibility, thermal behaviour and morphological structure of poly (3-hydroxybutyrate) and ethyl cellulose binary blends // *Polymer.* – 1997 – 38. – P. 5379–5387.

62. Chen J., Wu D., Pan K., Effects of ethyl cellulose on the crystallization and mechanical properties of poly(3-hydroxybutyrate) // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2016. - 88. - P. 120-129.

63. Yamaguchi M., Arakawa K. Control of structure and mechanical properties for binary blends of poly (3-hydroxybutyrate) and cellulose derivative // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2007. - 103 – P. 3447–3452.

64. Li H., et al. Lignin-derived interconnected hierarchical porous carbon monolith with large areal/volumetric capacitances for supercapacitor // *Carbon N. Y.* – 2016. – 100. – P. 151–157.

65. Kai D., Zhang K., Jiang L., Wong H.Z., Li Z., Zhang Z., Loh X.J. Sustainable and antioxidant lignin-polyester copolymers and nanofibers for potential healthcare Applications // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – 2017. – 5. – P. 6016–6025.

66. Angelini S., Cerruti P., Immirzi B., Santagata G., Scarinzi G., Malinconico M. From biowaste to bioresource: effect of a lignocellulosic filler on the properties of poly(3-hydroxybutyrate) // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2014.- 71.- P.163–173.

67. Angelini S., Cerruti P., Immirzi B., Scarinzi G., Malinconico M. Acid-insoluble lignin and holocellulose from a lignocellulosic biowaste: bio-fillers in poly (3-hydroxybutyrate) // *Eur. Polym. J.* – 2016. - 76 - P. 63–76.

68. Mousavioun P., Halley P.J., Doherty W.O.S. Thermophysical properties and rheology of PHB/lignin blends // *Ind. Crop. Prod.* – 2013. – 50. – P. 270–275.

69. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly (3-hydroxybutyrate) // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2005. – 16. – P. 1379–1394.
70. Ikejima T., Yagi K., Inoue Y. Thermal properties and crystallization behavior of poly (3-hydroxybutyric acid) in blends with chitin and chitosan // *Macromol. Chem. Phys.* – 1999. – 200. – P. 413–421.
71. Raghunatha K., Sato H., Takahashi I. Intermolecular hydrogen bondings in the poly (3-hydroxybutyrate) and chitin blends: their effects on the crystallization behavior and crystal structure of poly (3-hydroxybutyrate) // *Polymer.* – 2015. – 75. – P. 141–150.
72. Gassner F., Owen A.J. Some properties of poly(3-hydroxybutyrate)- poly(3-hydroxyvalerate) blends // *Polym. Int.* – 1996. – 39. - P. 215–219.
73. Verhoogt H., Ramsay B.A., Favis B.D. Polymer blends containing poly (3-hydroxyalkanoate)s. Polymer review // *Polymer.* – 1994. – 35. – P. 5155–5169.
74. Zhao K., Deng Y., Chen J.C., Chen G.Q. Polyhydroxyalkanoate (PHA) scaffolds with good mechanical properties and biocompatibility // *Biomaterials.* – 2003. - 24. – P. 1041–1045.
75. Li Z., Tan B.H., Lin T., He C. Recent advances in stereocomplexation of enantiomeric PLA-based copolymers and applications // *Prog. Polym. Sci.* – 2016. – 62. – P. 22–72.
76. Li Z., Chee P.L., Owh C., Lakshminarayanan R., Loh X.J.R.S.C. Advances safe and efficient membrane permeabilizing polymers based on PLLA for antibacterial // *RSC Adv.* – 2016. – 6. - P. 28947–28955.
77. Li Z., Yuan D., Fan X., Tan H., He C. Poly (ethylene glycol) conjugated poly (lactide)-based polyelectrolytes: synthesis and formation of stable self-assemblies induced by stereocomplexation // *Langmuir.* – 2015. – 31. – P. 2321–2333.
78. Fan X., Wang Z., Yuan D., Sun Y., He C. Novel linear-dendritic-like amphiphilic copolymers: synthesis and self-assembly characteristics, *Polym. Chem.* – 2014.- 5. – P. 4069–4075.

79. Fan X., Tan H., Li Z., Loh X.J. Control of PLA stereoisomers-based polyurethane elastomers as highly efficient shape memory materials // ACS Sustain. Chem. Eng. – 2017. - 5. – P. 1217–1227.
80. Fan X., Jiang S., Li Z., Jun X. Conjugation of poly (ethylene glycol) to poly (lactide)-based polyelectrolytes: an effective method to modulate cytotoxicity in gene delivery // Mater. Sci. Eng. C.- 2017. – 73. – P. 275–284.
81. Fan X., Cao M., Zhang X., Li Z. Synthesis of star-like hybrid POSS-(PDMAEMA-*b*-PDLA) 8 copolymer and its stereocomplex properties with PLLA // Mater. Sci. Eng. C. – 2017. -76. – P. 211–216.
82. Tan B.H., Muiruri J.K., Li Z., He C. Recent progress in using stereocomplexation for enhancement of thermal and mechanical property of polylactide // ACS Sustain. Chem. Eng. – 2016. -4. – P. 5370–5391.
83. Li Z., Yuan D., Jin G., Tan H., He C. Facile layer-by-layer self-assembly toward enantiomeric poly (lactide) stereocomplex coated magnetite nanocarrier for highly tunable drug deliveries // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2016. -8. – P. 1842–1853.
84. D'Amico D.A., Montes M.L.I., Manfredi L.B., Cyras V.P. Fully bio-based and biodegradable polylactic acid/poly (3-hydroxybutyrate) blends: use of a common plasticizer as performance improvement strategy // Polym. Test. – 2016. -49. – P. 22–28.
85. Dong W., Ma P., Wang S., Chena M., Cai X., Zhang Y. Effect of partial crosslinking on morphology and properties of the poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate)/poly (D,L-lactic acid) blends // Polym. Degrad. Stab. – 2013. -98. – P. 1549–1555.
86. Zhang M., Thomas N.L. Blending polylactic acid with polyhydroxybutyrate: the effect on thermal, mechanical, and biodegradation properties // Adv. Polym. Technol. – 2011. – 30. – P. 67–79.
87. Chang L., Woo E.M. Effects of molten poly (3-hydroxybutyrate) on crystalline morphology in stereocomplex of poly (L-lactic acid) with poly (D-lactic acid) // Polymer. - 2011. – 52. – P. 68–76.

88. Gassner F., Owen A.J. Physical properties of poly( $\beta$ -hydroxybutyrate)-poly( $\epsilon$ -caprolactone) blends // *Polymer*. – 1994. -35. – P. 2233–2236.
89. Duarte M.A.T., Huguen R.G., Martins E.S.A., Pezzin A.P.T., Pezzin S.H. Thermal and mechanical behavior of injection molded poly(3-hydroxybutyrate/poly( $\epsilon$ -caprolactone)) blends // *Mater. Res.* – 2006. -9. – P. 25–27.
90. Bothe M., Mya K.Y., Lin E.M.J., Yeo C.C., Lu X., He C., Pretsch T. Triple-shape properties of star-shaped POSS-polycaprolactone polyurethane networks // *Soft. Matter*. – 2012. -8. – P. 965–972.
91. Teng C.P., Mya K.Y., Win K.Y., Yeo C.C., Low M., He C., Han M.-Y. Star-shaped polyhedral oligomeric silsesquioxane-polycaprolactone-polyurethane as biomaterials for tissue engineering application // *NPG Asia Mater.* – 2014. – 6. - e142.
92. Liu X., Chen X., Chua M.X., Li Z., Loh X.J. Injectable Supramolecular Hydrogels as Delivery Agents of Bcl-2 Conversion Gene for the Effective Shrinkage of Therapeutic // *Resistance Tumors*. – 2017. -6. - P. 1–11.
93. Li Z., Li J. Control of hyperbranched structure of polycaprolactone/poly(ethyleneglycol) polyurethane block copolymers by glycerol and their hydrogels for potential cell delivery // *J. Phys. Chem. B*. – 2013. -117. – P. 14763–14774.
94. Fan X., Wang X., Cao M., Wang C., Hu Z., Wu Y.-L., Li Z., Loh X.J. ‘Y’-shape armed amphiphilic star-like copolymers: design, synthesis and dual-responsive unimolecular micelle formation for controlled drug delivery // *Polym. Chem.* – 2017. -8. – P. 5611–5620.
95. Li Z., Liu X., Chen X., Xuan M., Wu Y. Targeted delivery of Bcl-2 conversion gene by MPEG-PCL-PEI-FA cationic copolymer to combat therapeutic resistant cancer // *Mater. Sci. Eng. C*. – 2017. -76. – P. 66–72.
96. Vergara-Porras B., Gracida-Rodriguez J.N., Perez-Guevara F. Thermal processing influence on mechanical, thermal, and biodegradation behavior in poly( $\beta$ -hydroxybutyrate)/poly( $\epsilon$ -caprolactone) blends: a descriptive model // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2016. -133. – P. 1–12.

97. Garcia-Garcia D., Ferri J.M., Boronat T., Lopez-Martinez J., Balart R. Processing and characterization of binary poly(hydroxybutyrate) (PHB) and poly(caprolactone) (PCL) blends with improved impact properties // *Polym. Bull.* - 2016. -73. – P. 3333–3350.
98. Garcia-Garcia D., Rayon E., Carbonell-Verdu A., Lopez-Martinez J., Balart R. Improvement of the compatibility between poly(3-hydroxybutyrate) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) by reactive extrusion with dicumyl peroxide // *Eur. Polym. J.* – 2017. -86. – P. 41–57.
99. Guo C., Zhou L., Lu J. Effects of expandable graphite and modified ammonium polyphosphate on the flame-retardant and mechanical properties of wood flour/polypropylene composites // *Polym. Polym. Compos.* – 2013. - 21. – P. 449–456.
100. Zhang S., Sun X., Ren Z., Li H., Yan S. The development of a bilayer structure of poly(propylene carbonate)/poly(3-hydroxybutyrate) blends from the demixed melt // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. -17. – P. 32225–32231. – 2014. - 14. - P. 283–288.
101. Zhou L., Zhao G., Yin J., Jiang W. Toughening poly(3-hydroxybutyrate) with propylene carbonate plasticized poly(propylene carbonate) // *e-Polymers.* – 2014. - 14. – 4. – P. 283-288.
102. El-Hadi A.M. Improvement of the miscibility by combination of poly(3-hydroxybutyrate) PHB and poly(propylene carbonate) PPC with additives // *J. Polym. Environ.* – 2016. – 25. - P. 1–11.
103. Ma P., Hristova-Bogaerds D.G., Lemstra P.J., Zhang Y., Wang S. Toughening of PHBV/PBS and PHB/PBS blends via in situ compatibilization using dicumylperoxide as a free-radical grafting initiator // *Macromol. Mater. Eng.* – 2012. - 297. – P. 402–410.
104. Avella M., Martuscelli E. Poly-d-(-)(3-hydroxybutyrate)/poly(ethylene oxide) blends: phase diagram, thermal and crystallization behaviour // *Polymer.* – 1988. – 29. – P. 1731–1737.

105. Avella M., Martuscelli E., Greco P. Crystallization behaviour of poly(ethyleneoxide) from poly(3-hydroxybutyrate)/poly(ethylene oxide) blends: phase structuring, morphology and thermal behaviour // *Polymer*. – 1991. – 32. - P. 1647–1653.
106. Avella M., Martuscelli E., Raimo M. Properties of blends and composites based on poly(3-hydroxy)butyrate (PHB) and poly(3-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate) (PHBV) copolymers // *J. Mater. Sci.* – 2000. – 35. – P. 523–545.
107. Shuai X., He Y., Na Y., Inoue Y. Miscibility of block copolymers of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and poly (ethylene glycol) with poly (3-hydroxybutyrate) as well as the compatibilizing effect of these copolymers in blends of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and poly (3-hydroxybutyrate) // *Polymer*. – 2001. - 80. – 13. – P. 2600–2608.
108. Jakic M., Stipanelov Vrandečić N., Erceg M. Thermal degradation of poly(3-hydroxybutyrate)/poly(ethylene oxide) blends: thermogravimetric and kinetic analysis // *Eur. Polym. J.* – 2016. – 81. - P. 376–385.
109. Azuma Y., Yoshie N., Sakurai M., Inoue Y., Chûjô R. Thermal behaviour and miscibility of poly(3-hydroxybutyrate)/poly(vinyl alcohol) blends // *Polymer*. – 1992. – 33. – P. 4763–4767.
110. Ol'khov A.A., Iordanskii A.L., Danko T.P. Morphology of poly(3-hydroxybutyrate)-polyvinyl alcohol extrusion films // *J. Polym. Eng.* – 2015. – 35. - P. 765–771.
111. Bartczak Z., Grala M. Toughening of semicrystalline and amorphous polylactide with atactic poly(hydroxy butyrate) // *Polym.-Plast. Technol. Eng.* – 2016. – 56. – P. 29–43.
112. Greco P., Martuscelli E. Crystallization and thermal behaviour of poly(d(-)-3-hydroxybutyrate)-based blends // *Polymer*. – 1989. – 30. - P.1475–1483.
113. Whitehouse R.S., Lexington M. Toughened Polyhydroxyalkanoate Compositions // US9346948B2. - 2016.
114. Parulekar Y., Mohanty A.K. Biodegradable toughened polymers from renewable resources: blends of polyhydroxybutyrate with epoxidized natural rubber and maleated polybutadiene // *Green Chem.* – 2006. – 8. - P. 206.

115. Parulekar Y.S., Mohanty A.K. Biobased nanocomposites from toughened bacterial bioplastic and titanate modified layered silicate: potential replacement for reinforced TPO // Vth Annu. SPE Automot. Compos. Conf. – 2005. - P. 1–10.
116. Parulekar Y. Methods of Making Nanocomposites and Compositons of Rubber Toughened Polyhydroxyalkanoates // US7420011B2. - 2008.
117. Graebing D., Bataille P. Polypropylene/polyhydroxybutyrate blends: preparation of a grafted copolymer and its use as surface-active agent, Polym.-Plast. Technol. Eng. – 1994. – 33. - P. 341–356.
118. Pachekoski W.M., Agnelli J.A.M., Belem L.P. Thermal, mechanical and morphological properties of poly (hydroxybutyrate) and polypropylene blends after processing // Mater. Res. – 2009. – 12. – P. 159–164.
119. Yeo J.C.C., Muiruri J.K., Thitsartarn W., Li Z., He C. Recent advances in the development of biodegradable PHB-based toughening materials: Approaches, advantages and applications // Materials Science and Engineering: C. - 2018. - V. 92. - P. 1092-1116.
120. Ciccarelli C, Ciccarelli O., Legriffon F. Biodegradable thermoplastic material // WO2012069721A1. - 2012.
121. Sadi R.K., Kurusu R.S., Fechine G.J.M., Demarquette N.R. Compatibilization of polypropylene/poly(3-hydroxybutyrate) blends // J. Appl. Polym. Sci. – 2012. - 123. – P. 3511–3519.
122. Yang H., Li Z.-S., Lu Z.-Y., Sun C.-C. Computer simulation studies of the miscibility of poly(3-hydroxybutyrate)-based blends // Eur. Polym. J. – 2005. – 41. – P, 2956–2962.
123. Ol'khov A.A., Iordanskii A.L., Zaikov G.E., Shibryaeva L.S., Litvinov I.A., Vlasov S.V. Morphologically special features of poly(3-hydroxybutyrate)/low density polyethylene blends // Polym.-Plast. Technol. Eng. – 2000. – 39. – P. 783–792.
124. Pankova Y.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 // *J. Mol. Liq.* – 2010. – 156. – P. 65–69.

125. Wong S., Shanks R., Hodzic A. Interfacial improvements in poly(3-hydroxybutyrate)-flax fibre composites with hydrogen bonding additives // *Compos. Sci. Technol.* – 2004. – 64. – P. 1321–1330.

126. Barkoula N.M., Garkhail S.K., Peijs T. Biodegradable composites based on flax/polyhydroxybutyrate and its copolymer with hydroxyvalerate // *Ind. Crop. Prod.* – 2010. - 31. – P. 34–42.

127. Hodzic A., Coakley R., Curro R., Berndt C.C., Shanks R.A. Design and optimization of biopolyester bagasse fiber composites // *J. Biobased Mater. Bioenergy.* – 2007. - 1. – P. 46–55.

128. Torres-Tello E.V., Robledo-Ortíz J.R., González-García Y., Pérez-Fonseca A.A., Jasso-Gastinel C.F., Mendizábal E. Effect of agave fiber content in the thermal and mechanical properties of green composites based on polyhydroxybutyrate or poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) // *Ind. Crop. Prod.* – 2017. – 99. – P. 117–125.

129. Christian S.J., Billington S.L. Mechanical response of PHB-and cellulose acetate natural fiber-reinforced composites for construction applications // *Compos. Part B. Eng.* – 2011. – 42. – P. 1920–1928.

130. Gunning M.A., Geever L.M., Killion J.A., Lyons J.G., Higginbotham C.L. Mechanical and biodegradation performance of short natural fibre polyhydroxybutyrate composites // *Polym. Test.* – 2013. – 32. – P. 1603–1611.

131. Melo J.D.D., Carvalho L.F.M., Medeiros A.M., Souto C.R.O., Paskocimas C.A. A biodegradable composite material based on polyhydroxybutyrate (PHB) and carnauba fibers // *Compos. Part B Eng.* – 2012. – 43. – P. 2827–2835.

132. Tănase E.E., Popa M.E., Râpă M., Popa O. PHB/cellulose fibers based materials: physical, mechanical and barrier properties // *Agric. Agric. Sci. Procedia.* – 2015. - 6. – P. 608–615.

133. Scalioni L.V., Gutiérrez M.C., Felisberti M.I. Green composites of poly (3-hydroxybutyrate) and curaua fibers: morphology and physical, thermal, and mechanical properties // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2017. - 134.- Iss. 14. – P. 44676.
134. Ojijo V., Sinha Ray S. Processing strategies in bionanocomposites // *Prog. Polym. Sci.* – 2013. – 38. – P. 1543–1589.
135. Yun S.I., Lo V., Noorman J., Davis J., Russell R.A., Holden P.J., Gadd G.E. Morphology of composite particles of single wall carbon nanotubes/biodegradable polyhydroxyalkanoates prepared by spray drying // *Polym. Bull.* – 2010. – 64. – P. 99–106.
136. Yun S.I., Gadd G.E., Latella B.A., Lo V., Russell R.A., Holden P.J. Mechanical properties of biodegradable polyhydroxyalkanoates/single wall carbon nanotube nanocomposite films // *Polym. Bull.* – 2008. – 61. – P. 267–275.
137. Huh M., Jung M.H., Park Y.S., Kim B.-J., Kang M.S., Holden P.J., Yun S.I. Effect of carbon nanotube functionalization on the structure and properties of poly(3-hydroxybutyrate)/MWCNTs biocomposites // *Macromol. Res.* – 2014. – 22. – P. 765–772.
138. Botana A., Mollo M., Eisenberg P., Torres Sanchez R.M. Effect of modified montmorillonite on biodegradable PHB nanocomposites // *Appl. Clay Sci.* – 2010. – 47. – P. 263–270.
139. Panayotidou E., Kroustalli A., Baklavaridis A., Zuburtikudis I., Achilias D.S., Deligianni D. Biopolyester-based nanocomposites: structural, thermo-mechanical and biocompatibility characteristics of poly(3-hydroxybutyrate)/montmorillonite clay nanohybrids // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2015. – 132. – P. 1–11.
140. Akin O., Tihminlioglu F. Effects of organo-modified clay addition and temperature on the water vapor barrier properties of polyhydroxy butyrate homo and copolymer nanocomposite films for packaging applications // *J. Polym. Environ.* - 2018. - V. 26. - P. 1121–1132.
141. Barletta M., Trovalusci F., Puopolo M., Tagliaferri V., Vesco S. Engineering and processing of poly(hydroxybutyrate) (PHB) modified by nano-sized graphene

- nanoplatelets (GNP) and amino-functionalized silica (A-fnSiO<sub>2</sub>) // *J. Polym. Environ.* – 2016. – 24. – P. 1–11.
142. Bian J., Lin H.L., Wang G., Zhou Q., Wang Z.J., Zhou X., Lu Y., Zhao X.W. Morphological, mechanical and thermal properties of chemically bonded graphene oxide nanocomposites with biodegradable poly (3-hydroxybutyrate) by solution intercalation // *Polym. Polym. Compos.* – 2016. – 24. – P. 133–141.
143. Gumel A.M., Aris M.H., Annuar M.S.M. Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs). - In *RSC Green Chemistry Series*. - Roy I., Visakh P.M., Eds. - Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK. – 2015. – P. 141–182.
144. Bluhm T.L., Hamer G.K., Marchessault R.H., Fyfe C.A., Veregin R.P. Isodimorphism in bacterial poly(B-hydroxybutyrate-co-B-hydroxyvalerate) // *Macromolecules.* – 1986. – 19. – P. 2871–2876.
145. Kunioka M., Tamaki A., Doi Y. Crystalline and thermal properties of bacterial copolyesters: poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) // *Macromolecules.* – 1989. – 22. – P. 694–697.
146. Kunioka M., Doi Y. Thermal degradation of microbial copolyesters: poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) // *Macromolecules.* – 1990. – 23. – P. 1933–1936.
147. Pulingam T., Appaturi J.N., Parumasivam. T., Ahmad A., Sudesh K. Biomedical Applications of Polyhydroxyalkanoate in Tissue Engineering. // *Polymers.* – 2022. - 14. – 11. -:P. 2141.
148. Doi Y., Kitamura S., Abe H. Microbial synthesis and characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) // *Macromolecules.* – 1995. – 28. – P. 4822–4828.
149. Fischer J.J., Aoyagi Y., Enoki M., Doi Y., Iwata T. Mechanical properties and enzymatic degradation of poly([R]-3-hydroxybutyrate-co-[R]-3-hydroxyhexanoate) uniaxially cold-drawn films // *Polym. Degrad. Stab.* – 2004. - 83. – P. 453–460.

150. Hong S.G., Lin C.H. Improvement of thermal properties of polyhydroxybutyrate by grafted chemicals // *E-Polymers*. – 2010. – 47. – P. 1–14.
151. Li X., Loh X.J., Wang K., He C., Li J. Poly (ester urethane) s consisting of poly [(R)-3-hydroxybutyrate] and poly (ethylene glycol) as candidate biomaterials: characterization and mechanical property study // *Biomacromolecules*. – 2005. – 6. – P. 2740–2747.
- 152.. Liu K.L, Choo E.S.G., Wong S.Y., Li X., He C.B., Wang J., Li J. Designing poly[(R)-3-hydroxybutyrate]-based polyurethane block copolymers for electrospun nano-fiber scaffolds with improved mechanical properties and enhanced mineralization capability // *J. Phys. Chem. B*. – 2010. – 114. – P. 7489–7498.
153. Naguib H.F., Aziz M.S.A., Sherif S.M., Saad G.R. Synthesis and thermal characterization of poly(ester-ether urethane)s based on PHB and PCL-PEG-PCL blocks // *J. Polym. Res.* – 2011. – 18. – P. 1217–1227.
154. Adamus G., Sikorska W., Janeczek H., Kwiecien M., Sobota M., Kowalczyk M. Novel block copolymers of atactic PHB with natural PHA for cardiovascular engineering: synthesis and characterization // *Eur. Polym. J.* – 2012. – 48. – P. 621–631.
155. Wu L., Chen S., Li Z., Xu K., Chen G.-Q. Synthesis, characterization and biocompatibility of novel biodegradable poly[[(R)-3-hydroxybutyrate)-block-(D,L-lactide)-block-( $\epsilon$ -caprolactone)] triblock copolymers // *Polym. Int.* – 2008. - 57. – P. 939–949.
156. Aluthge D.C., Xu C., Othman N., Noroozi N., Hatzikiriakos S.G., Mehrkhodavandi P. PLA-PHB-PLA triblock copolymers: synthesis by sequential addition and investigation of mechanical and rheological properties // *Macromolecules*. – 2013. – 46. – P. 3965–3974.
157. Samrot A.V., Samanvitha S.K., Shobana N., Renitta E.R., Senthilkumar P., Kumar S.S., Abirami S., Dhiva S., Bavanilatha M., Prakash P., et al. Polymers the Synthesis, Characterization and Applications of Polyhydroxyalkanoates (PHAs) and PHA-Based Nanoparticles // *Polymers*. – 2021. – 13. – P. 3302.

158. Zhila N.O., Sapozhnikova K.Y., Kiselev E.G., Vasiliev A.D., Nemtsev I.V., Shishatskaya E.I., Volova T.G. Properties of Degradable Polyhydroxyalkanoates (PHAs) Synthesized by a New Strain, *Cupriavidus Necator* IBP/SFU-1, from Various Carbon Sources // *Polymers*. – 2021. – 13. – P. 3142.
159. Ong S.Y., Chee J.Y., Sudesh K. Degradation of Polyhydroxyalkanoate (PHA): A Review // *J. Sib. Fed. University. Biol.* – 2017. – 10. – P. 21–225.
160. Alejandra R.-C., Guillem-Martí J., Lopez O., Manero J.M., Rupérez E. Antimicrobial PHAs Coatings for Solid and Porous Tantalum Implants // *Colloids Surf. B Biointerfaces*. – 2019. – 182. – P. 110317.
161. Rodríguez-Contreras A. Recent Advances in the Use of Polyhydroxyalkanoates in Biomedicine // *Bioengineering*. – 2019. – 6. – P. 82.
162. Sun J., Shen J., Chen S., Cooper M.A., Fu H., Wu D., Yang Z. Polymers Nanofiller Reinforced Biodegradable PLA/PHA Composites: Current Status and Future Trends // *Polymers*. – 2018. – 10. – P. 505.
163. Kai Z., Ying D., Guo-Qiang C. Effects of Surface Morphology on the Biocompatibility of Polyhydroxyalkanoates // *Biochem. Eng. J.* – 2003. – 16. – P. 115–123.
164. Ruan D., Wu C., Deng S., Zhang Y., Guan G. The Anatase Phase of Nanotopography Titania with Higher Roughness Has Better Biocompatibility in Osteoblast Cell Morphology and Proliferation // *BioMed Res. Int.* – 2020 – 20. – P. 8032718.
165. Suárez-Franco J.L., García-Hipólito M., Suráez-Rosales M.Á., Fernández-Pedrero J.A., Álvarez-Fregoso O., Juárez-Islas J.A., Álvarez-Pérez M.A. Effects of Surface Morphology of  $ZnAl_2O_4$  Ceramic Materials on Osteoblastic Cells Responses // *J. Nanomater.* – 2013. – V. 2013. - Article ID 361249, 7 pages.
166. Râpă M., Zaharia C., Stanescu P., Grosu E. Biocompatibility of PHAs Biocomposites Obtained by Melt Processing // *Mater. Plast.* – 2015. – 52. – P. 295–300.
167. Chen G.-Q., Wu Q. The Application of Polyhydroxyalkanoates as Tissue Engineering Materials // *Biomaterials*. – 2005. – 26. – P. 6565–6578.

168. Ren Y., Wang C., Qiu Y. Aging of Surface Properties of Ultra High Modulus Polyethylene Fibers Treated with He/O<sub>2</sub> Atmospheric Pressure Plasma Jet // *Surf. Coat. Technol.* – 2008 - 202. – P. 2670–2676.
169. Ma Z., Gao C., Gong Y., Shen J. Chondrocyte Behaviors on Poly-L-Lactic Acid (PLLA) Membranes Containing Hydroxyl, Amide or Carboxyl Groups // *Biomaterials.* – 2003. – 24. – P. 3725–3730.
170. Shangguan Y.-Y., Wang Y.-W., Wu Q., Chen G.-Q. The Mechanical Properties and in Vitro Biodegradation and Biocompatibility of UV-Treated Poly(3-Hydroxybutyrate-Co-3-Hydroxyhexanoate) // *Biomaterials.* – 2006. – 27. – P. 2349–2357.
171. Benavente J., Vázquez M.I. Effect of Age and Chemical Treatments on Characteristic Parameters for Active and Porous Sublayers of Polymeric Composite Membranes // *J. Colloid Interface Sci.* – 2004. – 273. – P. 547–555.
172. Lee I.S., Kwon O.H., Meng W., Kang I.-K., Ito Y. Nanofabrication of Microbial Polyester by Electrospinning Promotes Cell Attachment // *Macromol. Res.* – 2004. – 12. – P. 374–378.
173. Dong C.-L., Li S.-Y., Wang Y., Dong Y., Tang J.Z., Chen J.-C., Chen G.-Q. The Cytocompatibility of Polyhydroxyalkanoates Coated with a Fusion Protein of PHA Repressor Protein (PhaR) and Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (KQAGDV) Polypeptide // *Biomaterials.* – 2012. – 33. – P. 2593–2599.
174. You M., Peng G., Li J., Ma P., Wang Z., Shu W., Peng S., Chen G.-Q. Chondrogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Polyhydroxyalkanoate (PHA) Scaffolds Coated with PHA Granule Binding Protein PhaP Fused with RGD Peptide // *Biomaterials.* – 2011. – 32. – P. 2305–2313.
175. Wang Y.-W., Wu Q., Chen G.-Q. Gelatin Blending Improves the Performance of Poly(3-Hydroxybutyrate-Co-3-Hydroxyhexanoate) Films for Biomedical Application // *Biomacromolecules.* – 2005. – 6. – P. 566–571.

176. Bijarimi M., Ahmad S., Rasid R. Mechanical, Thermal and Morphological Properties of Poly(Lactic Acid)/Epoxidized Natural Rubber Blends // *J. Elastomers Plast.* – 2014. – 46. – P. 338–354.
177. Shen L., Haufe J., Patel M.K. Product Overview and Market Projection of Emerging Bio-Based Plastics // *PRO-BIP 2009.* - Utrecht University: Utrecht, The Netherlands. – 2009. - 243 p. - Available online: [https://plasticer.de/docs/news/PROBIP2009\\_Final\\_June\\_2009.pdf](https://plasticer.de/docs/news/PROBIP2009_Final_June_2009.pdf) (accessed on 26 June 2022).
178. Hong S.-G., Heng Wei H., Ye M.-T. Thermal Properties and Applications of Low Molecular Weight Polyhydroxybutyrate // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2012. – 111. – P. 1243–1250.
179. Bugnicourt E., Cinelli P., Lazzeri A., Alvarez V. Polyhydroxyalkanoate (PHA): Review of Synthesis, Characteristics, Processing and Potential Applications in Packaging // *Express Polym. Lett.* – 2014. – 8. – P. 791–808.
180. Jo J., Kim H., Jeong S.Y., Park C., Hwang H.S., Koo B. Changes in Mechanical Properties of Polyhydroxyalkanoate with Double Silanized Cellulose Nanocrystals Using Different Organosiloxanes // *Nanomaterials.* – 2021. – 11. – P. 1542.
181. Zhao X., Venoor V., Koelling K., Cornish K., Vodovotz Y. Bio-Based Blends from Poly(3-Hydroxybutyrate-Co-3-Hydroxyvalerate) and Natural Rubber for Packaging Applications // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2018. – 136. – P. 47334.
182. Johansson C. Bio-Nanocomposites for Food Packaging Applications // *In Nanocomposites with Biodegradable Polymers.* - Oxford University Press: Oxford. – UK. – 2011. - P. 348–367.
183. Sinha Ray S., Okamoto M. Polymer/Layered Silicate Nanocomposites: A Review from Preparation to Processing // *Prog. Polym. Sci.* – 2003. – 28. – P. 1539–1641.

184. Cataldi P., Condurache O., Spirito D., Krahn R., Bayer I.S., Athanassiou A., Perotto G. Keratin-Graphene Nanocomposite: Transformation of Waste Wool in Electronic Devices // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – 2019. – 7. – P. 12544–12551.
185. Liu M., Kinloch I.A., Young R.J., Papageorgiou D.G. Modelling Mechanical Percolation in Graphene-Reinforced Elastomer Nanocomposites // *Compos. Part B Eng.* – 2019. – 178. – P. 107506.
186. Cataldi P., Steiner P., Raine T., Lin K., Kocabas C., Young R.J., Bissett M., Kinloch I.A., Papageorgiou D.G. Multifunctional Bio- composites Based on Polyhydroxyalkanoate and Graphene/Carbon Nanofiber Hybrids for Electrical and Thermal Applications // *ACS Appl. Polym. Mater.* – 2020. – 2. – P. 3525–3534.
187. Iordanskii A.L., Karpova S.G., Olkhov A., Borovikov P.I., Kildeeva N.R., Liu Y. Structure-Morphology Impact upon Segmental Dynamics and Diffusion in the Biodegradable Ultrafine Fibers of Polyhydroxybutyrate-Polylactide Blends // *Eur. Polym. J.* - 2019. – 117. – P. 208–216.
188. Olkhov A.A., Tyubaeva P.M., Vetcher A.A., Karpova S.G., Kurnosov A.S., Rogovina S.Z., Iordanskii A.L., Berlin A.A. Aggressive Impacts Affecting the Biodegradable Ultrathin Fibers Based on Poly(3-Hydroxybutyrate), Polylactide and Their Blends: Water Sorption, Hydrolysis and Ozonolysis // *Polymers.* – 2021. – 13. – P. 941.
189. Madbouly S.A., Schrader J.A., Srinivasan G., Liu K., McCabe K.G., Grewell D., Graves W.R., Kessler M.R. Biodegradation Behavior of Bacterial-Based Polyhydroxyalkanoate (PHA) and DDGS Composites // *Green Chem.* – 2014. – 16. – P. 1911–1920.
190. Chan C., Vandi L.-J., Pratt S., Halley P., Richardson D., Werker A., Laycock B. Insights into the Biodegradation of PHA/Wood Composites: Micro- and Macroscopic Changes // *Sustain. Mater. Technol.* – 2019. – 21. – P. e00099.
191. Muthuraj R., Misra M., Mohanty A.K. Reactive Compatibilization and Performance Evaluation of Miscanthus Biofiber Reinforced Poly(Hydroxybutyrate-Co-Hydroxyvalerate) Biocomposites // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2017. - 134. – Iss. 21. – P. 44860.



192. El-Hadi A.M. Increase the Elongation at Break of Poly (Lactic Acid) Composites for Use in Food Packaging Films // Nat. Publ. Group. – 2017. – 7. - P. 46767.
193. Chan C.M., Vandi L.-J., Pratt S., Halley P., Richardson D., Werker A., Laycock B. Composites of Wood and Biodegradable Thermoplastics: A Review. // Polym. Rev. – 2018. – 58. – P. 444–494.
194. Guo Y., Wang L., Chen Y., Luo P., Chen T. Properties of Luffa Fiber Reinforced PHBV Biodegradable Composites // Polymers. – 2019. – 11. – P. 1765.
195. Vizireanu S., Mihaela Panaitescu D., Nicolae C.A., Nicoleta Frone A., Chiulan I., Daniela Ionita M., Satulu V., Carpen L.G., Petrescu S., Birjega R., et al. Cellulose Defibrillation and Functionalization by Plasma in Liquid Treatment // Sci. Rep. – 2018. – 8. – P. 15473.
196. Bao C., Song L., Xing W., Yuan B., Wilkie C., Huang J., Guo Y., Hu Y. Preparation of Graphene by Pressurized Oxidation and Multiplex Reduction and Its Polymer Nanocomposites by Masterbatch-Based Melt Blending // J. Mater. Chem. – 2012. – 22. – P. 6088–6096.
197. Petersson L., Kvien I., Oksman K. Structure and Thermal Properties of Poly(Lactic Acid)/Cellulose Whiskers Nanocomposite Materials // Compos. Sci. Technol. – 2007. – 67. – P. 2535–2544.
198. Yano H., Sugiyama J., Nakagaito A.N., Nogi M., Matsuura T., Hikita M., Handa K. Optically Transparent Composites Reinforced with Networks of Bacterial Nanofibers // Adv. Mater. – 2005. – 17. – P. 153–155.
199. Eichhorn S.J., Dufresne A., Aranguren M., Marcovich N.E., Capadona J.R., Rowan S.J., Weder C., Thielemans W., Roman M., Renneckar S., et al. Review: Current International Research into Cellulose Nanofibres and Nanocomposites // J. Mater. Sci. – 2010. – 45. – P. 1–33.
200. Nogi M., Yano H. Transparent Nanocomposites Based on Cellulose Produced by Bacteria Offer Potential Innovation in the Electronics Device Industry // Adv. Mater. – 2008. – 20. – P. 1849–1852.

201. Cazón P., Velázquez G., Vázquez M. Regenerated Cellulose Films Combined with Glycerol and Polyvinyl Alcohol: Effect of Moisture Content on the Physical Properties // *Food Hydrocoll.* – 2020. – 103. – P. 105657.
202. Bousfield G., Morin S., Jacquet N., Richel A. Extraction and Refinement of Agricultural Plant Fibers for Composites Manufacturing // *Comptes Rendus Chim.* – 2018. – 21. – P. 897–906.
203. Melo J.D.D., Carvalho L.F.M., Medeiros A.M., Souto C.R.O., Paskocimas C.A. A Biodegradable Composite Material Based on Polyhydroxybutyrate (PHB) and Carnauba Fibers // *Compos. Part B Eng.* – 2012. – P. 2827–2835.
204. Chilali A., Assarar M., Zouari W., Kebir H., Ayad R. Mechanical Characterization and Damage Events of Flax Fabric-Reinforced Biopolymer Composites // *Polym. Polym. Compos.* – 2020. – 28. – P. 631–644.
205. Pasangulapati V., Ramachandriya K.D., Kumar A., Wilkins M.R., Jones C.L., Huhnke R.L. Effects of Cellulose, Hemicellulose and Lignin on Thermochemical Conversion Characteristics of the Selected Biomass // *Bioresour. Technol.* – 2012. – 114. – P. 663–669.
206. Pérez J., Muñoz-Dorado J., de la Rubia T., Martínez J. Biodegradation and Biological Treatments of Cellulose, Hemicellulose and Lignin: An Overview // *Int. Microbiol.* – 2002. – 5. – P. 53–63.
207. Meng D.-C., Shen R., Yao H., Chen J.-C., Wu Q., Chen G.-Q. Engineering the Diversity of Polyesters // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2014. – 29. – P. 24–33.
208. Seymour R.A., Heasman P.A. Tetracyclines in the Management of Periodontal Diseases // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – 22. – P. 22–35.
209. Panith N., Assavanig A., Lertsiri S., Bergkvist M., Surarit R., Niamsiri N. Development of Tunable Biodegradable Polyhydroxyalkanoates Microspheres for Controlled Delivery of Tetracycline for Treating Periodontal Disease // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2016. – 133. – P. 44128–44140.
210. Ke Y., Liu C., Zhang X., Xiao M., Wu G. Surface Modification of Polyhydroxyalkanoates toward Enhancing Cell Compatibility and Antibacterial Activity // *Macromol. Mater. Eng.* – 2017. – 302. – P. 1700258.

211. Kandhasamy S., Perumal S., Madhan B., Umamaheswari N., Banday J.A., Perumal P.T., Santhanakrishnan V.P. Synthesis and Fabrication of Collagen-Coated Ostholamide Electrospun Nanofiber Scaffold for Wound Healing // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2017. – 9. – P. 8556–8568.
212. Shishatskaya E.I., Nikolaeva E.D., Vinogradova O.N., Volova T.G. Experimental Wound Dressings of Degradable PHA for Skin Defect Repair // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2016. – 27. – P. 165.
213. Куликовская В.И., Николайчук В.В., Бонарцев А.П., Чишанков И.Г., Акулина Е.А., Демьянова И.В., Бонарцева Г.А., Гилевская К.С., Воинова В.В. Формирование микроструктурированных пленок поли-3-оксибутирата с регулируемой топографией поверхности // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук*. - 2022. - Т. 58. - № 2. - С. 135-148.
214. Dudun A.A., Zhuikov V.A., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Akoulina E.A., Voinova V.V., Belishev N.V., Shaitan K.V., Bonartsev A.P., Khaydapova D.D. Competitive biosynthesis of bacterial alginate using *azotobacter vinelandii* 12 for tissue engineering applications // *Polymers*. - 2022. - V. 14. - № 1.- P. 131.
215. Mukhortova Y.R., Pryadko A.S., Chernozem R.V., Pariy I.O., Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Akoulina E.A., Demianova I.V., Zharkova I.I., Bonartsev A.P., Ivanov Y.F., Wagner D.V. Fabrication and characterization of a magnetic biocomposite of magnetite nanoparticles and reduced graphene oxide for biomedical applications // *Nano-Structures and Nano-Objects*. - 2022. - V. 29. - P. 100843.
216. Luo M., Qu X., Lei B., Shaitan K., Bonartsev A.P. Bioactive rare earth-based inorganic-organic hybrid biomaterials for wound healing and repair // *Applied Materials Today*. - 2022. - V. 26. - P. 101304.
217. Kim E.V., Guseynov N.A., Volkov A.V., Dymnikov A.B., Rodionov V.E., Tumanyan G.A., Ivashkevich S.G., Petronyuk Y.S., Gorshenev V.N., Olkhov A.A., Levin V.M., Borozdkin L.L., Tereshchuk S.V., Popov A.A., Bonartsev A.P. Biocompatibility and bioresorption of 3D-printed polylactide and polyglycolide

- tissue membranes // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2021. - V. 170. - № 3. - P. 356-359.
218. Ивашкевич С.Г., Асфаров Т.Ф., Бонарцев А.П., Гусейнов Н.А., Хоссаин Ш.Д. Противовоспалительное и остеоиндуктивное действие симвастатина, возможности его использования для лечения заболеваний пародонта // *Клиническая стоматология*. - 2021. - № 1. - С. 66-74.
219. Акулина Е.А., Демьянова И.В., Жаркова И.И., Воинова В.В., Жуйков В.А., Хайдапова Д.Д., Чеснокова Д.В., Меньших К.А., Дудун А.А., Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Волков А.В., Асфаров Т.Ф., Иванов С.Ю., Шайтан К.В., Бонарцев А.П. Рост мезенхимных стволовых клеток на матриксах на основе поли-3-оксибутирата, загруженных симвастатином // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. - 2021. - № 1. - С. 70-76.
220. Бонарцев А.П., Ольхов А.А., Хан О.И., Кучеренко Е.Л., Филатова А.Г., Зернова Ю.Н., Иорданский А.Л. Матрикс для тканевой инженерии на основе ультратонких волокон и микрочастиц полигидроксибутирата // *Материаловедение*. - 2020. - № 11. - С. 31-36.
221. Ким Э.В., Петронюк Ю.С., Гусейнов Н.А., Терещук С.В., Попов А.А., Волков А.В., Горшенев В.Н., Ольхов А.А., Левин В.М., Дымников А.Б., Родионов В.Э., Туманян Г.А., Ивашкевич С.Г., Бонарцев А.П., Бороздкин Л.Л. Биосовместимость и скорость резорбции тканевых мембран из полилактида и полигликолида, изготовленных методом 3D-печати // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 2020. - Т. 170. - № 9. - С. 352-356.
222. Zhuikov V.A., Zhuikova Y.V., Makhina T.K., Myshkina V.L., Bonartseva G.A., Bonartsev A.P., Rusakov A., Useinov A., Voinova V.V., Berlin A.A., Iordanskii A.L. Comparative structure-property characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)s films under hydrolytic and enzymatic degradation: finding a transition point in 3-hydroxyvalerate content // *Polymers*. - 2020. - V. 12. - № 3. - P. 728.

223. Zharkova I.I., Voinova V.V., Akoulina E.A., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., Dudun A.A., Shaitan K.V., Bonartsev A.P., Zhuikov V.A., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Khaydapova D.D., Gazhva Y.V., Ryabova V.M., Volkov A.V., Muraev A.A., Asfarov T.F., Stamboliev I.A., Zlatev L.H., Ivanov S.Y. et al. Poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite/alginate scaffolds seeded with mesenchymal stem cells enhance the regeneration of critical-sized bone defect // *Materials Science and Engineering: C*. - 2020. - V. 114. - P. 110991.
224. Дудун А.А., Акулина Е.А., Воинова В.В., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Жуйков В.А., Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А. Биосинтез альгината и поли(3-оксибутирата) бактериальным штаммом *azotobacter agile* 12 // *Прикладная биохимия и микробиология*. - 2019. - Т. 55. - № 6. - С. 559-565.
225. Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Reshetov I.V., Kirpichnikov M.P., Shaitan K.V. Application of polyhydroxyalkanoates in medicine and the biological activity of natural poly(3-hydroxybutyrate) // *Acta Naturae* (англоязычная версия). - 2019. Т. 11. № 2 (41). С. 4-16.
226. Vijayamma R., Maria H.J., Thomas S., Shishatskaya E.I., Kiselev E.G., Nemtsev I.V., Volova T.G., Sukhanova A.A. A study of the properties and efficacy of microparticles based on P(3HB) and P(3HB/3HV) loaded with herbicides // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2022. - V. 139. - № 10. - P. 51756.
227. Shishatskaya E., Vasiliev A., Kiselev E., Sukovatyi A., Volova T., Nemtsev I., Lukyanenko A. Polymer films of poly-3-hydroxybutyrate synthesized by *Cupriavidus necator* from different carbon sources // *Journal of Polymers and the Environment*. - 2021. - V. 29. - № 3. - P. 837-850.
228. Киселев Е.Г., Васильев А.Д., Волова Т.Г. Синтез и характеристики многокомпонентных ПГА // *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. - 2021. - Т. 14. - № 1. - С. 97-113.
229. Zhila N.O., Sapozhnikova K.Yu., Kiselev E.G., Vasiliev A.D., Nemtsev I.V., Shishatskaya E.I., Volova T.G. Properties of degradable polyhydroxyalkanoates (PHAS) synthesized by a new strain, *Cupriavidus necator* ibp/sfu-1, from various carbon sources // *Polymers*. - 2021. - V. 13. - № 18. - P. 3142.

230. Жила Н.О., Калачева Г.С., Киселев Е.Г., Волова Т.Г. Синтез полигидроксиалканоатов бактериями *cupriavidus necator* B-10646 при росте на олеиновой кислоте // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология. - 2020. - Т. 13. - № 2. - С. 208-217.
231. Surmenev R.A., Chernozem R.V., Syromotina D.S., Surmeneva M.A., Oehr C., Vaumbach T., Krause B., Boyandin A.N., Volova T.G., Dvoynina L.M. Low-temperature argon and ammonia plasma treatment of poly-3-hydroxybutyrate films: surface topography and chemistry changes affect fibroblast cells in vitro // European Polymer Journal. - 2019. - V. 112. - P. 137-145.
232. Жила Н.О., Калачева Г.С., Фохт В.В., Бубнова С.С., Волова Т.Г. Биосинтез поли(3-гидроксибутирата-со-3-гидроксивалерата) бактериями *cupriavidus necator* B-10646, культивируемыми на смеси из олеиновой кислоты и предшественников 3-гидроксивалерата // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология. - 2020. - Т. 13. - № 3. - С. 331-341.
233. Владимирова А.В., Шишацкая Е.И. Микрочастицы с комбинированным антисептическим действием на основе ПГА-полимера для местного применения // В книге: VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2021 // Сборник тезисов конференции, проходившей в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio-2021. – Новосибирск. - 2021. - С. 13.
234. Volova T., Kiselev E., Nemtsev I., Lukyanenko A., Sukovatyi A., Kuzmin A., Ryltseva G., Shishatskaya E. Properties of degradable polyhydroxyalkanoates with different monomer compositions // International Journal of Biological Macromolecules. - 2021. - V. 182. - P. 98-114.
235. Kiselev E.G., Boyandin A.N., Zhila N.O., Prudnikova S.V., Shumilova A.A., Baranovskiy S.V., Shishatskaya E.I., Thomas S., Volova T.G. Constructing sustained-release herbicide formulations based on poly-3-hydroxybutyrate and

- natural materials as a degradable matrix // *Pest Management Science*. - 2020. - V. 76. - № 5. - P. 1772-1785.
236. 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.
237. Карпова S.G., Ol'khov A.A., Tyubaeva P.M., Popov A.A., Shilkina N.G., Iordanskii A.L Composite ultrathin fibers of poly-3-hydroxybutyrate and a zinc porphyrin: structure and properties // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. - 2019. - V. 13. - № 2. - P. 313-327.
238. Viezzer C, Forte MMC, Berutti FA, et al. Effect of electro spun PHB and HAP-PHB composite scaffolds characteristics on mesenchymal stem cell growth viability // *MOJ Appl. Bio. Biomech*. – 2017. – 1. – 6. – P. 212–219.
239. Irorere V.U., Bagheriasl S., Blevins M., Kwiecień I., Stamboulis A., Radecka I. Electrospun Fibres of Polyhydroxybutyrate Synthesized by *Ralstonia eutropha* from Different Carbon Sources // *International Journal of Polymer Science*. – V. 2014. - Article ID 705359. <https://doi.org/10.1155/2014/705359>.
240. Chan S.Y., Qi B., Chan Y., Liu Z. Parikh B.H. Electrospun Pectin-Polyhydroxybutyrate Nanofibers for Retinal Tissue Engineering // *ACS Omega*. - 2017. – 2. – 12. – P. 8959-8968. DOI:10.1021/acsomega.7b01604.
241. Avossa J., Paolesse R., Di Natale C. Zampetti E. Electrospinning of Polystyrene/Polyhydroxybutyrate Nanofibers Doped with Porphyrin and Graphene for Chemiresistor Gas Sensors // *Nanomaterials*. - 2019. – 9. – 2. – P. 280.
242. Zhao X.-H., Niu Y.-N., Mi C.-H., Gong H.-L., Yang X.-Y., Cheng J.-S.-Y., Zhou Z.-Q., Liu J.-X., Peng X.-L., Wei D.-X. Electrospinning nanofibers of microbialpolyhydroxyalkanoates for applications in medicaltissue engineering // *J Polym Sci*. – 2021. – 59. – P. 1994–2013.
243. Abutaleb A., Arun Prasanna V. Fabrication of biopolymer nanofibers from natural sources. // *Textile Research Journal*. - 2022. - V. 92. - Iss. 9-10. - P. 1694-1725.

244. Tyubaeva P., Varyan I., Krivandin A., Shatalova O., Karpova S, Lobanov A., Olkhov A., Popov A. The Comparison of Advanced Electrospun Materials Based on Poly(-3-hydroxybutyrate) with Natural and Synthetic Additives // *J Funct Biomater.* - 2022. - V. 13. - Iss. 1. - P. 23.
245. Mitra S., Mateti T., Ramakrishna S. et al. A Review on Curcumin-Loaded Electrospun Nanofibers and their Application in Modern Medicine // *JOM.* - 2022. - V. 74. - P. 3392–3407.
246. Meraz-Dávila S. et al Challenges and advantages of electrospun nanofibers in agriculture: a review // *Mater. Res. Express.* - 2021. - V. 8. - № 042001. doi.org/10.1088/2053-1591/abee55.
247. Zamanifard M., Khorasani M.T., Daliri M., Parvazinia M. Preparation and modeling of electrospun polyhydroxybutyrate/polyaniline composite scaffold modified by plasma and printed by an inkjet method and its cellular study // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition.* - 2020. - V. 31. - Iss. 12. - P. 1515-1537.
248. Khoroushi M., Foroughi M.R., Karbasi S., Hashemibeni B., Khademi A.A. Effect of Polyhydroxybutyrate/Chitosan/Bioglass nanofiber scaffold on proliferation and differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth into odontoblast-like cells // *Materials Science and Engineering: C.* - 2018. - V. 89. - P. 128-139.
249. Bhattarai D.P., Aguilar L.E., Park C.H., Kim C.S. A Review on Properties of Natural and Synthetic Based Electrospun Fibrous Materials for Bone Tissue Engineeringmembranes // *Membranes.* - 2018. - V. 8. - P. 62.
250. Nirwan V.P., Kowalczyk T., Bar J., Buzgo M., Filová E., Fahmi A. Advances in Electrospun Hybrid Nanofibers for Biomedical Applications. // *Nanomaterials.* - 2022. - V.12. - P. 1829.
251. Zhang C., Li Y., Wang P., Zhang H. Electrospinning of nanofibers: Potentials and perspectives for active food packaging // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* - 2020. - V. 19. - Iss. 2. - P. 479-502.



252. Snetkov P., Morozkina S., Olekhnovich R., Uspenskaya M. Electrospun curcumin-loaded polymer nanofibers: solution recipes, process parameters, properties, and biological activities // *Mater. Adv.* - 2022. - V. 3. - P. 4402-4420.
253. Arampatzis A.S., Giannakoula K., Kontogiannopoulos K.N, Theodoridis K., Aggelidou E., Rat A., Kampasakali E., Willems A., Christofilos D., Kritis A., Papageorgiou V.P, Tzivintzelis I., Assimopoulou A.N. Novel electrospun poly-hydroxybutyrate scaffolds as carriers for the wound healing agents alkannins and shikonins // *Regenerative Biomaterials.* - 2021. - V. 8. - Iss. 3. - № rbab011.
254. Stojanov S., Berlec A. Electrospun Nanofibers as Carriers of Microorganisms, Stem Cells, Proteins, and Nucleic Acids in Therapeutic and Other Applications // *Front. Bioeng. Biotechnol.* - 2020. - V. 8. - P. 130.
255. Rabbani S., Jafari R., Momen G. Superhydrophobic micro-nanofibers from PHBV-SiO<sub>2</sub> biopolymer composites produced by electrospinning // *Functional Composite Mater.* - 2022. - V. 3. - Iss.1. - P. 29 – 34.
256. Karimi A., Karbasi S., Razavi S., Zargar E.N. Poly(hydroxybutyrate)/chitosan Aligned Electrospun Scaffold as a Novel Substrate for Nerve Tissue Engineering. // *Adv Biomed Res.* - 2018. - V. 7. - P. 44.
257. Mejía-Suaza M.L., Hurtado-Henao Y., Moncada-Acevedo M.E. Wet Electrospinning and its Applications: A Review // *TecnoLógicas.* - 2022. - V. 25. - nro. 54. P. e2223.
258. Zhao L., Duan G., Zhang G., Yang H., He S., Jiang S. Electrospun Functional Materials toward Food Packaging Applications: A Review // *Nanomaterials.* - 2020. - V. 10. - P. 150.
259. del Valle L.J., Franco L., Katsarava R., Puiggalí J. Electrospun biodegradable polymers loaded with bactericide agents // *J. AIMS Molecular Science.* - 2016. - V. 3. - Iss. 1. - P. 52-87.
260. Tyubaeva, P., Varyan, I., Lobanov, A., Olkhov, A. Popov, A. Effect of the Hemin Molecular Complexes on the Structure and Properties of the Composite Electrospun Materials Based on Poly(3-Hydroxybutyrate) // *Polymers.* – 2021. – V. 13. – Iss. 22. - P. 4024.

261. Tyubaeva P.M., Varyan I.A., Zykova A.K., Yarysheva A.Y., Ivchenko P.V., Olkhov A.A., Arzhakova O.V. Bioinspired Electropun Fibrous Materials Based on Poly-3-Hydroxybutyrate and Hemin: Preparation, Physicochemical Properties, and Weathering // *Polymers*. - 2022. - V. 14. - №22. - P. 4878.
262. Косенко Р.Ю., Иорданский А.Л., Маркин В.С., Артханариваран Г., Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А. Контролируемое высвобождение антисептика из мембран на основе поли(3-гидроксибутирата): сочетание диффузионного и кинетического механизмов // *Химико-фармацевтический журнал*. - 2007. - Т. 41. - №12. - С. 30-33.
263. Lengert E.V., Pavlov A.M. Conductive nanofibrous scaffolds for tissue engineering // *of Saratov University. New Series. Series: Physics*. – 2021. - V. 21. - Iss. 1. - P. 48–57 (in English).
264. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Ломакин С.М., Шилкина Н.С., Попов А.А., Гумаргалиева К.З., Берлин А.А. Нетканые смесевые композиции на основе Izvestiya ультратонких волокон поли(3-гидроксибутирата) с хитозаном, полученные электроформованием // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. - 2016. - Т. 58. - № 1. - С. 61-72.
265. Ищенко А.А., Дорофеев С.Г. и др. Способ получения нанокристаллического кремния, обладающего яркой устойчивой фотолюминесценцией. // Пат. RU 2411613 С1. - Опубл. 10.02.2011. - Бюл. № 4.
266. Ищенко А.А., Баграташвили В.Н. и др. Способ получения биodeградируемых частиц нанокремния для in vivo применения. // Пат. RU 2 491 227 С1. - Опубл. 27.08.2013. - Бюл. № 24.
267. Дорофеев С.Г., Рыбалтовский А.О. и др. Лазерно-индуцированные эффекты в спектрах комбинационного рассеяния нанокристаллического кремния // *Рос. Нанотехнологии*. - 2012. - Т.7. - № 7-8. – С.96-101.
268. Лучинский Г.П. Химия титана. – М.: Химия, 1971. – 472 с.
269. Кузьмичева Г.М., Савинкина Е.В. Оболенская Л.Н., Белогорохова Л.И., Маврин Б.Н., Чернобровкин М.Г., Белогорохов А.И. Получение, характеристика и свойства наноразмерных модификаций диоксида титана со

- структурами анатаза и  $\text{-TiO}_2$  // Кристаллография. - 2010. - Т.55. - № 5. – С.919-924.
270. Tran C.D., Duri S., Harkins A.L. Recyclable synthesis, characterization, and antimicrobial activity of chitosan-based polysaccharide composite materials // J. Biomed. Mater. Res. A. - 2013. - № 8. - P. 2248.
271. Budil D.E., Lee S., Saxena S., Freed J.H. Nonlinear-Least-Squares Analysis of Slow-Motion EPR Spectra in One and Two Dimensions Using a Modified Levenberg – Marquardt Algorithm// Journal of magnetic resonance, Ser. A. - 1996. - V. 120. - P. 155–189.
272. Тимофеев В.П., Мишарин А.Ю., Ткачев Я.В. Моделирование спектров ЭПР радикала темпо в водно-липидных системах в различных частотных диапазонах // Биофизика. – 2011. - Т. 56. - Вып. 3. - С. 420-432.
273. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. - М.: Химия, 1973. - 408 с.
274. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Чвалун С.Н., Щербина М.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Роговина С.З., Маркин В.С., А.А. Попов, Берлин А.А. Динамика подвижности зонда, кристаллическая структура и изотопный обмен в смесевых композициях ПГБВ и СПЭУ // Доклады Академии Наук. – 2012. – Т. 446. - №5. - С. 1-4.
275. ASTM E793: “Test method for enthalpies of fusion and crystallization by differential scanning calorimetry”, Philadelphia, USA // Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. – V. 3. - Applications to Polymers and Plastics. - Stephen Z.D. Cheng ed. Elsevier. - Amsterdam-Boston-London. – 2002. - 859 p.
276. Lomakin S.M., Dubnikova I.L., Berezina S.M. et al. Thermal degradation and combustion of a polypropylene nanocomposite based on organically modified layered aluminosilicate // Polym. Sci. Ser. A. - 2006. – 48. – P. 72–84.
277. Практикум по технологии переработки пластических масс. // Под. ред. Виноградова В.М., Головкина Г.С. – М.: Химия. 1980. – 240 с.

278. Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Zaikov G.E. Biodegradation and medical application of microbial poly (3-hydroxybutyrate) // Journal of the Balkan Tribological Association. – 2008. – 14. – 3. – P. 359–395.
279. Жаркова И.И., Бонарцев А.П. и др. Влияние модификации поли-3-оксибутирата полиэтиленгликолем на жизнеспособность клеток, культивируемых на полимерных пленках // Биомедицинская химия. - 2012. - Т.58. - № 5. – С.579-591.
280. Boskhomdzhiev A.P., Bonartsev A.P., Makhina T.K., Myshkina V.L., Ivanov E.A., Bagrov D.V., Filatova E.V., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A. Biodegradation kinetics of poly(3-hydroxybutyrate)-based biopolymer systems // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2010. – 4. – 2. – P. 177–183.
281. Ольхов А.А. Влияние холодной прокатки на структуру и физико-механические свойства изотропной и ориентированной полистирольной пленки // Физика и химия обработки материалов. - 2015. - № 5. - С. 78–82.
282. Solovieva M.E., Solovyev V.V., Kudryavtsev A.A., Trizna Y.A., Akatov V.S. Vitamin B12b enhances the cytotoxicity of dithiothreitol // Free Rad. Biol. Med. – 2008. – 44. – 10. - P. 1846-1856.
283. Акатов В.С., Фадеев Р.С., Фадеева И.С., Шаталин Ю.В., Фесенко Н.И. Фармскрининг препаратов и перспективных субстанций in vitro. – Пущино. - «FixPrint». - 2014. – С. 67.
284. 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.
285. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е., Емелина О.Ю. Биопластики на основе термопластов: механизм биodeградации // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т. 17. - № 13. - С. 245-249.

286. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е. Ориентационная вытяжка как фактор, влияющий на деградацию биоразрушающихся смесевых полимерных пленок // Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 10, Иннов. деят. - 2014. - № 4. - 13. - С. 99-108.
287. Ольхов А.А., Иванов В.Б., Власов С.В., Иорданский А.Л. Климатическое испытание композиционных пленок на основе ПЭНП и полигидроксibuтирата (ПГБ). // Пласт . массы. - 1998. - №6. - С. 19- 21.
288. Ольхов А.А., Иванов В.Б., Хавина Е.Ю., Войнов С.И. Фотоокисление полигидроксibuтирата // Пластич. массы. – 2008. - № 1. - С. 31-33.
289. Иванов В.Б., Войнов С.И., Ольхов А.А., Солин М.В., Гольдштрах М.А., Власов С.В. Фотоокисление материалов на основе сополимера винилового спирта с винуацетатом и полигидроксibuтирата // Вестник МИТХТ. – 2010. - Т. 5. - №3. - С. 92-96.
290. Васенин Р.М., Бабаевский П.Г., Чалых А.Е. Структура полимерных пленочных материалов и процессы диффузии, проницаемости и сорбции газов и паров // Пласт. массы. - 1977. - №4. - С.20.
291. Манин В.Н. Громов. А.Н. Физико—химическая стойкость полимерных материалов в условиях эксплуатации. - Л.: Химия. - 1980. – 248 с.
292. Рейтлингер С.А. Проницаемость полимерных материалов // М.: Химия. - 1974. - 272 с.
293. 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.
294. Iordanskii A.L., Olkhov A.A., Kamaev P.P., Wasserman A.M. Water transport phenomena in green and petrochemical polymers. Differences and similarities. // Desalination. – 1999. - 126. - P. 139-145.
295. 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.

296. 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.

297. 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.

298. 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.

299. Власов С.В., Ольхов А.А., Шибряева Л.С., Литвинов И. А., Тарасова Н.А., Косенко Р.Ю., Иорданский А.Л. Структурные особенности смесей на основе ПЭНП и поли-3-оксибутирата. // Высокомолек. соедин. – 2000. - Т. 42. - № 4. - С. 676-682.

300. Iordanskii A.L., Olkhov A.A., Zaikov G.E., Shibryaeva L.S., Litvinov LA., Vlasov S.V.. Morphologically special features of poly-3-hydroxybutyrate / low density polyethylene blends // J. of Polymer -Plastics Technology and Engineering. – 2000. - V.39. - № 5. - P. 783-792.

301. Основы технологии переработки пластмасс / под. ред. Кулезнева В.Н., Гусева В.К. // М.: Химия. - 1995. - 526 с.

302. 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.

303. Вода в полимерах: Пер. с англ. / Под ред. С. Роуланда.— М.: Мир. - 1984. — 555 с.

304. Повстугар В.И., Кодолов В.И., Михайлова С.С. Структура и свойства поверхности полимерных материалов // М.: Химия. - 1988. - 192 с.
305. Iordanskii A.L., Krivandin A.V., Lebedeva T.L. Diffusion and sorption of water in moderately hydrophilic polymers: From segmented polyetherurethanes to poly-3-hydroxybutyrate // Desalination. - 1996 – 104. - 1-2. – P. 27-35.
306. Iordanskii A.L., Kamaev P.P., Zaikov G.E. Water Sorption and Diffusion in Poly(S-hydroxybutyrate) Films // Int. J. Polymeric Mater. - 1998 – 41. - 1-3. – P. 55-63.
307. Kamaev P.P., Iordanskii A.L., Aliev I.I., Wasserman A.M., Hanggi U. Transport water and molecular mobility in novel barrier membranes with different morphology features // Desalination. – 1999. – 126. - 1-3. – P. 153-157.
308. Ольхов А.А., Власов С.В., Иорданский А.Л., Попов А.А. Влияние анизотропии на деградацию экструзионных саморазрушающихся полимерных пленок // Пластические массы. - 2015. - №1-2. - С. 51-55.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.

313. Chen H., Yuan L., Song W., Wu Z., Li D. Biocompatible polymer materials: Role of protein–surface interactions // *Progress in Polymer Science*. - 2008. - V.33. - Iss. 11. - P.1059-1087.
314. Севастьянов В.И. Искусственные органы /Под ред. В.И. Шумакова. - М.: Медицина. - 1990. –278 с.
315. Севастьянов В.И. Новое поколение материалов медицинского назначения // *Перспективные материалы*. - 1997. - № 4. - С.56-60.
316. Huynh T.T.N., Padois K., Sonvico F., Rossi A., Zani F., Pirof F., Doury J., Falson F. Characterization of a polyurethane-based controlled release system for local delivery of chlorhexidine diacetate // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. - 2010. - V.74. - Iss. 2. - P.255.
317. Schierholz J.M., Steinhäuser H., Rumps A.F., Berkels R., Pulverer G. Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features // *Biomaterials*. - 1997. - V.18. - P. 839-844.
318. Gursel I., Yagmurlu F., Korkusuz F., Hasirci V. In vitro antibiotic release from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) rods // *J. Microencapsulation*. - 2002. - №19 - 2. - P. 153- 164.
319. Лившиц В.А., Бонарцев А.П., Иорданский А.Л., Иванов Е.А., Махина Т.А., Мышкина В.Л., Бонарцева Г.А. Микросферы из поли-3-оксибутирата для пролонгированного высвобождения лекарственных веществ // *Высокомолек. соед. Сер. А*. - 2009. - Т.51. - № 7. - С. 1243-1251.
320. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е. Смеси на основе термопластичного полиуретана и полигидроксibuтирата // *Все материалы. Энциклопедический справочник*. - 2014. - № 6. - С. 2-6.
321. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения // М.: Академкнига. - 2006. – 399 с.
322. Ol'khov A.A., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Morphology and mechanical parameters of biocomposite based on LDPE-PHB // *Journal of the Balkan Tribological Association*. - 2014. - V. 20. - P. 101–110.



323. Маркин В.С., Жулькина А.Л., Иорданский А.Л. Определение массового состава полимерных композиций методом ИК – Фурье – спектроскопии системы СПЭУ-ПГБ // Каучук и резина. - 2013. - № 2. - С. 24 - 27.
324. 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.
325. Iordanskii A.L., Olkhov A.A., Kamaev P.P., Wasserman A.M. Water transport phenomena in green and petrochemical polymers. Differences and similarities // Desalination. – 1999. - 126. - P. 139-145.
326. 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.
327. Pankova Yu.N., Shchegolikhin A.N., Iordanskii A.L., Zhulkina A.L., Ol'khov A.A. and Zaikov G.E. The characterization of novel biodegradable blends based on polyhydroxybutyrate: The role of water transport // Journal of Molecular Liquids. – 2010. - V. 156. – Iss. 1. - P. 65-69.
328. 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.
329. Саундерс Дж. Х., Фриш К.К. Химия полиуретанов // М.: Химия. - 1968. - 470 с.
330. Заиков Г.Е., Иорданский А.Л., Маркин В.С. Диффузия электролитов в полимерах // М.: Химия. - 1984. - С.212–219.
331. Берштейн И.Я., Каминский О.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии // Л.: Химия. - 1986. - 200 с.

332. Дехант И., Данц Р., Киммер В., Шмольке Р. Инфракрасная спектроскопия полимеров / Пер. с нем. под ред. Э.Ф.Олейника // М.: Химия. - 1976. - 472 с.
333. М. Ричардсон (ред.) / Промышленные полимерные композиционные материалы // М.: Химия. - 1980. - 472 с.
334. Нильсен Л. Механические свойства полимеров и полимерных композиций // М.: Химия. - 1978. - 312 с.
335. Shah K.R. FTIR analysis of polyhydroxyalkanoates by novel *Bacillus* sp. AS 3-2 from soil of Kadi region, North Gujarat, India // J. Biochem. Tech. – 2012. – 3. – 4. – P. 380-383.
336. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Стоянов О.В., Мухамедзянова Э.Р., Заиков Г.Е. Смеси на основе термопластичного полиуретана и полигидроксibuтирата // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т. 17. - № 2. - С. 173-176.
337. Iordanskii A.L., Kamaev P.P., Karpova S.G., Olkhov A.A., Zernova Yu.N., Zaikov G.E. Segmental mobility in crystalline poly(3-hydroxybutyrate) studied by EPR probe technique // Вестник Казанского технологического университета. 2014. - Т. 17. - № 1. - С. 24-27.
338. Iordanskii A.L., Karpova S.V., Olkhov A.A., Krivandin A.V., Litvinov I.A., Hanggi U.J Comparison studies of water transport in structural nongomogeneous poly(3-hydroxybutyrate) low density polyethylene and their blends // 6-th European Symposium on Polymer Blends. – Mainz. – Germany. – 1999. - P. 55.
339. Diffusion in Polymers. // J. Crank and G. S. Park (eds). - London-New-York: Academic Press. - 1968.
340. Рыбаков Ю.Н., Дедов А.В., Ларионов С.В. Проницаемость полимерных материалов для технических средств хранения нефтепродуктов // Пластич. массы. - 2019. - Т. 9. - №4. - С.440–443.
341. Hummel D.O., Scholl F. K. // Atlas of Polymers and Plastics Analysis. - V. 1 3. – Berlin: Verlag Chemie. - 1981.

342. Купцов АХ, Жижин Г.И. Фурье -КР и Фурье - ИК спектры полимеров // М.: Физматлит. - 2001.
343. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Стоянов О.В., Мухамедзянова Э.Р., Заиков Г.Е. Смеси на основе термопластичного полиуретана и полигидроксибутирата // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т.17. - №2. - С. 173-176.
344. Ольхов А.А., Маркин В.С., Косенко Р.Ю., Гольдштрах М.А., Иорданский А.Л. Влияние способа формования пленок на взаимодействие в смесях полигидроксибутират–полиуретан // Журнал прикладной химии. - 2015. - Т. 88. - №2. - С. 307-312.
345. 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—полигидроксибутират // Материаловедение. - 2015. - № 10. - С. 20-27.
346. 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.
347. 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.
348. 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.

349. 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.
350. Полимеры в биологии и медицине // Под. ред. М. Дженкинса. – М.: Научный мир. - 2011. - 256 с.
351. Chen G.Q., Wu Q. The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials // *Biomaterials*. - 2005. - V. 26. - №33. - P. 6565-6578.
352. Lenz R.W., Marchessault R.H. Bacterial Polyesters: Biosynthesis, Biodegradable Plastics and Biotechnology // *Biomacromolecules*. - 2005. - V. 6. - №1. - P. 1-8.
353. Lukinska Z.B., Bonfield W. Morphology and ultrastructure of the interface between hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composite implant and bone // *Journal of Mater. Science : Materials in Medicine*. - 1997. - №8. - P. 379 - 383.
354. Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Zaikov G.E. Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-Hydroxybutyrate) // *Polymers Research Journal*. - 2008. - V. 2. - №. 2. - P. 127-160.
355. Ol'khov A.A., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Morphology and mechanical parameters of biocomposite based on LDPE-PHB // *Journal of the Balkan Tribological Association*. - 2014. - V. 20. - № 1. - P. 101–110.
356. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е. Смеси на основе термопластичного полиуретана и полигидроксibuтирата // Все материалы. Энциклопедический справочник. - 2014. - № 6. - С. 2-6.
357. Hassan C.M., Peppas N.A. Structure and applications of poly(vynilalcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods // *Biopolymers. PVA Hydrogels. Advances in Polymer Science*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag. - 2000. - V.153. - P. 37-66.
358. Маркин В.С., Панкова Ю.Н., Шершнеv В.А., Иорданский А.Л., Потапов Е.Э. Транспорт воды в полимерных смесях поли(3-гидроксibuтирата) // *Каучук и Резина*. - 2006. - №6. - С. 8-15.

359. Тагер А.А. Физико-химия полимеров. - М.: Химия. - 1978. – 544 с.
360. Luo L, Wei X, Chen GQ. Physical properties and biocompatibility of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) blended with poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) // *J Biomater Sci Polym Ed.* – 2009. -20. – 11. – P. 1537-1553.
361. 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.
362. 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.
363. Тагер А.А. Физико-химия полимеров. 4-е изд., перераб. и доп. Учеб. пособие для хим. фак. ун-тов // под ред. А. А. Аскадского. - М.: Научный мир. - 2007. – 573 с.
364. Iordanskii A.L., Rudakova T.E., and Zaikov G.E. Interaction of Polymers with Bioactive and Corrosive Media. Ser. New Concepts in Polymer Science. // Utrecht –Tokyo Japan: VSP Science Press. - 1994. - 298 p.
365. Iordanskii A.L., Krivandin A.V., Lebedeva T.L. Diffusion and sorption of water in moderately hydrophilic polymers: from segmented polyetherurethanes to poly-3-hydroxybutyrate // *Desalination.* -1996. - 104. - P. 27-30.
366. 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.
367. Olkhov A.A., Goldshtrakh M.A., Markin V.S., Kosenko R.Yu., Zernova Yu.N., Zaikov G.E., Iordanskii A.L. Influence of polyhydroxybutyrate on properties of composition films on the basis hydrophobic and hydrophilic polymers // *Вестник Казанского технологического университета.* - 2015. - Т.18. - №4. - С. 19-23.

368. 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.
369. 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.
370. 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 винулацетатом // *Высокомолекулярные соедин., сер. А*. – 2003. - Т. 45. - № 12. - С. 2010 – 2016.
371. Иванов В.Б., Войнов С.И., Ольхов А.А., Солин М.В., Власов С.В. Фотоокислительная деструкция пленок на основе сополимера винилового спирта с винулацетатом и полигидроксibuтирата // *Пластические массы*. – 2009. - №10. - С. 15-19.
372. Шибряева Л.С., Ольхов А.А., Е.А. Кузнецова, Власов С.В., Иорданский А.Л. Структура и термодеструкция материалов на основе сополимера винилового спирта с винулацетатом и полигидроксibuтирата // *Пластические массы*. – 2009. - №12. - С. 27-31.
373. Иванов В.Б., Войнов С.И., Ольхов А.А., Солин М.В., Гольдштрах М.А., Власов С.В. Фотоокисление материалов на основе сополимера винилового спирта с винулацетатом и полигидроксibuтирата»// *Вестник МИТХТ*. – 2010. - Т. 5. - №3. - С. 92-96.
374. Timmins M.R., Gilmore D.F., Lotti N. et al. A spectrophotometric method for detection of enzymatic degradation of thin polymer films // *J. Environ. Polym. Degr.* – 1997. -5. - P. 1–15.
375. Livshits V.A., Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Ivanov E.A., Makhina T.A., Myshkina V.L., Bonartseva G.A. Microspheres based on poly(3-hydroxy)butyrate for prolonged drug release // *Polymer Science Series B*. – 2009. – 51. - 7–8. – P. 256–263.

376. Sudesh K., Abe H., Doi Y. Synthesis, Structure and Properties of Polyhydroxyalkanoates: Biological Polyesters // Prog. Polym. Sci. - 2000. - V. 25. - № 7. - P 1503-1555.
377. Holmes PA. Developments in Crystalline Polymers. // Ed. by Bassett D.C. - London: Elsevier Appl. Sci. - 1988.
378. Волова, Т.Г. Полиоксиканоаты биоразрушаемые полимеры для медицины / Т.Г. Волова, В.И. Севастьянов, Е.И. Шишацкая; под ред. В.И. Шумакова. - Красноярск: Платина. - 2006. - 287 с.
379. Bonartsev A.P., Boskhomodgiev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Rebrov A.V., Makhina T.K., Myshkina V.L., Yakovlev S.A., Filatova E.A., Ivanov E.A., Bagrov D.V., Zaikov G.E. Hydrolytic degradation of poly(3-hydroxybutyrate), polylactide and their derivatives: kinetics, crystallinity, and surface morphology // Molecular Crystals and Liquid Crystals. – 2012. – 556. – 1. – P. 288–300.
380. Годовский Ю.К. Теплофизические методы исследования полимеров. - М.: Химия. - 1976. – 216 с.
381. Полимерные смеси // Под ред. Пола Д., Ньюмена С. - М.: Мир. - Т. 1-2. - 1981. – 552 с.
382. Ориентационные явления в растворах и расплавах полимеров // Под ред. Малкина А.Я., Папкина С.П. - М.: Химия. - 1980. – 280 с.
383. Iordanskii A.L., Rudakova T.E., Zaikov G.E. Interaction of Polymers with Corrosive and Bioactive Media. - Utrecht; Tokyo: VSP. - 1994.
384. Цербенко М. В, Виноградов Г. В, Аблазова Т.И, Юдин А.В. О механизме явления специфического волокнообразования при течении расплавов смесей полимеров // Коллоид. ж. - 1976. - 38. - №1. - С.200.
385. Цербенко М.В. Ультратонкие синтетические волокна. - М.: Химия. - 1991. - 214 с.
386. Кулезнев В.Н. Смеси полимеров. - М.: Химия. - 1980. – 304 с.

387. Iordanskii A.L., Kamaev P.P., Zaikov G.E. Immobilization influence on the water sorption and diffusion in poly(3-hydroxybutyrate) // J. Appl. Polym. Sci. - 1999. - V. 73. - № 6. - P. 981-985.
388. Hassan CM., Peppas N.A. Biopolymers. PVA Hydro-gels. Advances in Polymer Science. - Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag. - 2000.
389. Розенберг М.Э. Полимеры на основе винилацетата. - Л.: Химия. - 1983. - 176 с.
390. Чалых А.Е. Диффузия в полимерных системах. - М.: Химия. - 1987. - 312 с.
391. Morra M., Cassinelli C. II Water in Biomaterials. Surface Sciences // Ed. by Morra M. - Chichester; New York; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto: Wiley. - 2001. - 416 pp.
392. Vogler E.A. Water in Biomaterials. Surface Sciences // Ed. by Morra M. - Chichester; New York; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto: Wiley. - 2001.
393. 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.
394. Iordanskii A. L., Kamaev P. P., Zaikov G. E. Water sorption and diffusion in poly-(3-hydroxybutyrate) films // Oxidation Communications. - 1998. - V. 21. - № 3. - P. 305-311.
395. Краткий справочник физико-химических величин. - Л. : Химия. - 1983. - 232 с.
396. Physik der Kunststoffe. // Herausgegeben von Holzmuller W., Altenburg K. Berlin: Akademie - Verlag. - 1961. - 642 s.
397. 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.



398. 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.
399. Schiffman J.D., Schauer C.L. A review: electrospinning of biopolymer nanofibers and their applications // Polymer Reviews. - 2008. - V. 48. - № 2. - P. 317.
400. Филатов И.Ю., Груздев Н.А., Филатов Ю.Н. Влияние полимерных добавок на процесс электроформования и структуру нановолокнистых материалов // Тонкие химические технологии. - 2009. - Т. 4. - № 6. - С. 103-106.
401. Щуров П.М., Филатов Ю.Н., Филатов И.Ю. Влияние равномерности волокнистых материалов, получаемых методом электроформования, на их свойства // Тонкие химические технологии. - 2013. - Т. 8. - № 3. - С. 117-123.
402. 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.
403. Reneker D.H, Chun L. Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning // Nanotechnology. - 1996. - V. 7. - P. 216-223.
404. Петров А.В., Лукашевич А.Д., Бакеева И.В., Симонов-Емельянов И.Д., Филатов Ю.Н. Влияние молекулярной массы поли-п-винилпирролидона на получение ультратонких волокон методом электроформования из растворов // Тонкие химические технологии. - 2011. - Т. 6. - № 3. - С. 34-39.
405. Генчурин Т.Х., Бudyка А.К., Гуляев А.И., Рыкунов В.А., Филатов Ю.Н., Шепелев А.Д. Исследование процесса растяжения жидкой полимерной струи в электрическом поле из растворов полиакрилонитрила // Тонкие химические технологии. - 2011. - Т. 6. - № 1. - С. 37-42.
406. Terada M., Marchessault R.H. Structure of poly(3-hydroxyalkanoates), P(ЗНА) // Int. J. Biol. Macromol. - 1999. - V. 25. - P. 207-215.

407. Palangetic L., Reddy N.K., Srinivasan S. et al. Dispersity and spinnability: Why highly polydisperse polymer solutions are desirable for electrospinning // *Polymer*. - 2014. - V. 55. – 19. - P. 4920-4931.
408. Ol'khov A.A., Staroverova O.V., Filatov Yu.N. et al. // *Research progress in chemical physics and biochemical physics: pure and applied science*. - Ed. by Zaikov G.E., Berlin A.A., Majewski K., Pimerzin A.A. - New York: Nova Science Publishers. - 2014. - P. 319.
409. Ольхов А. А., Староверова О. В., Филатов Ю. Н., Кузьмичева Г. М., Иорданский А. Л., Заиков Г. Е. Исследования структуры и свойств ряда нановолокнистых биоматериалов на основе поли(3-гидроксibuтирата) // *Энциклопедия инженера-химика*. - 2013. - №7. - С. 32-38.
410. Reneker D.H., Yarin A.L. Electrospinning jets and polymer nanofibers // *Polymer*. - 2008. - V. 49. - Iss. 10. - P. 2387-2425.
411. Uyar T., Besenbacher F. Electrospinning of Uniform Polystyrene Fibers: The Effect of Solvent Conductivity // *Polymer*. - 2008. - V. 49. – Iss. 24. - P. 5336-5343..
412. Gao D., Yao D., Leist S.K., Fei Y., Zhou J. Mechanisms and modeling of electrohydrodynamic phenomena // *International Journal of Bioprinting*. – 2019 –V. 5. – Iss. 1. - Article ID: 166. – P. 1-19.
413. Ramakrishna S., Fujihara K., Teo W-E., Lim T-C., Ma Z. *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*. - New-York: World Scientific. - 2005. – 415 pp. ISBN: 981-256-415-2.
414. Nezarati R.M., Eifert M.B., Cosgriff-Hernandez E. Effects of humidity and solution viscosity on electrospun fiber morphology // *Tissue Eng Part C Methods*. - 2013. - V. 19. - № 10. - P. 810-819.
415. Raghavan P., Lim D-H., Ahn J-H., Nah C., Sherrington D.C., Ryu H.-S., Ahn H.-J. Electrospun polymer nanofibers: The booming cutting edge technology // *Reactive & Functional Polymers*. - 2012. - V. 72. - P. 915-930.

416. Deitzel J.M., Kleinmeyer J., Harris D., Tan N.C.B. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles // *Polymer*. - 2001. - V. 42. – 1. - P. 261-272.
417. Xie, J., Hsieh, YL. Ultra-high surface fibrous membranes from electrospinning of natural proteins: casein and lipase enzyme // *Journal of Materials Science*. - 2003 – 38. – P. 2125–2133.
418. Nitanan T., Opanasopit P., Akkaramongkolporn P. et al. Effects of processing parameters on morphology of electrospun polystyrene nanofibers // *Korean J. Chem. Eng.* – 2012. – 29. – P. 173–181.
419. Shenoy S.L., Bates W.D., Frisch H.L., Wnek G.E. Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: Good solvent, non-specific polymer-polymer interaction limit // *Polymer*. - 2005. - V. 46. - 10. - P. 3372-3384.
420. Gupta P., Elkins C., Long T.E., Wilkes G.L. Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): Exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent // *Polymer*. - 2005. - V. 46. - 13. - P. 4799-4810.
421. Matsumoto H., Tanioka A. Functionality in Electrospun Nanofibrous Membranes Based on Fiber's Size, Surface Area, and Molecular Orientation // *Membranes*. - 2011. - V. 1. – 3. - P. 249-264.
422. Nichetti D., Manas-Zloczowera I. Viscosity model for polydisperse polymer melts // *J. Rheol.* - 1998. - V. 42. - № 4. - P. 951-969.
423. Andrady A.L. *Science and Technology of Polymer Nanofibers*. - New Jersey - Hoboken: John Wiley & Sons. - 2008. – 424 pp.
424. Woerdeman D.L., Shenoy S., Breger D. Role of Chain Entanglements in the Electrospinning of Wheat Protein-Poly(Vinyl Alcohol) Blends // *The Journal of Adhesion*. - 2007. – 83. – 8. – P. 785-798.
425. Demir M.M., Yilgor I., Yilgor E., Erman B. Electrospinning of polyurethane fibers // *Polymer*. - 2002. - V. 43. – 11. - P. 3303-3309.

426. Arinstein A., Liu Y., Rafailovich M., Zussman E. Shifting of the melting point for semi-crystalline polymer nanofibers // *EPL*. - 2011. - V. 93. - 4. - P. 46001.
427. Arinstein A., Zussman E. Electrospun polymer nanofibers: Mechanical and thermodynamic perspectives // *J. of Polymer Science B: Polymer Physics*. - 2011. - V. 49. – 10. - P. 691-707.
428. Han X., Pan J., Buchanan F., Weir N., Farrar D. Analysis of degradation data of poly(L-lactide-co-L,D-lactide) and poly(L-lactide) obtained at elevated and physiological temperatures using mathematical models // *Acta Biomaterialia*. - 2010. - V. 6. – 10. - P. 3882-3889.
429. Galuzina T.V., Gerasin V.A., Ivanov A.O., Filatova M.P., Shklyaruk B.F., Doronina N.V., Ezhov V.A., Trotsenko Y.A., Kiprianov S.V. Structures and properties of polyhydroxyalkanoates synthesized by methyloligella halotolerans C2 and methylobacterium extorquens G10 from a methanol–pentanol mixture // *Polymer Science, Series A*. - 2015. - V. 57. - № 6. - P. 729-737.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. Иорданский А.Л., Ольхов А.А. Биоразлагаемые ультратонкие волокна для контроля доставки лекарств. Структура и морфология микроволокон поли(3-гидроксibuтирата); диффузионный транспорт воды и лекарственных соединений // *Palmarium Academic Publ.* - 2017. - 62 p. (ISBN 978-620-2-38012-6).
434. 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.
435. Martinho N., Damgé C., Reis C.P. Recent advances in drug delivery systems // *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.* – 2011. – 2. – P. 510-526.
436. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Власов С.В., Симонова Ю.С. Исследование влияния наполнителя – шунгита на высвобождение лекарственного препарата из пленок на основе полигидроксibuтирата // *Пластические массы.* - 2010. - №9. - С. 61-64.
437. Бонарцев А.П., Яковлев С.Г., Филатова Е.В., Соболева Г.М., Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Шайтан К.В., Попов В.О., Кирпичников М.П. Пролонгированное высвобождение противоопухолевого лекарственного вещества, паклитаксела, из микросфер на основе поли-3-оксибутирата // *Биомедицинская химия.* - 2011. - Т. 57. - № 2. - С. 232-240.
438. Saraswathi B., Balaji A., Umashankar M.S. Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates // *Int J Pharm Pharm Sci.* - 2013. - V. 5. - Suppl 3. - P. 423-430.
439. Michalak M., Marek A.A., Zawadiak J., Kawalec M., Kurcok P. Synthesis of PHB-based carrier for drug delivery systems with pH-controlled release // *European Polymer Journal.* - 2013. – V. 49. - Iss. 12. - P. 4149–4156.

440. Jirage A.S., Baravkar V.S., Kate V.K., Payghan S.A., Disouza J.I. Poly- $\beta$ -hydroxybutyrate: intriguing biopolymer in biomedical applications and pharma formulation trends // International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. - 2013. - V. 4. - №6. - P. 1107 – 1118.
441. Brigham C.J., Sinskey A.J. Applications of polyhydroxyalkanoates in the medical Industry // International Journal of Biotechnology for Wellness Industries. - 2012. - V. 1. - P. 53-60.
442. Fernandes J.G., Correia D.M., Botelho G., Padrão J., Dourado F., Ribeiro C., Lanceros-Méndez S., Sencadas V. PHB-PEO electrospun fiber membranes containing chlorhexidine for drug delivery applications // Polymer Testing. - 2014. - V. 34. - P. 64–71.
443. Юданова Т.Н., Филатов Ю.Н., Афанасов И.М. Влияние электропроводности формовочного раствора и относительной влажности воздуха на процесс электроформования полиуретановых волокон // Пластические массы. - 2013. - № 9. - С. 57-60.
444. Бычкова А.В., Иорданский А.Л., Коварский А.Л., Сорокина О.Н., Косенко Р.Ю., Маркин В.С., Филатова А.Г., Гумаргалиева К.З., Роговина С.З., Берлин А.А. Магнитоанизотропные нанокомпозиты для контролируемого высвобождения лекарственных веществ: магнитные и транспортные характеристики // Российские нанотехнологии. - 2015. - Т. 10. - № 3-4. - С. 132-139.
445. Иорданский А.Л., Иванцова Е.Л., Косенко Р.Ю., Зернова Ю.Н., Роговина С.З., Филатова А.Г., Гумаргалиева К.З., Русанова С.Н., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. Диффузионные и структурные характеристики композиций на основе полигидроксibuтирата и хитозана для направленного транспорта лекарственных веществ. Часть 3 // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т. 17. - № 1. - С. 145-148.
446. Староверова О.В., Ольхов А.А., Власов С.В. Биоразлагаемый нетканый волокнистый материал на основе поли-3-гидроксibuтирата, модифицированный наночастицами // Труды XIII Ежегодной международной

- молодежной конференции ИБХФ РАН–ВУЗы «Биохимическая физика». - М.: ИБХФ им. Н.М. Эммануэля РАН. - 2013. - С. 215-216.
447. Староверова О.В., Ольхов А.А., Кузьмичева Г.М., Доморощина Е.Н., Власов С.В., Филатов Ю.Н. Ультратонкие волокна на основе биополимера полигидроксibuтирата (ПГБ), модифицированные наноразмерными модификациями диоксида титана // Тонкие химические технологии. - 2011. - Т. 6. - № 6. - С. 120-127.
448. 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-гидроксibuтирата), модифицированных наночастицами // Химические волокна. - 2015. - №5. - С. 8-24.
449. Di Lorenzo M.L., Gazzano M., Righetti M.C. The role of the rigid amorphous fraction on cold crystallization of poly(3-hydroxybutyrate) // Macromolecules. – 2012. – 45. – 14. - P. 5684-5691.
450. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Мотякин М.В., Ольхов А.А., Староверова О.В., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Роговина С.З., Берлин А.А. Структурно-динамические характеристики матриц на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата), полученных электроформованием // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2015. - Т. 57. - № 2. - С. 128.
451. Зоря В.И., Склянчук Е.Д., Гурьев В.В., Плохов В.Н., Акатов В.С., Чеканов А.В., Горшенев В.Н., Ольхов А.А., Филатов Ю.Н., Лекишвилли М.В. Перспективность совместных научных исследований в разработке инновационных медицинских технологий // Материалы второго российско-германского медицинского форума. Пути интеграции в здравоохранении. Москва. - 2013. - С. 10-11.
452. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Ломакин С.М., Шилкина Н.С., Попов А.А., Гумаргалиева К.З., Берлин А.А. Нетканые смесевые композиции на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) с

- хитозаном, полученные электроформованием // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2016. - Т. 58. - № 1. - С. 61-72.
453. 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-гидроксibuтирата), модифицированных наночастицами // Химические волокна. - 2015. - №5. - С. 8-24.
454. Zhou H., Green T. B., Joo Y. L. The thermal effects on electrospinning of polylactic acid melts // Polymer. - 2006. - V.47. – P. 7497-7505.
455. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Власов С.В., Симонова Ю.С. Исследование влияния наполнителя – шунгита на высвобождение лекарственного препарата из пленок на основе полигидроксibuтирата // Пластические массы. - 2010. - №9. - С. 61-64.
456. Тимофеев В.П., Мишарин А.Ю., Ткачев Я.В. Моделирование спектров ЭПР радикала ТЕМПО в водно-липидных системах в различных частотных диапазонах // Биофизика. – 2011. - Т. 56. - Вып. 3. - С. 420-432. (Timofeev V.P., Tkachev Y.V., Misharin A.Y. Simulation of EPR spectra of the radical TEMPO in water-lipid systems in different microwave ranges // Biophysics. - 2011. - V. 56. - № 3. - С. 407-417.)
457. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Клемина Н.С., Попов А.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Ребров А.В. Изменение структурных параметров и молекулярной динамики смесевой композиции полигидроксibuтирата с хитозаном при внешних воздействиях // Химическая физика. - 2013. - Т. 32. - № 6. - С. 15.
458. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Ломакин С.М., Шилкина Н.С., Попов А.А., Гумаргалиева К.З., Берлин А.А. Нетканые смесевые композиции на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксibuтирата) с хитозаном, полученные электроформованием // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2016. - Т. 58. - № 1. - С. 61-72.



459. Ольхов А.А., Крутикова А.А., Гольдштрах М.А., Орлов Н.А., Ищенко А.А., Староверова О.В., Иорданский А.Л. Новые волокнистые материалы на основе поли-3-гидроксибутирата медико-биологического назначения, полученные методом электроформования // *Материаловедение*. - 2017. - № 7. - С. 23-31.
460. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Кленина Н.С., Попов А.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Ребров А.В. Изменение структурных параметров и молекулярной динамики смесевой композиции полигидроксибутирата с хитозаном при внешних воздействиях // *Химическая физика*. - 2013. - Т. 32. - № 6. - С. 15.
461. Krivandin A.V., Shatalova O.V., Iordanskii A.L. Long period in poly(3-hydroxybutyrate) membranes // *Polymer Science, Series B*. - 1997. - V. 39. - № 11-12. - С. 394-397.
462. Ivantsova E.L., Kosenko R.Yu., Iordanskii A.L., Rogovina S.Z., Prut E.V., Filatova A.G., Gumargalieva K.Z., Berlin A.A., Novikova S.P. Structure and prolonged transport in a biodegradable poly(R-3-hydroxybutyrate)-drug system // *Polymer Science A*. - 2012. - V 54. - № 2. - P. 87-93.
463. Иванцова Е.Л., Иорданский А.Л., Косенко Р.Ю., Роговина С.З., Грачев А.В., Прут Э.В. Новая биоразлагаемая композиция поли(3-гидроксибутират)хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ // *Хим.-фарм. журн.* - 2011. - № 45. - № 1. - С. 39-44.
464. Lai P., Daear W., Lobenberg E.J. Overview of the preparation of organic polymeric nanoparticles for drug delivery based on gelatine, chitosan, poly(d,l-lactide-co-glycolic acid) and polyalkylcyanoacrylate // *Colloids Surf. B*. - 2014. - V. 118. - P. 154-163.
465. Su Y., Li X., Liu Y., Su Q., Qiang M.L.W., Mo X. ncapsulation and Controlled Release of Heparin from Electrospun Poly(L-Lactide-Co-ε-Caprolactone) Nanofibers. // *J. Biomat. Sci. Pol. Ed.* - 2011. - V. 22. - № 1-3. - P. 165-177.

466. Wang C., Tong S.-N., Tse Y.-H., Wang M. Conventional Electrospinning vs. Emulsion Electrospinning: A Comparative Study on the Development of Nanofibrous Drug/Biomolecule Delivery Vehicles // *Adv. Mat. Res.* - 2012. - V. 410. - P. 118-121.
467. Tutek K., Masek A., Kosmalka A., Cichosz S. Application of Fluids in Supercritical Conditions in the Polymer Industry // *Polymers.* - 2021. - 13. - 5. - P. 729.
468. Chen Y., Cao J., Wie H. et al. In situ Generation of Ag Nanoparticles on Poly(Vinyl Alcohol)/Chitosan Nanofibers as Flexible Substrates For Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Detection // *J. Appl. Spectrosc.* - 2022. - 89. - P. 992–1001.
469. Steinbüchel, A. Polyhydroxyalkanoic acids. // *Biomaterials. Novel Materials from Biological Sources*; Byrom, D. - Macmillan: Stockton, New York. - 1991. - P. 124–213.
470. Martínez J., Cortés J.F., Miranda R. Green Chemistry Metrics, A Review. // *Processes.* - 2022. - 10. - 7. - P. 1274.
471. Huynh C.T., Kang S.W., Li Y., Kim B.S. and Lee D.S. Sustained delivery of doxorubicin using biodegradable pH/temperature-sensitive poly(ethylene glycol)-poly( $\beta$ -amino ester urethane) multiblock copolymer hydrogels // *Soft Matter.* - 2011. - V. 7. - Iss. 10. - P. 8984.
472. Sokolov A.V., Kostin N.N., Ovchinnikova L.A., et al. Targeted Drug Delivery in Lipid-like Nanocages and Extracellular Vesicles // *Acta Naturae.* - 2019. - Vol. 11. - N. 2. - P. 28-41.
473. Maleki H., Khoshnevisan K., Sajjadi-Jazi S.M., et al. Nanofiber-based systems intended for diabetes // *J. Nanobiotechnol.* - 2021. - 19. - P. 317.
474. Zhang Y., Zhang D., Luan C., Zhang Y., Yu W., Liu J., Yan C. An Economical Composite Membrane with High Ion Selectivity for Vanadium Flow Batteries // *Membranes.* - 2023. - V. 13. - Iss. 3. - P. 272.

475. Hopfenberg H.B. Controlled Release Polymeric Formulations // Ed. by D.R. Paul, F.W. Harris. - American Chem. Soc., Washington: ACS Symp. Ser. - 1976. - № 33. - P. 26.
476. Azwa Z.N., Yousif B.F., Manalo A.C., Karunasena W. A review on the degradability of polymeric composites based on natural fibres // Mater. Design. - 2013. - V. 47. - P. 424-442.
477. Иорданский А.Л., Роговина С.З., Косенко Р.Ю., Иванцова Е.Л., Прут Э.В. Создание биоразлагаемой композиции полигидроксибутират – хитозан – рифампицин для контролируемого транспорта биологически активных веществ // Доклады РАН. - 2010. - Т. 431. - № 4. - С. 500-502.
478. Mackie J.S., Meares P. The diffusion of electrolytes in a cation-exchange resin membrane I. Theoretical // Proc. R. Soc. A. - 1995. - V. 232. - № 1191. - P. 498.
479. Bychkova A.V., Iordanskii A L., Kovarski A.L., Sorokina O.N., Kosenko R.Yu., Markin V.S., Filatova A.G., Gumargalieva K.Z., Rogovina S.Z, Berlin A.A. Magnetic and Transport Properties of Magneto-Anisotropic Nanocomposites for Controlled Drug Delivery // Nanotechn. Russ. - 2015. - V. 10. - № 3–4. - P. 325-335.
480. Crank J. The Mathematics of Diffusion. - Oxford: Clarendon Press. - 1992. – 347 pp.
481. Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery // Int. J. Pharm. - 2008. - V. 364. – 2. - P. 328-343.
482. Jämstorr B. E. // Acta Universitatis Upsaliensis. - Uppsala. - Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology. - 884. - 79 p.
483. Bonartsev A.P., Livshits V.A., Makhina T.A., Myshkina V.L., Bonartseva G.A., Iordanskii A.L. Controlled release profiles of dipyridamole from biodegradable microspheres on the base of poly(3-hydroxybutyrate // Exp. Polym. Lett. - 2007. - V. 1. - № 12. - P. 797-803.

484. Mc Clements D.J. Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: Potential and limitations of colloidal delivery systems // *Adv. Colloid Int. Sci.* - 2015. - V. 219. - № 1. - P. 27-53.
485. Mc Ginty, S. Mc Kee S, Mc Cormick C. Release mechanism and parameter estimation in drug-eluting stent systems: Analytical solutions of drug release and tissue transport // *Mathematic. Medic. Biol.* - 2015. - V. 32. – Iss. 3. - P. 163.
486. 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.
487. Ольхов А.А., Акатов В.С., Просвирин А.А., Староверова О.В., Филатов Ю.Н., Гольдштрах М.А., Иорданский А.Л. Имплантаты для восстановительной хирургии на основе волокон поли-3-гидроксibuтирата, полученных электроформованием // *Химические волокна.* - 2017. - № 3. - С.90-95.
488. 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.
489. Складчук 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., Складчук О.Г. Способ повышения регенерационного потенциала имплантатов для восстановительной хирургии соединительной ткани // Патент RU № 2561830 С1. - Оpubл. 2015. - Бюл. №25.
490. 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.

491. Жаркова И.И., Староверова О.В., Воинова В.В., Андреева Н.В., Шушкевич А.М., Склянчук 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.
492. 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.
493. 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.
494. 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.
495. 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.
496. Olkhov A., Kucherenko E., Pantyukhov P., Zyкова A., Karpova S., Iordanskii A. Analysis of structure and dynamics of superfine polyhydroxybutyrate fibers for

- targeted drug delivery // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. - 2017. - V. 175. - P. 012007-1 - 012007-4. Doi:10.1088/1757-899X/175/1/012007.
497. Agboola O., Fayomi O.S.I., Ayodeji A., Ayeni A.O., Alagbe E.E., Sanni S.E., Okoro E.E., Moropeng L., Sadiku R., Kupolati K.W., Oni B.A. A Review on Polymer Nanocomposites and Their Effective Applications in Membranes and Adsorbents for Water Treatment and Gas Separation // Membranes (Basel). -2021. – 11. – 2. – P. 139.
498. Филатов Ю.Н. Электроформование волокнистых материалов (ЭФВ-процесс). – М.: Нефть и Газ. - 1997. – 298 с.
499. Староверова О.В., Ольхов А.А., Кузьмичева Г.М., Доморошина Е.Н., Власов С.В., Филатов Ю.Н. Ультратонкие волокна на основе биополимера полигидроксibuтирата (ПГБ), модифицированные наноразмерными модификациями диоксида титана // Вестник МИТХТ. - 2011. - Т. VI. - № 6. - С. 120-127.
500. Olkhov A.A., Staroverova O.V., Kuzmicheva G.M., Domoroshina E.N., Filatov Yu.N., Filatov I.Yu., Vlasov S.V., Iordanskii A.L., Shibryaeva L.S., Tertishnaya Yu.V., Bonartseva G.A., Bonartsev A.P., Zaikov G.E. Nanostructured polymers and nanochemistry: research progress / Ed. by A.K. Naghi, S. Kubica, G.E. Zaikov. Torun: IMPIB, Institute for Engineering of Polymer Materials and Dyes. 2012. P. 25 – 36.
501. Козлов В.А. Разработка технологии получения нетканых материалов на основе смесей фторполимеров методом электроформования. // Автореф. дис. к.т.н. – М.: МИТХТ. - 2011.
502. Марков А.В., Власов С.В. Ориентационные явления при производстве изделий из полимерных материалов. – М.: МИТХТ. – 87 с.
503. Марков А.В. Технология ориентированных многокомпонентных полимерных пленок. // Автореф. дис. д.т.н. – М.: МИТХТ. - 2006.
504. Di Lorenzo M.L., Gazzano M., Righetti M.C. The Role of the Rigid Amorphous Fraction on Cold Crystallization of Poly(3-hydroxybutyrate) // Macromolecules. - 2012. – V. 45. - Iss. 14. – P.5684-5691.

505. Папков С.П. Физико-химические основы переработки растворов полимеров. – М.: Химия. - 1971. – 372 с.
506. Петров А.В. Электроформование нановолокон и волокнистых материалов из растворов полимергомологов поли-N-винилпирролидона и олигомер-полимерных смесей. // Автореф дис. к.х.н. – М.: МИТХТ. - 2013.
507. Вязкоупругая релаксация в полимерах. // Под. ред. Шеен М. – М.: Мир. - 1974. – 270 с.
508. Годовский Ю.К. Теплофизические методы исследования полимеров. – М.: Химия. - 1976. – 216 с.
509. Ольхов А.А., Тертышная Ю.В., Шибряева Л.С. Структура и свойства смесей поли-3-оксибутирата и этиленпропиленового сополимера // Высокомол. соед. Сер. Б. - 2002. - Т.44. - № 11. – С.2043-2047.
510. Шибряева Л.С., Ольхов А.А., Тертышная Ю.В. Особенности деструкции смесей полимеров с поли-3-оксибутиратом. Структурные эффекты // Пласт. массы. - 2010. - № 9. – С.49-57.
511. Gunaratne L.M.W.K., Shanks R.A., Amarasinghe G. Thermal history effects on crystallisation and melting of poly(3-hydroxybutyrate) // *Thermochimica Acta*. - V. 423. - P. 127-135.
512. Ориентационные явления в растворах и расплавах полимеров. // Под. ред. Малкина А.Я., Папкова С.П. – М.: Химия. - 1980. – 280 с.
513. McHugh A.I., Silevi C. The interaction of fluid mechanics and crystal growth in the formation of shish kebabs from solution // *Polymer Eng. a. Sci.* - 1976. - V.16. - Iss. 3. – P.158-162.
514. Ulrich R.D., Price F.P. Nucleation behavior of sheared poly(ethylene oxide) melts // *J. Appl. Polymer Sci.* - 1976. - V.20. - Iss. 4. – P.1095.-
515. 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 полигидроксибутирата // *Вестник Казанского технологического университета*. - 2013. - Т. 16. - №8. - С. 157-161.

516. Ольхов А.А., Крутикова А.А., Орлов Н.А., Староверова О.В., Ищенко А.А., Иорданский А.Л. Модифицированные волокна на основе поли-3-гидроксibuтирата, полученные методом электроформования // Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности. - 2017. - № 1. - С. 336-340.
517. Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX-2016) [Ольхов А.А., Староверова О.В., Гурьев В.В., Аббасов Т.А., Орлов Н.А., Ищенко А.А., Акатов В.С., Иорданский А.Л. Матрицы для тканевой инженерии на основе модифицированных нановолокон поли-(3-гидроксibuтирата), полученных методом электроформования.]: сб. материалов XIX Междунар. науч.-практ. Форума. - 23-27 мая 2016 года. – Иваново: ИВГПУ. - 2016. – Ч. 1. – С. 57-68.
518. Ищенко А.А., Фетисов Г.В., Асланов Л.А. Нанокремний: свойства, получение, применение, методы исследования и контроля. – М.: Физматлит. - 2011.– 648 с.
519. Ищенко А.А., Дорофеев С.Г., Кононов Н.Н., Ольхов А.А. Способ получения нанокристаллического кремния, обладающего яркой устойчивой фотолюминесценцией // Патент RU 2411613 С1. – Оpubл.: 10.02.2011. - Бюл. № 4.
520. Ищенко А.А., Баграташвили В.Н., Кононов Н.Н., Дорофеев С.Г., Ольхов А.А. Способ получения биodeградируемых частиц нанокремния для *in vivo* применения // Патент RU 2491227 С1. – Оpubл.: 27.08.2013. - Бюл. № 24.
521. Ольхов А.А., Румянцев Б.М., Гольдштрах М.А., Стороженко П.А., Ищенко А.А., Заиков Г.Е. Полимерные композиционные материалы на основе полиэтилена и нанокристаллического кремния // Все материалы. Энциклопедический справочник. - 2014. - № 1. - С. 13-27.
522. Ищенко А.А., Ольхов А.А., Гольдштрах М.А. Полимерная нанокomпозиция для защиты от УФ-излучения // Пат. RU 2429189 С1. - Оpubл. 20.09.2011. - Бюл. № 26.



523. Ольхов А.А., Д.Дж. Льяо, Фетисов Г.В., Гольдштрах М.А., Кононов Н.Н., Крутикова А.А., П.А. Стороженко, Ищенко А.А. Нанокompозитные пленки с УФ-защитными свойствами на основе полиэтилена с ультрадисперсным кремнием // Пластические массы. – 2010. - №9. - С. 40-46.
524. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Чвалун С.Н., Щербина М.А., Ломакин С.М., Шилкина Н.Г., Роговина С.З., Маркин В.С., Попов А.А., Берлин А.А. Динамика подвижности зонда, кристаллическая структура и изотопный обмен в смесевых композициях ПГБВ и СПЭУ// Доклады Академии наук. - 2012. - Т. 446. - № 5. - С. 540-543.
525. Рыбалтовский А.О., Баграташвили В.Н., Ищенко А.А., Минаев Н.В., Кононов Н.Н., Дорофеев С.Г., Крутикова А.А., Ольхов А.А. Лазерно-индуцированные эффекты в спектрах комбинационного рассеяния нанокристаллического кремния // Росс. нанотехнологии. - 2012. - Т.7. - № 7-8. – С.76-81.
526. Соломко В.П. Наполненные кристаллизующиеся полимеры. – Киев: Наукова думка. - 1980. – 264 с.
527. Гордиенко В.П., Сальников В.Г. Влияние диоксида кремния различной природы на структуру и свойства линейного полиэтилена при УФ - облучении// Пласт. массы. - 2014. - № 5-6. – С.9-13.
528. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A. e.a. 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. - № 1. – P.108-116.
529. Ольхов А.А., Староверова О.В., Оболенская Л.Н., Доморощина Е.Н., Кузьмичева Г.М., Филатов И.Ю., Иорданский А.Л. Полимерные композиционные волокна на основе биополимера полигидроксibuтирата с функциональной основой наноразмерных модификаций диоксида титана // Пластические массы. - 2015. - № 3-4. - С. 47-52.
530. Оболенская Л.Н., Гайнанова А.А., Кравченко Г.В., Кузьмичева Г.М., Савинкина Е.В., Доморощина Е.Н., Зыбинский А.М., Подбельский А.В.

Наноконпозиты на основе диоксида кремния разной природы с функциональными наночастицами диоксида титана // Российские нанотехнологии. - 2016. - Т. 11. - № 1-2.- С. 44-54.

531. Попов А.А., Рапопорт Н.Я., Заиков Г.Е. Окисление ориентированных и напряженных полимеров. – М.: Химия. - 1987. – 232 с.

532. Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Pankova Yu.N., Rogovina S.Z., Gumargalieva K.Z., Zaikov G.E., Berlin A.A. Current status and biomedical applications of poly(3-hydroxybutyrate) as a bacterial biodegradable polymer // Journal of Information, Intelligence and Knowledge. – 2014. – V. 6. - №4. – P. 479 – 515.

533. Босхомджиев А.П. Изучение биодеструкции и биосовместимости полимерных систем на основе полиоксиалканоатов. // Автореф. дис. к.б.н. – М.: Ин-т биохимии им. А.Н. Баха РАН. - 2010.

534. Серхачева Н.С., Яшина Н.В., Прокопов Н.И., Гайнанова А.А., Кузьмичева Г.М., Доморощина Е.Н., Садовская Н.В., Прокудина Н.А., Гервальд А.Ю. Бактерицидные свойства наноразмерных оксидов цинка (II) и титана (IV) разной природы и наноконпозитов с их участием на основе полистирола // Российские нанотехнологии. - 2016. - Т. 11. - № 1-2. - С. 91-100.

535. Loh X.J., Goh S.H., Li J. Hydrolytic degradation and protein release studies of thermogelling polyurethane copolymers consisting of poly[(R)-3-hydroxybutyrate], poly(ethylene glycol), and poly(propylene glycol) // Biomaterials. - 2007. - V. 28. - №28. - P.4113-4123.

534. Rutledge G.C., Fridrikh S.V. Formation of fibers by electrospinning // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2007. - V. 59. - № 14. - P. 1384-1391.

535. Kamaev P.P., Aliev I.I., Iordanskii A.L., Wasserman A.M.. Molecular dynamics of the spin probes in dry and wet poly(3-hydroxybutyrate) films with different morphology // Polymer. - 2000. - V. 42. - № 2. - P. 515-520.

536. Di Lorenzo M.L., Gazzano M., Righetti M.C. The Role of the Rigid Amorphous Fraction on Cold Crystallization of Poly(3-hydroxybutyrate) // *Macromolecules*. - 2012. - V. 45. - P. 5684-5691.
537. Di Lorenzo M.L., Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. - 2013. - V. 112. - Iss. 3. - P. 1439-1446.
538. Карпова С.Г., Иорданский А.Л., Попов А.А., Шилкина Н.Г., Ломакин С.М., Щербин М.А., Чвалун С.Н., Берлин А.А. // *Химическая физика*. - 2012. - Т. 31. - № 1. - С.79-87.
539. Полимеры в биологии и медицине // Под. ред. М. Дженкинса. – М.: Научный мир. - 2011. - с. 256.
540. Bonartsev A.P., Yakovlev S.G., Filatova E.V., Soboleva G.M., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Shaitan K.V., Popov V.O., Kirpichnikov M.P. Sustained release of the antitumor drug paclitaxel from poly(3-hydroxybutyrate)-based microspheres // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. - 2012. – 6. – 1. - С. 42–47.
541. Rushton N., Dandy D.J., Naylor C.P. The clinical, arthroscopic and histological findings after replacement of the anterior cruciate ligament with carbon-fibre // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1983. – 65. – 3. - P. 308-309.
542. Bolton C.W., W.C. Bruchman W.C. The GORE-TEX expanded polytetrafluoroethylene prosthetic ligament. An in vitro and in vivo evaluation // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1985. – 196. - P. 202-213.
543. Olkhov A.A., Staroverova O.V., Kuzmicheva G.M., Domoroshina E.N., Filatov Yu.N., Filatov I.Yu., Vlasov S.V., Iordanskii A.L., Shibryaeva L.S., Tertishnaya Yu.V., Bonartseva G.A., Bonartsev A.P., Zaikov G.E. Nanofibrous materials on the basis of biopolymer – polyhydroxybutyrate // in book “Nanostructured polymers and nanochemistry: research progress”. - Ed. by A.K. Haghi, S. Kubica, G.E. Zaikov. – IMPIB. - Torun (Poland), Institute for Engineering of Polymer Materials and Dyes. – 2012. - P. 25 – 36.

544. Ольхов А.А., Склянчук Е.Д., Аббасов Т.А., Акатов В.С., Фадеева И.С., Фадеев Р.С., Фесенко Н.И., Староверова О.В., Гумаргалиева К.З., Филатов Ю.Н., Иорданский А.Л., Гурьев В.В. Регенерационный потенциал нановолоконного сухожильного имплантата из полигидроксibuтирата // Технологии живых систем. - 2015. - Т. 12. - № 2. - С. 3-11.
545. Грицюк А. А., Середа А. П. Ахиллово сухожилие. – М.: РАЕН. - 2010. — 314 с.
546. 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-гидроксibuтирата, модифицированных комплексом железа(III) с тетрафенилпорфирином // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2017. – Т. 59. - № 3. - С. 262–272.
547. 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.
548. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Бакиров А.В., Чвалун С.Н., Шилкина Н.Г., Попов А.А. Матрицы поли(3-гидроксibuтирата), модифицированные комплексом железа(III) с тетрафенилпорфирином. анализ структурно-динамических параметров // Химическая физика. - 2018. - Т. 37. - № 2. - С. 64-77.
549. Кононенко А.Б., Банникова Д.А., Савинова Е.П., Ольхов А.А., Лобанов А.В. Бактерицидные свойства волокнистого материала на основе полигидроксibuтирата и железо(III)-порфиринов // РЖ «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». - 2017. - № 4 (24). - С. 83-88.
550. 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.

551. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Лобанов А.В., Попов А.А., Иорданский А.Л. Биоразлагаемые композиции ультратонких волокон поли-3-гидроксibuтирата с комплексами MnCl-тетрафенилпорфирин. динамика, структура и свойства // Российские нанотехнологии. - 2019. - Т. 14. - № 3–4. - С. 46–58.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. 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.
557. 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.

558. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Жулькина А.Л., Попов А.А., Иорданский А.Л. Нетканые материалы на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксибутирата) с комплексом хлорид олова – порфирин, полученных электроформованием // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* - 2021. - Т. 63. - № 4. - С. 249-262.
559. 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.
560. 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.
561. 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.
562. Okan M., Aydin H.M., Barsbay M. Current approaches to waste polymer utilization and minimization: a review // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* - 2019. - V. 94. - № 1. - P. 8.
563. Jana S., Maiti S., Jana S. *Biopolymer-Based Composites: Drug Delivery and Biomedical Application* // Ed. Jana S. et al. - Kidlington: Woodhead Publ. - Elsevier Ltd. - 2017. - 408 p.
564. Siracusa V., Karpova S., Olkhov A. et al. Gas Transport Phenomena and Polymer Dynamics in PHB/PLA Blend Films as Potential Packaging Materials // *Polymers.* - 2020. - V. 12. - 3. - P. 647.
565. 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-

гидроксибутирата) // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2017. – Т. 59. - № 1. - С. 53–62.

566. 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-гидроксибутирата на диффузионную кинетику и транспорт лекарственных веществ // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2017. – Т. 59. - № 3. - С. 273–284.

567. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Ломакин С.М., Шилкина Н.С., Попов А.А., Гумаргалиева К.З., Берлин А.А. Нетканые смесевые композиции на основе ультратонких волокон поли(3-гидроксибутирата) с хитозаном, полученные электроформованием // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2016. - Т. 58. - № 1. - С. 61-72.

568. Olkhov A.A., Staroverova O.V., Bonartsev A.P., Zharkova I.I., Sklyanchuk E.D., Iordanskii A.L., Rogovina S.Z., Berlin A.A., Ishchenko A.A. Structure and properties of ultrathin poly-(3-hydroxybutirate) fibers modified by silicon and titanium dioxide particles // Polymer Science, Series D. - 2015. - V. 8. - No. 2. - P. 100–109.

569. 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.

570. 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-гидроксибутирата) // Высокомолекулярные соединения. Серия А. - 2019. - Т. 61. - № 1. - С. 67-81.

571. S.G., Ol'khov A.A., Lobanov A.B., Popov A.A., and Iordanskii A.L. // Nanotechnologies in Russia. - 2019. - V. 14. - № 3–4. - P. 132. DOI: 10.1134/S1995078019020083.

572. Глазкова М.Е., Агеева Т.А., Николаева О.И., Румянцева Ю.В., Койфман О.И. Взаимодействие цинкового комплекса мезо-тетрафенилпорфирина с органическими пероксидами в растворе // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2011. - Т. 54. - № 3. - С. 104-108.
573. Филимонов Д.А., Самолетов О.В., Базанов М.И., Семейкин А.С., Петров А.В. // Электрохим. энергетика. - 2009. - Т. 9. - № 2. - С. 91.
574. Бычкова А.В., Иорданский А.Л., Коварский А.Л., Сорокина О.Н., Косенко Р.Ю., Маркин В.С., Филатова А.Г., Гумаргалиева К.З., Роговина С.З., Берлин А.А.. Магнитоанизотропные нанокompозиты для контролируемого высвобождения лекарственных веществ: магнитные и транспортные характеристики. // Российские нанотехнологии. – 2015. - Т. – 10. № 3-4. - С. 132-139.
575. Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Зернова Ю.Н., Курносков А.С., Карпова С.Г., Иорданский А.Л. Структура и свойства биополимерных волокнистых материалов полигидроксibuтират -металлокомплексы порфирина // Российский химический журнал. - 2019. - Т. 63. - № 2. - С. 17-25.
576. Gradova, M. A.; Zhdanova, K. A.; Bragina, N. A.; Lobanov, A. V.; Mel'nikov, M. Ya. Aggregation state of amphiphilic cationic tetraphenylporphyrin derivatives in aqueous microheterogeneous systems // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – 64. – 4. - 806–811.
577. Lobanov A.V., Kholujskaya S.N., Komissarov G.G. Photocatalytic synthesis of formaldehyde from CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. // Doklady Physical Chemistry. – 2004. – 399. - 1-3. – P. 266–268.
578. 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.



579. Lobanov, A. V.; Gromova, G. A.; Gorbunova, Yu. G.; Tsivadze, A. Yu. Supramolecular associates of double-decker lanthanide phthalocyanines with macromolecular structures and nanoparticles as the basis of biosensor devices. // *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. – 2014. – 50. – 5. – P. 570–577.
580. Yoo H.-Y., Yan S., Ra J.W., Jeon D., Goh B., Kim T.-Y., Mackeyev Y., Ahn Y.-Y., Kim H.-J., Wilson, L.J., et al. Tin porphyrin immobilization significantly enhances visible-light-photosensitized degradation of Microcystins: Mechanistic implications // *Appl. Catal. B Environ.* – 2016. – 199. – P. 33–44.
581. Arnold D.P., Blok J. The coordination chemistry of tin porphyrin complexes // *Coord. Chem. Rev.* – 2004. – 248. – P. 299–319.
582. Лобанов А.В., Холуйская С.Н., Комиссаров Г.Г. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> как донор электронов в каталитическом восстановлении неорганического углерода // *Химическая физика*. - 2004. - Т. 23. - № 5. - С. 44-47.
583. Лобанов А.В., Холуйская С.Н., Комиссаров Г.Г. Фотокаталитический синтез формальдегида из CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *Доклады РАН*. - 2004. - Т. 399. - № 1. - С. 71-73.
584. Лобанов А.В., Громова Г.А., Горбунова Ю.Г., Цивадзе А.Ю. // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. - 2014. - Т. 50. - № 5. - С. 465-472.
585. Градова М.А., Жданова К.А., Брагина Н.А., Лобанов А.В., Мельников М.Я. Агрегационное состояние амфифильных катионных производных тетрафенилпорфирина в водных микрогетерогенных системах // *Известия Академии наук. Серия химическая*. - 2015. - № 4. - С. 806-811.
586. Saalmueller J. W., Long H.W., Volkmer T., Wiesner U., Maresch G.G., Spiess H.W. // *J. Polym. Science: Part B. Polym. Phys.* – 1996. - V. 34. – 6. P. 1093-1104.
587. Chernova D.A., Vorobiev A.Kh. Molecular mobility of nitroxide spin probes in glassy polymers: models of the complex motion of spin probes // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2011. - V.121. - P.102–110.

588. Van S.P, Birrell G.B, Griffith O.H., Rapid anisotropic motion of spin labels.models for motion averaging of the ESR parameters // J. Magn. Reson., 1974. - V.15. - P.444-459.
589. Isaev N.P., Kulik L.V., Kirilyuk I.A., Reznikov V.A., Grigor'ev I.A., Dzuba S.A., Fast stochastic librations and slow small-angle rotations of molecules in glasses observed on nitroxide spin probes by stimulated electron spin echo spectroscopy // Journal of Non-Crystalline Solids. – 2010. - V.356. - P.1037-104.
590. Карпова С.Г., Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Шилкина Н.Г., Попов А.А., Иорданский А.Л. Смесевые композиции ультратонких волокон поли-3-гидроксибутирата с комплексом цинк–порфирин. структура и свойства // Химическая физика. - 2019. - Т. 38. - № 3. - С. 37-51.
591. Karpova S.G., Ol'khov A.A., Chvalun S.N., Tyubaeva P.M., Popov, A.A., Iordanskii A.L. Comparative Structural Dynamic Analysis of Ultrathin Fibers of Poly-(3-hydroxybutyrate) Modified by Tetraphenyl–Porphyrin Complexes with the Metals Fe, Mn, and Zn // Nanotechnol. Russ. – 2019. – 14. – P. 367–381.
592. Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX-2017) [Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Староверова О.В., Карпова С.Г., Лобанов А.В., Иорданский А.Л. Биополимерные волокнистые материалы с комплексами порфирина для медицины. С. 81-84]: сб. материалов XX Междунар. науч. – практ. форума, 22-26 мая 2017 года. – Иваново: ИВГПУ. - 2017. – 420 с. (ISSN 2413-6514).
593. Karpova S.G., Ol'khov A.A., Tyubaeva P.M., Shilkina N.G., Popov A.A., and Iordanskii A.L. // Russian Journal of Physical Chemistry B. - 2019. - V. 13. - №. 2. - P. 313. DOI: 10.1134/S1990793119020039.
594. Тертышная Ю.В., Шибряева Л.С. Деструкция поли-3-гидроксибутирата и смесей на его основе под действием ультрафиолета и воды // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. - 2013. - Т. 55. - № 3. - С. 363.