

**Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого
Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций**

На правах рукописи

МАЛАФЕЕВ КОНСТАНТИН ВАДИМОВИЧ

**Изучение свойств композитов на основе полилактида для
медицинского применения**

Направление подготовки 03.06.01 Физика и астрономия

Код и наименование

Направленность 03.06.01_12 «Биофизика»

Код и наименование

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах научно-квалификационной работы
(диссертации)

Автор работы: Малафеев К.В.
Научный руководитель:
д.ф.-м.н., доц., Юдин В. Е.

Санкт Петербург – 2021

Введение

Актуальность темы исследования

Создание биорезорбируемых нитей для медицинского применения является актуальной задачей современной науки о биоматериалах [1]. Помимо применения в медицине в качестве шовного хирургического материала, нити могут использоваться для получения различных стентов и сеток. Однако, сегодняшние реалии требуют наличия новых свойств от биоматериалов таких как выход лекарственных средств, регулирование срока резорбции, антибактериальность, улучшенные механические характеристики и т.д [2]. Существуют различные способы придания полимерным нитям новых свойств: разработка новых химических соединений, химическая или физическая модификация уже готовых материалов и создание композиционных материалов, которые содержат несколько веществ различной природы.

Шовные хирургические материалы должны обладать биосовместимостью, отсутствием негативного влияния на живые ткани как самих материалов, так и продуктов их распада, также нити должны иметь хорошие манипуляционные свойства и соответствовать нормативам ГОСТ 31620-2012 [3].

Одним из наиболее предпочтительных методов получения нитей для медицинского применения является расплавный [4]. Данный метод заключается в том, что гранулы термопластичного полимера при повышенных температурах переходят в вязкотекучее состояние, перемешиваются и расплав, выходящий через фильеру с круглым отверстием, охлаждается и наматывается в виде волокна на катушки приемного устройства. Его главными преимуществами являются высокая технологичность, а также отсутствие растворителей, которые могут быть токсичными для живых организмов.

На сегодняшний день наиболее перспективным классом материалов для медицинского применения являются композиционные материалы. Широкие возможности по варьированию свойств делают создание композиционных материалов актуальным направлением современной науки. Однако, в

биомедицинской сфере при создании композитов есть некоторые ограничения в виде необходимости использования биосовместимых наполнителей, отсутствия токсичных растворителей и других факторов, связанных с биосовместимостью используемых материалов. В статьях описаны свойства и способы получения композиционных биodeградируемых нитей для биомедицинских целей [5–7]. Тем не менее, в них мало освещены вопросы влияния наполнителей и места имплантации на скорость резорбции образцов в живом организме, влияния нитей на заживление различных видов живых тканей.

Степень разработанности темы исследования

Получение шовных нитей по расплавному методу широко используется различными научными группами. Очень часто в качестве объектов исследования выступают нити на основе полилактида (ПЛА) с различными биорезорбируемыми наполнителями [7], [8]. Несмотря на это, до сих пор существует недостаток данных о влиянии модификации наполнителей на структуру и свойства полимерных биоматериалов (антибактериальные, скорость биорезорбции). Мало публикаций с исследованиями в области *in vivo* тестов, устанавливающих влияние места имплантации и типа наполнителя на скорость биорезорбции полимерных материалов. В медицинской практике есть потребность в разработке новых биodeградируемых материалов с электропроводящими свойствами, которые могут найти применение при разработке элементов мягкой биоэлектроники или кондуитов для регенерации периферических нервов [9]. Исследования в данных областях могут расширить знания о взаимодействии композиционных биоматериалов с живым организмом, и разработать новые полимерные материалы для медицинского применения.

Объектами исследования являлись прототипы хирургических шовных нитей на основе:

1. Полилактида (ПЛА) двух марок:

- L-ПЛА – 100% L-полилактид марки PL18, (PURAC, Нидерланды)
 - LD-ПЛА – полилактид с соотношением L- и D- мономеров 96/4 соответственно марки 2003D, (Nature Works, США).
2. Сополимера полилактида и полигликолида (ПЛА/ПГА) PLG8212, с соотношением 82/18 соответственно (PURAC, Нидерланды).
 3. Полигликолида (ПГА) PG S (PURAC, Нидерланды).
 4. Композитные нити на основе ПЛА и наполнителей различной химической природы и структуры: наночастицы хитина (ХН), наночастицы хитина модифицированные полиэтиленгликолем (ХН-ПЭГ), высокодисперсное серебро стабилизированное поливинилпирролидоном (Повиаргол), а также углеродные нановолокна (УНВ).

Цели и задачи

Целью данной работы являлась разработка методов получения композиционных нитей на основе ПЛА с добавлением наполнителей различного типа, исследование их надмолекулярной структуры, деформационно-прочностных характеристик, электропроводящих и антибактериальных свойств, а также скорости их биорезорбции и установление возможности применения разработанных нитей в качестве хирургических шовных материалов.

Поставленные задачи исследования:

1. Выбор биосовместимой и биodeградируемой матрицы для получения композиционных нитей.
2. Исследование влияния модификации полиэтиленгликолем хитиновых наночастиц на механические свойства, надмолекулярную структуру и скорость биорезорбции полилактидных нитей.
3. Исследование влияния структуры нити (моно или полифиламентная) на наличие антибактериальных свойств при получении композитов на

- основе ПЛА и Повиаргола. Оценка степени влияния концентрации Повиаргола на скорость биорезорбции ПЛА нитей.
4. Определение влияния типа наполнителя на процесс образования послеоперационного рубца при ушивании мышечной ткани композиционными нитями на основе ПЛА.
 5. Исследование свойств композиционных нитей на основе ПЛА и углеродных нановолокон и оценка возможности применения данных материалов в биоэлектронике.

Научная новизна

- В результате эксперимента *in vivo* было показано, что скорость биорезорбции полимерных нитей из ПЛА, ПГА и их сополимеров не зависит от места имплантации и одинакова как для брюшной полости, так и для подкожной жировой клетчатки спины белой крысы.
- Модификация хитиновых наночастиц полиэтиленгликолем и добавление их в количестве 5 масс.% способствует увеличению механической прочности ПЛА нитей, а также увеличивает скорость их биорезорбции *in vivo*.
- Определена концентрация Повиаргола (1 масс.%), обеспечивающая увеличение механической прочности мононитей на 20%, а также антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* у полифиламентных нитей на основе ПЛА.
- Прототипы хирургических нитей на основе композитов из ПЛА с добавлением 1 масс.% Повиаргола и 5 масс.% ХН-ПЭГ не приводят к осложнениям при ушивании мышечной ткани в районе белой линии живота, а также способствуют формированию более эластичного рубца.
- Показана возможность создания биорезорбируемых электропроводящих нитей на основе ПЛА и УНВ, подходящих для использования в мягкой биоэлектронике или кондуктов для регенерации периферических нервов.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Исследование свойств полимерных матриц с помощью методов термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии позволили подобрать режимы переработки расплавленным методом биополимеров и композитов на их основе и установить влияние дисперсных наполнителей различной химической природы на температуры фазовых переходов биополимерных матриц.
- Путем добавления ХН-ПЭГ в ПЛА матрицу удалось достигнуть увеличения механической прочности композиционных нитей на 25%, их соответствия нормативам ГОСТ 31620-2012 по прочности в простом узле и сокращения времени биорезорбции *in vivo* до 6 месяцев.
- Показана возможность применения препарата Повиаргол в качестве наполнителя для получения композиционных нитей на основе ПЛА с улучшенными прочностными характеристиками и антибактериальной активностью.
- Использование композиционных нитей с добавлением ХН-ПЭГ и Повиаргола в качестве шовного материала для ушивания мышечных тканей не осложняет процесс заживления раны, а также способствует образованию рубца, состоящего из коллагеновых пучков разной толщины, что делает рубец более эластичным.
- Установлено, что электропроводящие нити на основе ПЛА и УНВ, обладают стабильными электропроводящими свойствами при циклических нагрузках и в процессе имплантации *in vivo*, поэтому могут быть использованы для создания биосенсоров или кондуитов для регенерации периферических нервов.

Методология и методы исследования

Основной методологии диссертационной работы является системный подход к получению и исследованию биodeградируемых нитей биомедицинского назначения расплавленным методом, а также анализ литературы, описывающий

современное состояние области медицинского материаловедения. Для оценки физико-механических и эксплуатационных свойств материалов были использованы следующие методики с использованием современного лабораторного оборудования: термогравиметрический анализ (Iris Netzsch TG 209 F1, Германия), дифференциальная сканирующая калориметрия (Netzsch DSC 204 F1Phoenix, Германия), сканирующая электронная микроскопия (Carl Zeiss Supra-55, Германия), рентгеноструктурный анализ (Bruker D2 PHASER, Германия), исследования краевого угла смачивания (Kruss DSA30, Германия), исследование электропроводности нитей, методы исследования механических свойств (Instron 5943, Великобритания) нитей как и в буфере, моделирующем среду живого организма, так и без него. Антибактериальные свойства были исследованы с помощью *in vitro* тестов. Для исследования скорости биорезорбции нитей были проведены опыты *in vivo* на белых крысах.

Положения, выносимые на защиту:

1. В результате эксперимента *in vivo* было показано, что скорость биodeградации полимерных нитей из ПЛА, ПГА и их сополимеров одинакова, как и брюшной полости, так и в подкожной жировой клетчатке спины белой крысы.
2. Модификация хитиновых нанofибрилл полиэтиленгликолем и добавление их в количестве 5 масс.% способствует увеличению механической прочности ПЛА нитей, а также увеличивает скорость их биорезорбции *in vivo*.
3. Концентрация Повиаргола (1 масс.%), обеспечивает увеличение механической прочности мононитей, а также антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* у полифиламентных нитей на основе ПЛА.
4. Прототипы хирургических нитей на основе LD-ПЛА с добавлением 1 масс.% Повиаргола и 5 масс.% ХН-ПЭГ не приводят к осложнениям при

ушивании мышечной ткани в районе белой линии живота, а также способствую формированию более эластичного рубца.

5. Биорезорбируемые электропроводящие нити на основе LD-ПЛА и УНВ обладают стабильными электропроводящими свойствами при циклических нагрузках и в процессе имплантации *in vivo*, и могут быть использованы для создания биосенсоров или кондуитов для регенерации периферических нервов.

Достоверность результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается их согласованностью, использованием комплекса современных взаимодополняющих физико-химических методов исследования, анализа и статистической обработки полученных результатов и сравнение полученных данных с имеющимися на данный момент литературными источниками.

Апробация результатов диссертационного исследования

Основные результаты диссертационной работы были представлены на школке-конференции с международным участием для молодых ученых «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты» (г. Москва, 2015, 2018 г.), международной конференции «The International Symposium on Biopolymers (ISBP)» (г. Мадрид, Испания, 2016 г.), международной конференции «30th Annual Conference of the European Society for Biomaterials» (г. Дрезден, Германия, 2019 г.), международной конференции для молодых ученых «Modern problems of polymer science», (г. Санкт-Петербург 2015, 2017, 2018, 2019 г.), международная конференция со школой молодых ученых «Физика – наукам о жизни» (г. Санкт-Петербург, 2019), международный форум «Наука будущего – наука молодых» (г. Казань, 2016, г. Нижний Новгород, 2017, г. Сочи, 2019), международная конференция «2021 Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering», (г. Санкт-Петербург, 2021)

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, входящих в базу данных Web of Science и SCOPUS, из которых 6 статей в журналах из перечня ВАК, 13 тезисов докладов.

Содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы работы, сформулированы цели и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, а также приведена информация об апробации результатов диссертационного исследования.

В первой главе описано развитие такого раздела науки, как медицинское материаловедение, подробно рассмотрены процессы, проходящие при имплантации биоматериалов в живой организм. Сделан обзор применяемых на сегодняшний день биорезорбируемых полимерных материалов на основе ПЛА, ПГА и их смесей, а также наполнителей для создания биокompозитов. Рассмотрены перспективы применения биокompозитов при создании хирургических нитей с прогнозируемым сроком резорбции, антибактериальными свойствами, а также при создании материалов в сфере мягкой биоэлектроники и кондуитов для регенерации периферических нервов.

Во второй главе приведено описание применяемых в данной работе биополимерных материалов и наполнителей для получения композиционных нитей расплавным методом. При подборе полимерной матрицы для получения прототипов хирургических нитей использовались: поли (L-лактид) (L-ПЛА) марки PL18 100% L-лактид (Puras, Нидерланды) и поли L, D-полилактид (LD-ПЛА) марки 2003D смесь L- и D- лактидов в соотношении 96/4 (Nature Works, США), сополимер лактида и гликолида (ПЛА/ПГА) с соотношением 82/18 PLG8218 (Puras, Нидерланды) и 100% полигликолид (ПГА) PG S (Puras, Нидерланды). В качестве наполнителей использовались нанofибриллы

хитина (ХН), изготовленные компанией Mavi Sud s.r.l. (Италия). Используемые частицы имеют структуру полос с шириной около 30 мкм и толщиной 100 нм. Данные полосы состоят из нанофибрилл хитина с анизотропной структурой (ширина 20 нм, длина 600-800 нм). Так же использовали хитиновые нанофибриллы, модифицированные полиэтиленгликолем (ХН-ПЭГ), изготовленные компанией Mavi Sud s.r.l. (Италия), в виде сферических частиц светло-коричневого цвета диаметром от 1 до 10 мкм. Для придания антибактериальных свойств прототипам хирургических нитей в качестве наполнителя использовали серебросодержащий бактерицидный препарат Повиаргол производства СКТБ «ТЕХНОЛОГ» (Санкт-Петербург). Данный препарат представляет собой высокодисперсное серебро в виде наночастиц диаметром 1-4 нм, стабилизированное поливинилпирролидоном. Размер частиц Повиаргола варьируется от 2 до 16 мкм, в которых содержание наночастиц серебра составляет ~8%. Для получения электропроводящих нитей на основе биополимеров использовали наполнитель в виде углеродных нановолокон VGCF™-H фирмы Showa Denko (Япония). Диаметр этих нановолокон, полученных газовой фазой методом, составляет ~ 150 нм, длина ~ 5 мкм.

Термические свойства материалов исследовали с помощью методов термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Структурный анализ проводили с помощью метода рентгеноструктурного анализа и методом измерения краевого угла смачивания. Надмолекулярная структура образцов нитей и наполнителей исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии. Механические свойства нитей исследовали при растяжении на разрыв как в сухой среде, так и в жидкой (физиологический раствор, рН 7, 37°C). Полученные нити исследовали на соответствие ГОСТ 31620-2012 по прочности в простом узле. Антимикробную активность оценивали при контакте с *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC

33495 в жидкой питательной среде (мясо-пептонный бульон). Эксперимент проводили на базе Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург). Опыты по биорезорбции *in vivo* и ушиванию мышечных тканей проводили на белых крысах на базе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова (Санкт-Петербург). Гистологические исследования проводили на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

Третья глава посвящена подбору биорезорбируемой полимерной матрицы для получения хирургических шовных нитей. В первую очередь были исследованы термические свойства биополимеров и подобраны температурные параметры переработки расплавленным методом с помощью методов ТГА и ДСК (рис. 1).

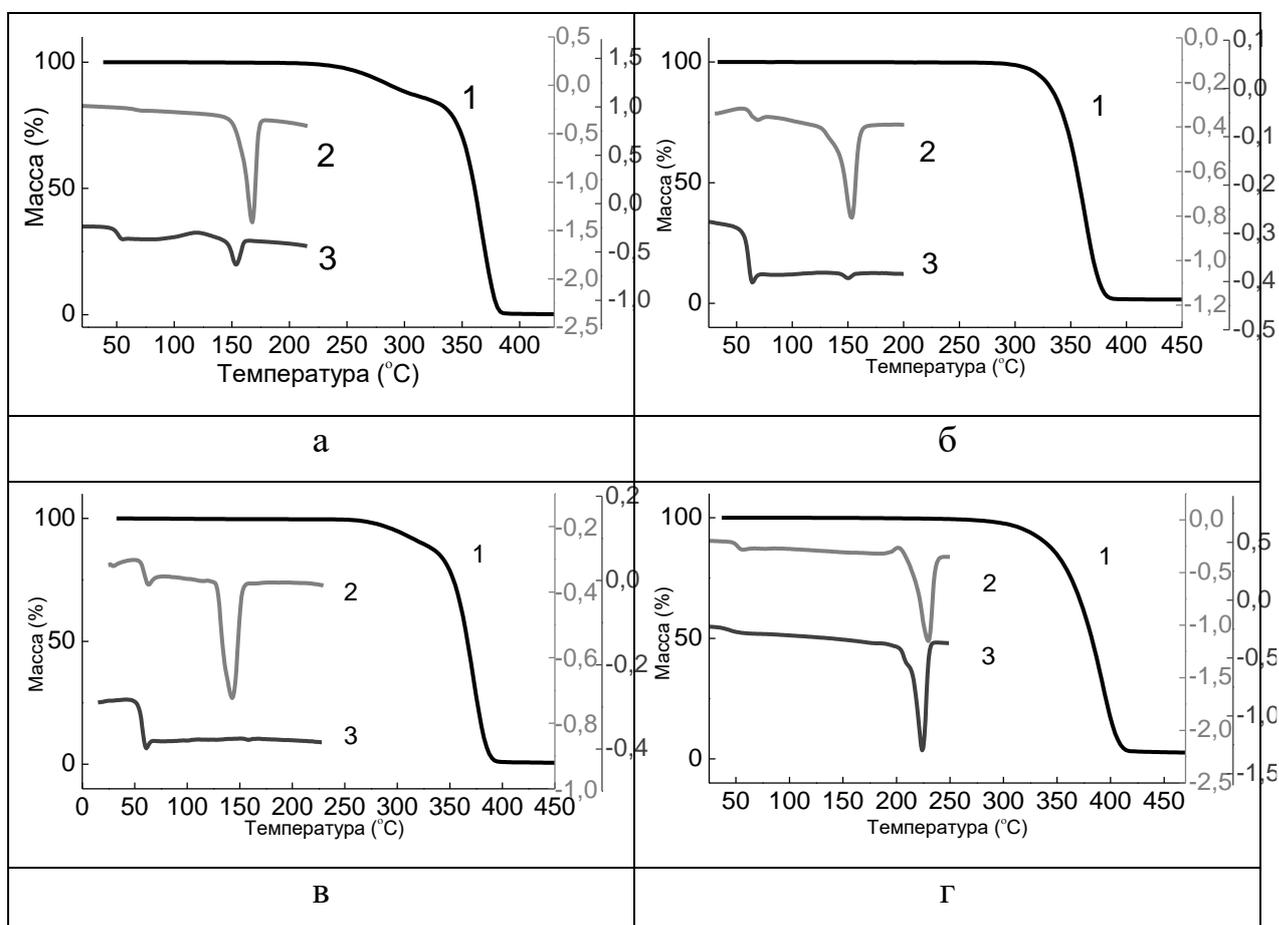


Рис. 1. Результаты исследования термических свойств полимеров, 1 – кривые ТГА, 2 – кривые ДСК первое сканирование, 3 – кривые ДСК второе сканирование: а – L-ПЛА, б – LD-ПЛА, в – сополимер ПЛА/ПГА, г – ПГА.

Температура начала деструкции L-полилактида составляет $\sim 270^{\circ}\text{C}$ (рис. 1а кривая 1). По данным дифференциальной сканирующей калориметрии температура стеклования ПЛА PL18 составляет $\sim 55^{\circ}\text{C}$, температура плавления $\sim 193^{\circ}\text{C}$ (рис. 1а кривые 2 и 3). Как описывалось ранее, LD-ПЛА является смесью L-лактида и D-лактида с соотношением 96/4. Поэтому на термограммах ТГА и ДСК данного полимера можно наблюдать некоторые отличия от L-ПЛА. Температура начала термодеструкции для LD-ПЛА составляет $\sim 316^{\circ}\text{C}$ (рис. 1б кривая 1), что является подходящим для переработки этого полимера расплавным методом на стандартном оборудовании. Температуры стеклования и плавления составляют $\sim 60^{\circ}\text{C}$ и $\sim 150^{\circ}\text{C}$, соответственно (рис. 1б кривая 2 и 3). Сополимер ПЛА/ПГА также обладает относительно высокой термостойкостью, и его температура начала деструкции составляет $\sim 300^{\circ}\text{C}$ (рис. 1в кривая 1), в то время как температура плавления составляет $\sim 143^{\circ}\text{C}$ и это ниже, чем у описанных выше полилактидов. Температура стеклования ПЛА/ПГА как и у полилактидов находится в диапазоне $55\text{-}60^{\circ}\text{C}$ (рис. 1в кривая 3). ПГА является наиболее термостойким полимером среди исследуемых биополимеров. Температура начала его термодеструкции составляет $\sim 320^{\circ}\text{C}$ (рис. 1г кривая 1). Более того он обладает более высокой температурой плавления $T_{\text{пл}}=225^{\circ}\text{C}$, что почти на 30° выше, чем у PL18 и на 70° , чем у 2003D. Температура стеклования, определяющая выбор температуры ориентационной вытяжки, для ПГА составляет $\sim 55^{\circ}\text{C}$ (рис. 1г кривая 3).

На основе полученных данных были подобраны режимы переработки данных полимеров по расплавной технологии. Для полилактидов (L-ПЛА и LD-ПЛА) температура смешения составила $220\pm 5^{\circ}\text{C}$, для сополимера ПЛА/ПГА температура смешения составила $200\pm 5^{\circ}\text{C}$, а для ПГА эта

температура составляла 240 ± 5 °С. Время смешения и скорость перемешивания для всех типов материалов составляли 10 минут и 50 об/мин, соответственно. Одним из методов повышения механических характеристик волокнообразующих полимерных материалов является высокотемпературная ориентационная вытяжка, в результате которой происходит трансформация надмолекулярной структуры полимера из свернутого состояния в ориентированное (фибрилярное). В данной работе ориентационная вытяжка проводилась в 4 и 6 раз в диапазоне температур от 70°С до 75°С для ПЛА и сополимера ПЛА/ПГА и в диапазоне температур от 55°С до 65°С для ПГА.

В таблице 1 представлены результаты механических испытаний при растяжении, полученных расплавленным методом моноволокон.

Таблица 1. Механические характеристики нитей со степенью ориентационной вытяжки в 4 раза из биodeградируемых полимеров.

Параметр	L-ПЛА	LD-ПЛА	ПЛА/ПГА	ПГА
Прочность, МПа	250±40	225±20	290±30	410±40
Модуль упругости, ГПа	5,9±0,7	5,1±0,2	5,4±0,3	9,2±1,1
Удлинение до разрыва, %	20±10	52±6	22±2	9±2

Из таблицы 1 видно, что наиболее прочными являются нити из ПГА ($\sigma_p=410$ МПа), при этом они обладают повышенной жесткостью и хрупкостью: $E_0=9,2$ ГПа и $\varepsilon_p=9\%$, что ограничивает применение данного биополимера без модификации в качестве шовных хирургических нитей [10]. Прочность и модуль упругости нитей на основе обоих типов ПЛА и сополимера ПЛА/ПГА с учетом погрешности измерений находятся примерно на одном уровне $\sigma_p \sim 250$ МПа и $E_0 \sim 5,5$ ГПа, соответственно. Удлинение до разрыва нитей на основе LD-ПЛА находится на уровне 50%, тогда как у остальных образцов

около 20%, что позволило вытянуть нить LD-ПЛА в 6 раз. Образцы нитей из других исследуемых биополимеров вытянуть в большее количество раз не удалось. Результаты механических испытаний нити LD-ПЛА со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз представлены в таблице 2.

Таблица 2. Механические характеристики нити из LD-ПЛА со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз.

Параметр	LD-ПЛА
Прочность, МПа	340±25
Модуль упругости, ГПа	6,5±0,5
Удлинение до разрыва, %	13±3

Увеличение степени ориентационной вытяжки до 6 раз позволило увеличить механическую прочность нити до 340 МПа, модуль упругости до 6,5 ГПа, при этом, удлинение до разрыва снизилось до 13%. Полученные значения механических свойств подходят для применения нитей в качестве хирургических шовных материалов.

Далее полученные нити исследовались на соответствие ГОСТ 31620-2012 «Материалы хирургические шовные. Общие технические требования. Методы испытаний» по прочности в простом узле. Результаты представлены в таблице 3. Из всех исследуемых образцов нормативу ГОСТ 31620-2012 соответствуют нити из сополимера ПЛА/ПГА, ПГА с ориентационной вытяжкой в 4 раза, а также нить из LD-ПЛА со степенью вытяжки в 6 раз.

Таблица 3. Соответствие разрывной нагрузки в простом узле исследуемых нитей ГОСТ 31620-2012. Жирным шрифтом выделены нити, соответствующие нормативу.

Образец	Диаметр, мкм	Метрический размер	Разрывная нагрузка, Н	Разрывная нагрузка по ГОСТ 31620-2012
LD-ПЛА, $\lambda=4$	240	2	10,3±1	9,5

LD-ПЛА, $\lambda=6$	147	1	4,2±0,4	2,5
L-ПЛА, $\lambda=4$	178	1,5	5,7±0,7	6,8
ПЛА/ПГА, $\lambda=4$	181	1,5	7,1±0,4	6,8
ПГА, $\lambda=4$	180	1,5	10,3±2	6,8

Эксперимент по исследованию биорезорбции *in vivo* проводился на белых крысах. Образцы неориентированных нитей и нитей с ориентационной вытяжкой в 4 и 6 раз имплантировали в брюшную полость и подкожно в жировую клетчатку спины и контролировали их механические и термические свойства, а также надмолекулярную структуру. В результате эксперимента было показано, что образцы неориентированных нитей фрагментировались в обоих местах имплантации, начиная уже с первого месяца исследования, поэтому их механические свойства невозможно было оценить. Исследования с помощью ДСК и СЭМ показали, что образцы из ПЛА обоих типов сохраняют стабильную надмолекулярную структуру на протяжении всего эксперимента, а на 12-ом месяце начинают наблюдаться процессы биорезорбции, проходящие по типу гомогенной эрозии. Резорбция неориентированных нитей из сополимера ПЛА/ПГА наблюдается после 6-ти месяцев исследования, а на основе ПГА - через 2 недели. У ориентированных нитей было возможно контролировать изменения их механических характеристик в зависимости от срока имплантации. Хирургический шовный материал считается «неработающим» если его прочность снизилась более чем на 50% от изначальной. Нити из ПЛА обоих типов со степенью ориентационной вытяжки в 4 раза сохраняли свою прочность выше 50% от начальной вплоть до 9-ти месяцев эксперимента, тогда как нить LD-ПЛА со степенью вытяжки в 6 раз до 6-ти месяцев. Нить, сформованная из сополимера ПЛА/ПГА со степенью вытяжки в 4 раза, потеряла 50% своей прочности к 6-ти месяцам испытаний, а к 9-ти месяцам деградировала полностью. Нить из ПГА, имеющая самую высокую скорость биорезорбции, теряла 90% своей прочности через 2 недели, а через 3 недели вовсе не обнаруживалась в месте имплантации. Также было отмечено, что значения прочности нитей на разных

этапах имплантации не отличались друг от друга в зависимости от места имплантации. Всё это позволяет сделать вывод о том, что процесс биорезорбции нитей ПЛА и ПГА, а также их сополимера в брюшной полости и в подкожной жировой клетчатке спины протекает одинаковым образом.

Таким образом, из всех исследуемых материалов основой для создания прототипов хирургических нитей на основе полимерных биокомпозитов был выбран LD-ПЛА, так как данный полимер обладает комплексом физико-механических свойств, подходящим для отработки методики получения биокомпозитов, исследования скорости их биорезорбции в зависимости от типа наполнителя. Всё это необходимо для разработки научно-обоснованных подходов при создании хирургических шовных материалов с прогнозируемыми свойствами.

В четвертой главе на основе выбранной полимерной матрицы LD-ПЛА были получены и исследованы композиционные нити с добавлением наночастиц хитина разного типа: исходных и модифицированных полиэтиленгликолем. Целью данной главы было оценить влияние данных наполнителей на механические свойства нитей и скорость их биорезорбции *in vivo*.

В первую очередь с помощью методов измерения краевого угла, а также рентгеноструктурного анализа было показано, что модификация ПЭГ повышает гидрофобность хитиновых наночастиц, не изменяя их структуру. Были получены по расплавному методу композиционные нити на основе LD-ПЛА с добавлением хитиновых наночастиц обоих типов с концентрацией от 1 до 10 масс.%, вытянутые в 4 и 6 раз. Зависимости прочности нитей от концентрации наполнителей и степени ориентационной вытяжки представлены на рис. 2

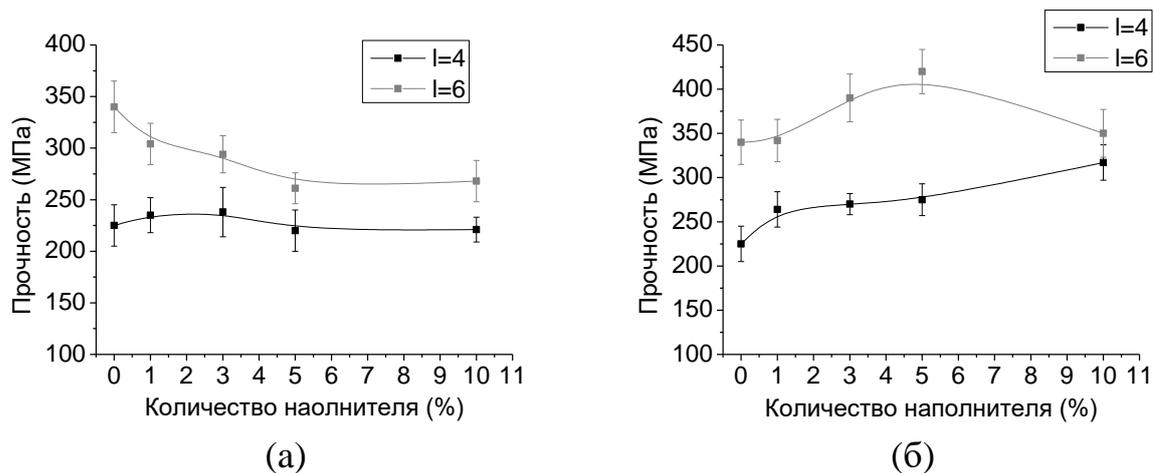


Рис. 2– Зависимость прочности композитных нитей от типа хитиновых частиц и степени ориентационной вытяжки: LD-ПЛА/ХН (а), LD-ПЛА/ХН-ПЭГ (б)

Показано (рис. 2), что при степени ориентационной вытяжки в 4 раза добавление ХН не влечет за собой изменения механической прочности композиционных нитей, тогда как при добавлении ХН-ПЭГ прочность увеличивается почти прямо пропорционально концентрации наполнителя. При увеличении степени ориентационной вытяжки до 6 раз, прочность нитей с добавлением ХН снижается при увеличении концентрации наполнителя, а при добавлении ХН-ПЭГ зависимость имеет куполообразную форму с верхней точкой при ~5 масс.% наполнителя и достигает $\sigma_p=420$ МПа в наивысшей точке. При механических испытаниях нитей со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз в буферной среде при температуре 37°C было показано, что добавки ХН и ХН-ПЭГ до 5 масс.% стабилизируют механические свойства нитей в жидкой среде по сравнению с ненаполненным LD-ПЛА.

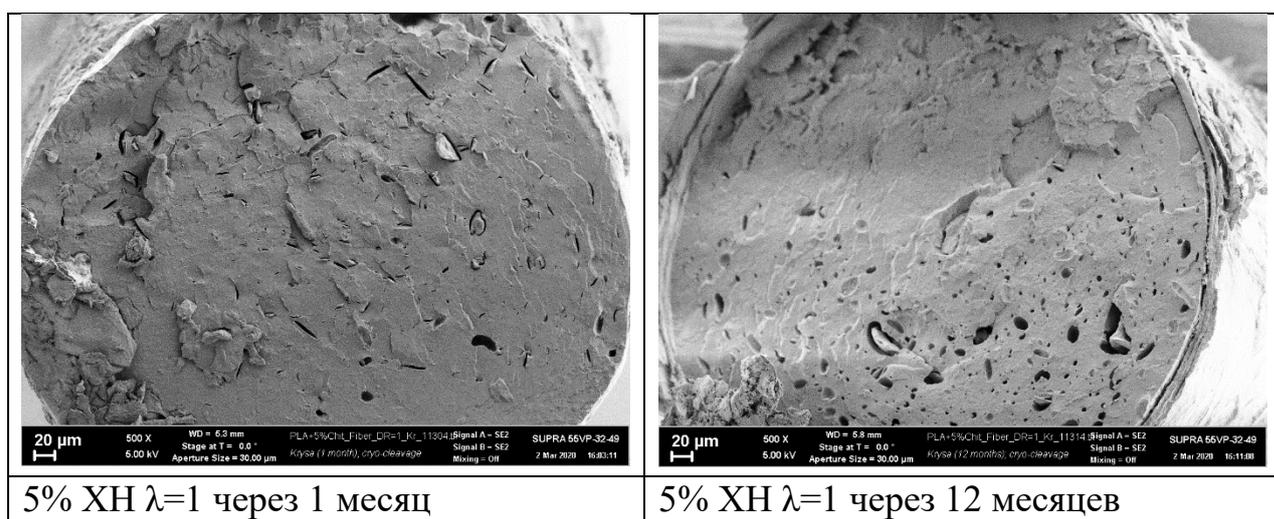
Так как исследуемые нити являются прототипами хирургических шовных материалов, далее были проведены исследования на соответствие их прочности в узле нормативам ГОСТ 31620-2012. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Сравнение прочности композиционных нитей в простом узле с нормативом ГОСТ 31620-2012. Жирным шрифтом выделены нити, соответствующие нормативу.

Образец	Разрывная нагрузка, Н	Разрывная нагрузка по ГОСТ 31620-2012, Н
LD-ПЛА, $\lambda=6$	9,1±0,4	6,8
LD-ПЛА+1% ХН, $\lambda=6$	2,6±0,5	6,8
LD-ПЛА+5% ХН, $\lambda=6$	4,1±1	6,8
LD-ПЛА+10% ХН, $\lambda=6$	2,2±1,5	6,8
LD-ПЛА+1% ХН-ПЭГ, $\lambda=6$	3,2±1	6,8
LD-ПЛА+5% ХН-ПЭГ, $\lambda=6$	9,6±0,5	6,8
LD-ПЛА+10% ХН-ПЭГ, $\lambda=6$	2,4±0,9	6,8

Из таблицы 4 видно, что из всех полученных композиционных нитей на основе LD-ПЛА с добавлением хитиновых наполнителей нормативам ГОСТ 31620-2012 соответствует нить с содержанием 5 масс.% ХН-ПЭГ, поэтому именно эта нить будет исследована в качестве хирургического шовного материала в главе 6.

При исследовании биodeградации неориентированных композитных нитей *in vivo* было отмечено, что на скорость биорезорбции сильнее всего влияет добавление ХН-ПЭГ. Это подтверждается микрофотографиями СЭМ представленными на рис. 3



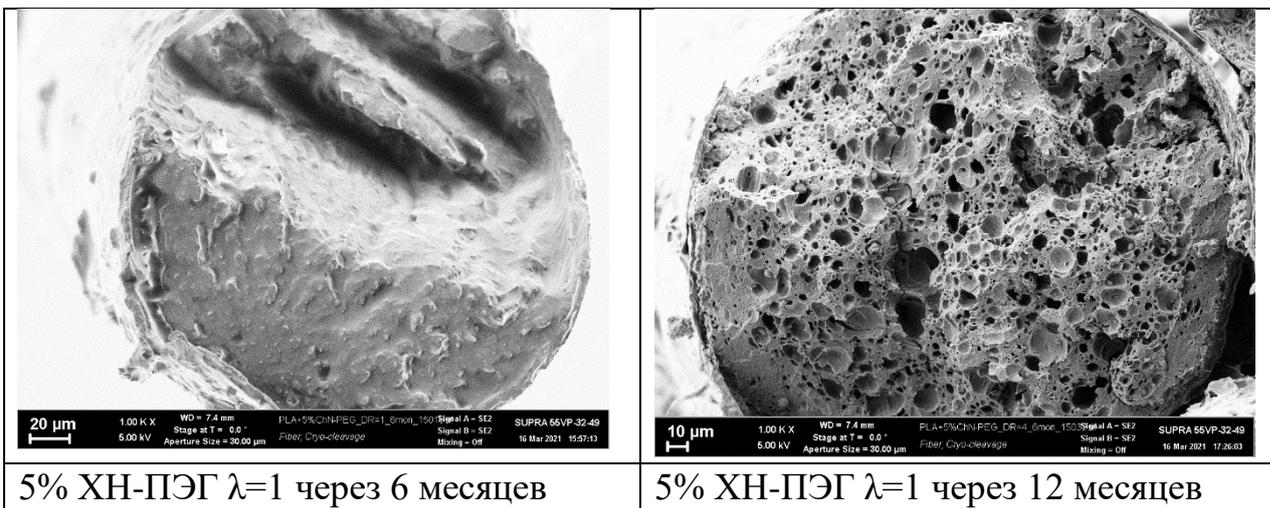


Рис. 3 СЭМ фотографии крио-сколов неориентированных нитей на основе ПЛА+5%ХН и ПЛА+5% ХН-ПЭГ

Видно (рис. 3), что после 12-ти месяцев имплантации в образце нити с добавлением ХН образовались поры вокруг агрегатов наполнителя, тогда как поверхность крио-скола образца нити с добавлением ХН-ПЭГ полностью усеяна порами размером от 1 до 10 мкм, что совпадает с размером наполнителя. При анализе ДСК было отмечено изменение формы кривых к 6 месяцам эксперимента у нити LD-ПЛА+5%ХН-ПЭГ, что также подтверждает увеличение скорости биорезорбции.

При исследовании скорости биорезорбции ориентированных нитей в первую очередь исследовалась их механическая прочность в зависимости от времени имплантации. Результаты представлены на рис. 4.

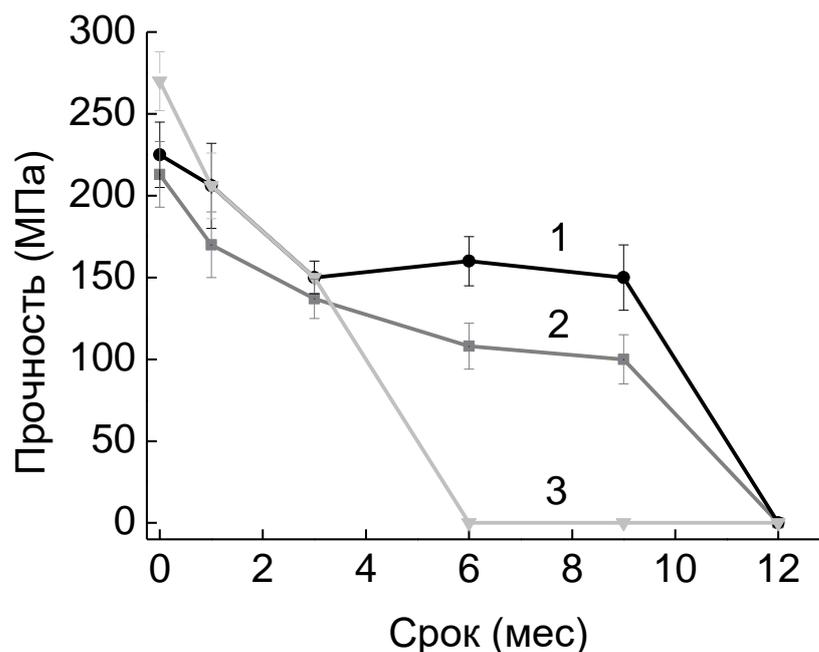


Рис. 4 Зависимость прочности композитных нитей со степенью ориентационной вытяжки в 4 раза в зависимости от типа наполнителя и срока имплантации: 1 – LD-ПЛА; 2 – LD-ПЛА+5 масс.% ХН; 3 – LD-ПЛА+5 масс.% ХН-ПЭГ.

Из рис. 4 видно, что присутствие хитовых наполнителей ускоряет скорость биодеградации нитей. Нить с добавлением 5% ХН теряет половину от первоначальной прочности на сроке имплантации равном 6-ти месяцам, тогда как нити из ненаполненного LD-ПЛА сохраняют прочность выше 50% от первоначальной более 9-ти месяцев. Наиболее высокой скоростью деградации в данном ряду образцов обладают нити с добавлением 5 масс.% ХН-ПЭГ. Прочность нитей снижается за 1-ый месяц имплантации уже на 25%. Снижение прочности на 50% происходит примерно на 4-ый месяц имплантации образца в живом организме. А к 6-ти месяцам имплантации образец уже невозможно испытать на растяжение из-за его высокой хрупкости. Такое повышение скорости биорезорбции скорее всего связано с наличием ПЭГ в наполнителе, который является водорастворимым. Растворение ПЭГ влечет за собой появление пор внутри нити и как следствие увеличение площади контакта материала со средой организма.

В пятой главе рассматривалось получение и исследование прототипов композиционных хирургических нитей с антибактериальными свойствами. Для этого в ПЛА матрицу вводили наполнитель Повиаргол, который представляет собой высокодисперсное серебро, стабилизированное поливинилпирролидоном.

В первую очередь были сформованы ПЛА нити с содержанием Повиаргола от 1 до 20 масс.%, которые были подвержены ориентационной вытяжке в 4 и 6 раз. На рис. 5 представлена зависимость прочности нитей от концентрации наполнителя и степени ориентационной вытяжки.

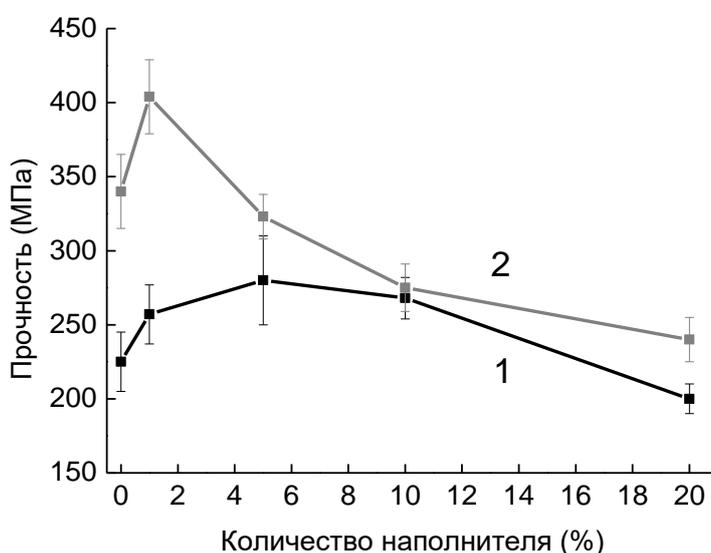


Рис. 5. График зависимости прочности мононитей LD-ПЛА+Повиаргол от количества наполнителя: 1 – ориентационная вытяжка в 4 раза; 2 – ориентационная вытяжка в 6 раз.

Из данных рис. 5 можно отметить, что при степени ориентационной вытяжки в 4 раза и концентрации наполнителя до 10 масс. % заметно небольшое увеличение механической прочности нити на 20% по сравнению с ненаполненным ПЛА ($\sigma_p=225$ МПа). Это может свидетельствовать о том, что при данной степени ориентационной вытяжки частицы Повиаргола не препятствуют, а скорее даже способствуют протеканию ориентационных процессов. При концентрации Повиаргола 20 масс.% механическая прочность композиционных нитей снижается до 200 МПа. Это свидетельствует об

избыточном содержании наполнителя в объеме полимерной матрицы и формировании дефектной структуры ПЛА. Для прочности нитей со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз характерна другая картина. Наблюдается повышение прочности до $\sigma_p=405$ МПа при концентрации Повиаргола 1 масс.%, с увеличением концентрации наполнителя прочность нитей снижается до уровня ненаполненных LD-ПЛА нитей ($\sigma_p=340$ МПа) при концентрации 5 масс.% и до $\sigma_p=250$ МПа при концентрации наполнителя 20 масс.%. Данная ситуация свидетельствует о том, что при данной степени ориентационной вытяжки количество Повиаргола более 1 масс.% препятствует процессу ориентационной вытяжки, что ухудшает прочностные свойства композитных нитей.

При механических испытаниях в буферной среде, нагретой до 37°C, было выяснено, что добавление 1 масс.% Повиаргола приводит к падению прочности примерно на 20 % от исходной, тогда как при больших концентрациях падение составляет не более 15%.

Испытания на прочность в простом узле на соответствие ГОСТ 31620-2012 показали, что из ряда композиционных нитей с добавлением Повиаргола нормативам соответствует нить с добавлением 1 масс.% наполнителя (таблица 5). Поэтому данная нить была выбрана в качестве шовного материала для испытаний *in vivo* в главе 6.

Таблица 5. Сравнение значений прочности в простом узле нитей на основе ПЛА с добавлением Повиаргола с нормативами ГОСТ 31620-2012. Жирным шрифтом выделены нити, соответствующие нормативу.

Образец	Разрывная нагрузка, Н	Разрывная нагрузка по ГОСТ 31620-2012, Н
LD-ПЛА NW, $\lambda=6$	9,1±0,4	6,8
LD-ПЛА+1% Повиаргол, $\lambda=6$	10,5±1	6,8
LD-ПЛА+5% Повиаргол, $\lambda=6$	5,2±0,7	6,8

LD-ПЛА+10% Повиаргол, $\lambda=6$	4,7±0,6	6,8
--------------------------------------	---------	-----

Помимо мононитей в хирургической практике применяются полифиламентные нити, состоящие из множества элементарных нитей. Поэтому в работе были также получены и композиционные полифиламентные нити с содержанием 1 масс.% Повиаргола. В табл. 6 представлено сравнение основных механических характеристик LD-ПЛА нитей и композиционных LD-ПЛА нитей с 1 масс.% Повиаргол в зависимости от их вида.

Таблица 6. Сравнение модуля упругости и деформации до разрыва исследуемых образцов нитей ПЛА без и с наполнителем Повиаргол

	LD-ПЛА	LD-ПЛА+ 1%Повиаргол
	Мононить	
Прочность, МПа	55±10	50±5
Модуль упругости, МПа	2,6±0,1	2,7±0,2
Деформация до разрыва, %	180±20	190±15
	Элементарная нить	
Прочность, МПа	102±16	100±10
Модуль упругости, МПа	3,3±0,3	3,6±0,3
Деформация до разрыва, %	190±25	120±20
	Полифиламентная нить	
Прочность, МПа	91±11	71±13
Модуль упругости, ГПа	3,8±0,3	2,7±0,3
Деформация до разрыва, %	138±30	150±30

В ненаполненном состоянии и в композите прочность элементарной нити, выделенной из пучка полифиламентной нити, практически в 2 раза выше прочности мононити и составляет около 100 МПа. Это можно объяснить технологическими различиями получения образцов, а также «масштабным фактором», поскольку диаметр элементарной нити из полифиламента почти в

7 раз меньше диаметра мононити (рис.6) Прочность полифиламентной нити по сравнению с элементарной, снижается на 10% в ненаполненном состоянии и на 30% при содержании 1 масс.% Повиаргола. Такое падение прочности происходит из-за трения элементарных нитей между собой и неравномерного нагружения нитей в пучке полифиламентной нити при растяжении. Модуль упругости практически не меняется у композитных нитей по сравнению с ненаполненными, кроме полифиламентной нити. Также стоит отметить, что деформация до разрыва композитных нитей в среднем остается на уровне ненаполненного LD-ПЛА, для всех типов нитей.

На следующем этапе были исследованы зависимости антибактериальных свойств нитей от концентрации наполнителя и вида нити. Образцы нитей погружались в жидкую бактериальную среду при разведениях $1 \cdot 10^6$ и $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Результаты представлены в табл. 7.

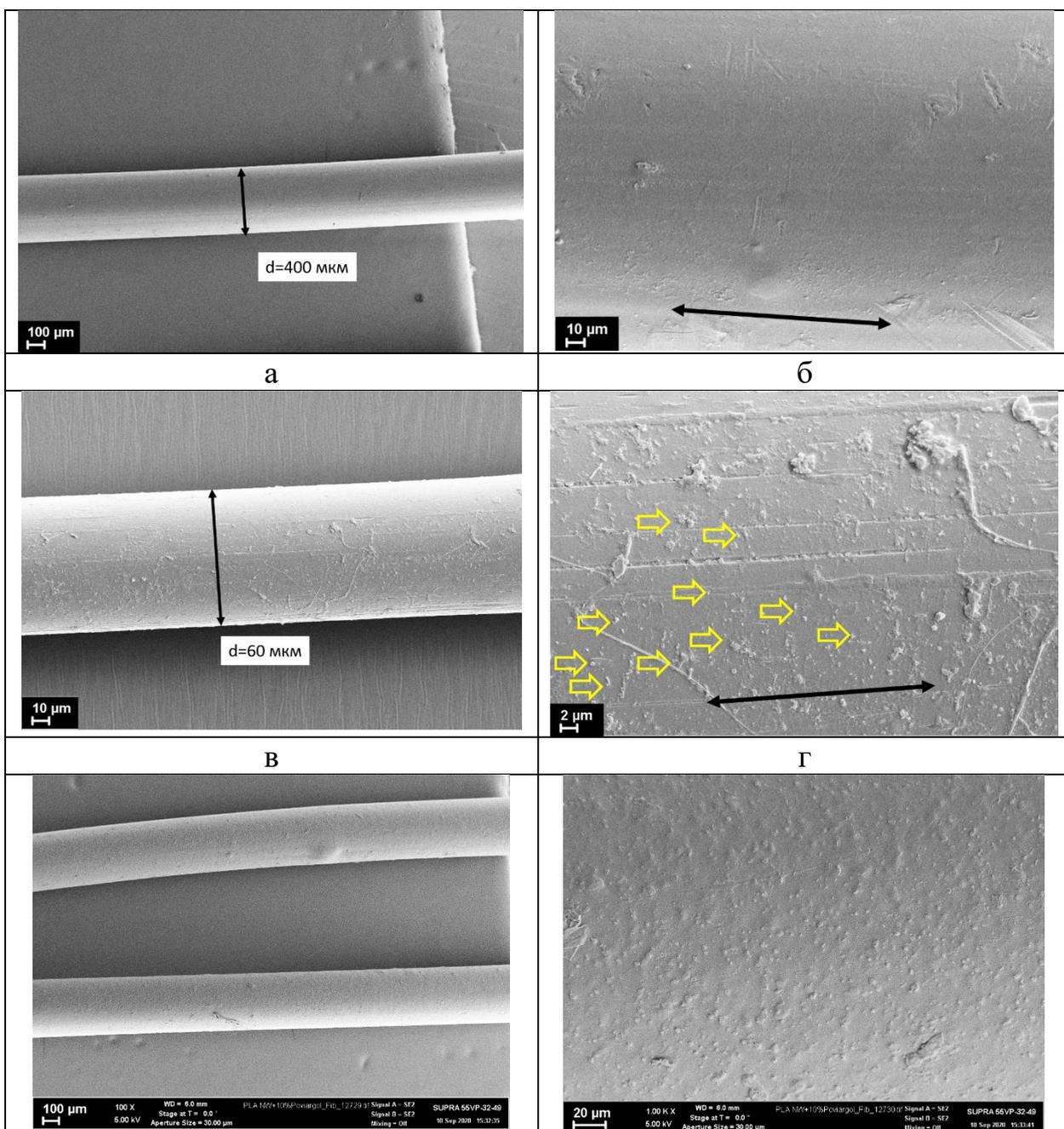
Таблица 7. Антибактериальная активность образцов композиционных нитей в отношении типовых штаммов микроорганизмов в различных концентрациях.

Образец	Вид бактерий			
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Разведение, КОЕ/мл	$1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^7$
LD-ПЛА+1% Повиаргол мононить	-	-	-	-
LD-ПЛА+10% Повиаргол мононить	-	-	-	-
LD-ПЛА+20% Повиаргол мононить	-	-	-	-
LD-ПЛА+1% Повиаргол полифиламентная нить	+	+	-	-

Примечание: "+" - наличие антибактериальной активности, "-" - отсутствие.

Как видно из табл. 7, антибактериальную активность проявили только образцы полифиламентной нити с содержанием 1 масс.% Повиаргола. Но данная активность была продемонстрирована только против *Staphylococcus aureus*. В то же время ни один из образцов мононитей не обладает антибактериальной активностью, данный фактор может быть связан с

отсутствием частиц наполнителя на поверхности нити, придающих ему антибактериальные свойства. Для этого были исследованы поверхности нитей с помощью СЭМ (рис. 6). Из данного рисунка видно, что при концентрации 1 масс.% Повиаргола поверхности мононити имеет гладкую форму, тогда как поверхность элементарной нити полифиламента усеяна частицами Повиаргола и, соответственно, серебра. При повышении концентрации до 10 масс.% на поверхности мононити были обнаружены частицы Повиаргола, но покрытые полимерной оболочкой, что ограничивает проявление антибактериальной активности у данных образцов.



д	е
---	---

Рис. 6. СЭМ поверхности нитей с различным содержанием Повиаргола: а - LD-ПЛА+1%Повиаргол монопнить; б - LD-ПЛА+1% Повиаргол монопнить; в - LD-ПЛА+1%Повиаргол полифиламент; г - LD-ПЛА+1%Повиаргол полифиламент; д - LD-ПЛА+10%Повиаргол монопнить; е - LD-ПЛА+10%Повиаргол монопнить. Желтым помечены частицы Повиаргола.

При исследовании скорости биорезорбции образцов нитей *in vivo* было показано, что добавление Повиаргола влияет на биорезорбцию неориентированных нитей схожим образом с ХН-ПЭГ. То есть, в первую очередь, происходит растворение стабилизатора в наполнителе, что влечет за собой увеличение площади поверхности образца и формирование пористой структуры (рис. 7).

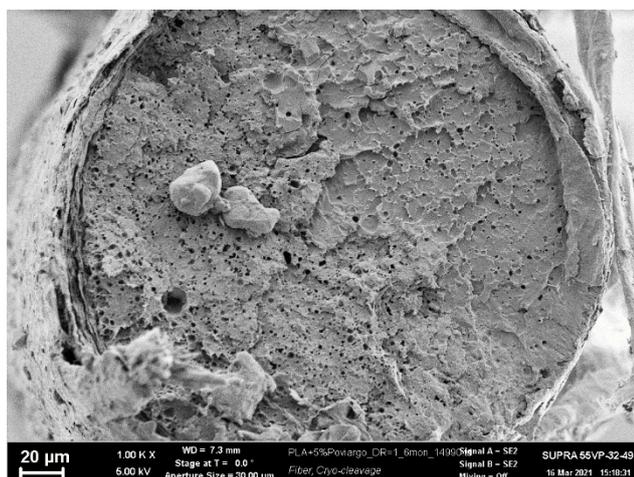


Рис. 7. СЭМ поверхности крио-скола образца неориентированной нити на основе LD-ПЛА с добавлением 5 масс.% Повиаргола через 6 месяцев имплантации

Этот результат подтверждается также анализом скана ДСК (рис. 8) композитных неориентированных нитей на основе LD-ПЛА с добавлением 5 масс.% Повиаргола, который демонстрирует изменение формы пика плавления, снижение температуры плавления кристаллитов, свидетельствующие об изменении надмолекулярной структуры полимера в процессе его биорезорбции.

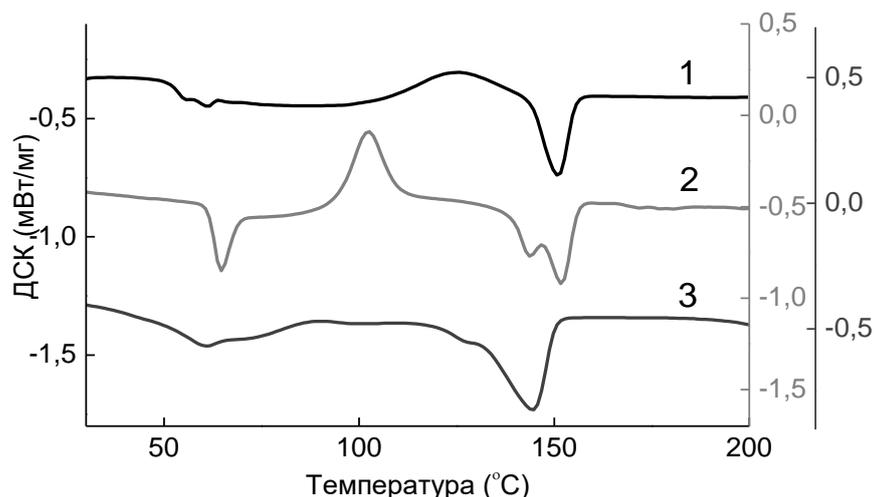


Рис. 8. ДСК кривые композитных неориентированных нитей на основе LD-ПЛА с добавлением 5 масс.% Повиаргола на разных этапах опыта *in vivo*: 1 – 1 месяц; 2 – 6 месяцев; 3 – 12 месяцев.

В случае ориентированных нитей, как и в предыдущих случаях, скорость биорезорбции первоначально оценивалась с помощью измерения механической прочности образцов. На рис. 9 представлена зависимость прочности мононитей с добавлением 5 масс.% Повиаргола от срока имплантации *in vivo*.

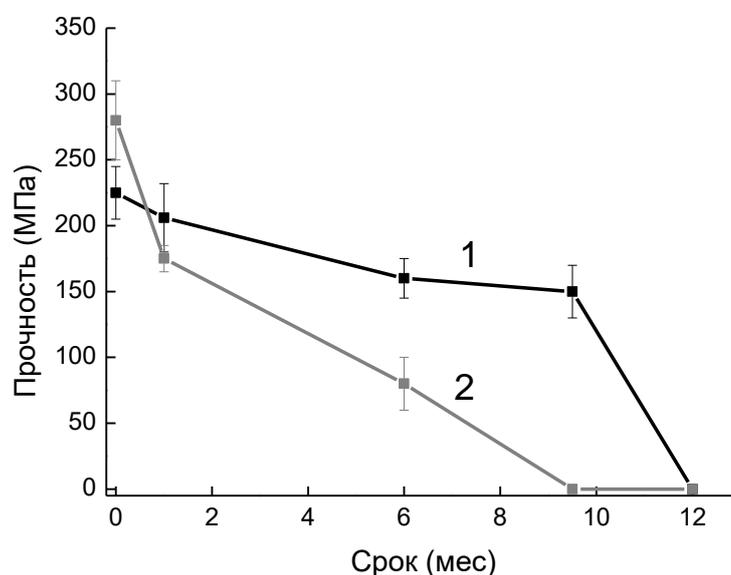


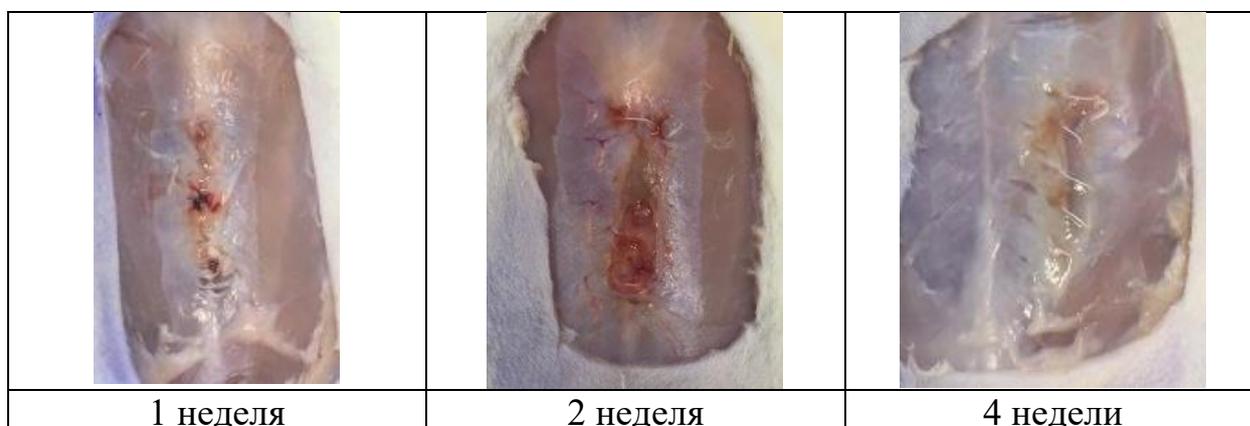
Рис. 9. Сравнение зависимостей прочности нитей со степенью вытяжки в 4 раза от срока имплантации *in vivo*: 1 – LD-ПЛА; 2 – LD-ПЛА+5 масс.% Повиаргол.

При анализе рис. 9 видно, что ориентированные в 4 раза нити с добавлением 5 масс.% Повиаргола теряют 40% от изначальной прочности уже

на первом месяце имплантации, тогда как нити из ненаполненного LD-ПЛА сохраняли прочность выше 50% от исходной вплоть до 9-ти месяцев эксперимента. Вероятно, это связано с быстрой деградацией ПВП в объеме нити и появлением пор в структуре LD-ПЛА матрицы. К 6-ти месяцам эксперимента нить теряет уже 65% прочности, и по принятым в хирургии правилам, такой хирургический материал уже считается «неработающим». На основе вышесказанного можно сделать вывод о том, что добавление Повиаргола ведет преимущественно к увеличению скорости биорезорбции нитей из ПЛА наряду с проявлением этими нитями антибактериальных свойств.

В шестой главе представлены результаты *in vivo* теста, который заключался в исследовании полученных ранее нитей в качестве шовного материала для ушивания прямых мышц живота крысы в области белой линии. Для данного эксперимента были выбраны три вида нити со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз: LD-ПЛА, LD-ПЛА+5 масс.% ХН-ПЭГ и LD-ПЛА+1 масс.% Повиаргол, прочность в узле которых соответствуют нормативам ГОСТ 31620-2012. Качество образующегося рубца оценивалось с помощью гистологических методов.

На рис. 11 представлена динамика заживления шва при использовании ненаполненной ПЛА нити.



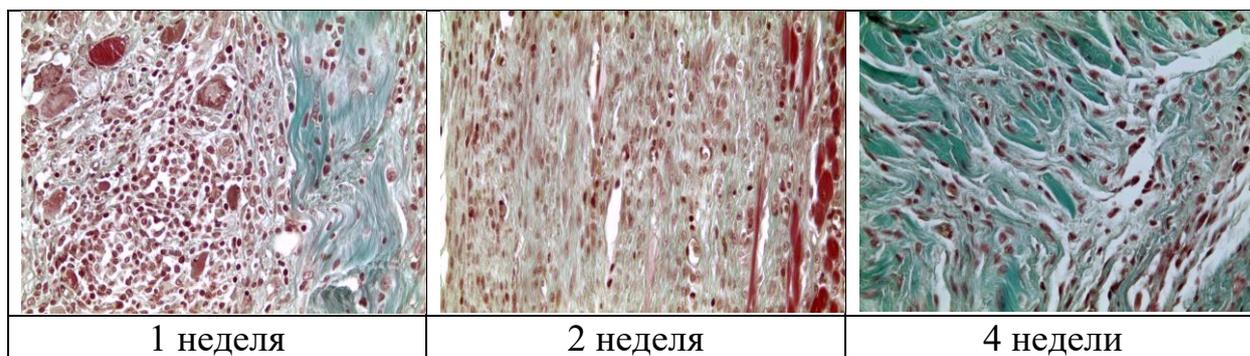


Рис. 11. Макроскопическое и микроскопическое сравнение рубца при ушивании белой линии нитью на основе LD-ПЛА на разных сроках заживления. Окраска по методу Массона. Об. x10, ок. x40. Зеленым цветом окрашены коллагеновые пучки.

На рис. 11 видно, что спустя одну неделю после операции сопоставление краев мышечной раны удовлетворительное. Нить визуализируется. Инфильтративных изменений по линии шва нет. Морфологический анализ показал, что на месте экспериментального воздействия определяется умеренное число клеток воспалительного ряда, представленных в основном макрофагами и лимфоцитами, а также единичными гигантскими многоядерными клетками инородных тел (ГМКИТ). В формирующемся рубце клеток воспалительного ряда существенно меньше. Через 2 недели видно, что процесс заживления мышечной ткани практически завершен, а коллагеновых нитей много и они формируют компактные пучки в области рубца. На сроке равном 4-ём неделям визуально отмечается, что рубец сформировался, а морфологический анализ свидетельствует о снижении воспалительной реакции. Коллагеновых нитей стало больше по сравнению с предыдущим сроком, и они формируют пучки разной толщины.

Далее было рассмотрено формирование рубца при ушивании раны композиционной нитью с добавлением 5 масс.% ХН-ПЭГ. На рис. 12 представлено сравнению рубца на разных сроках заживления раны.

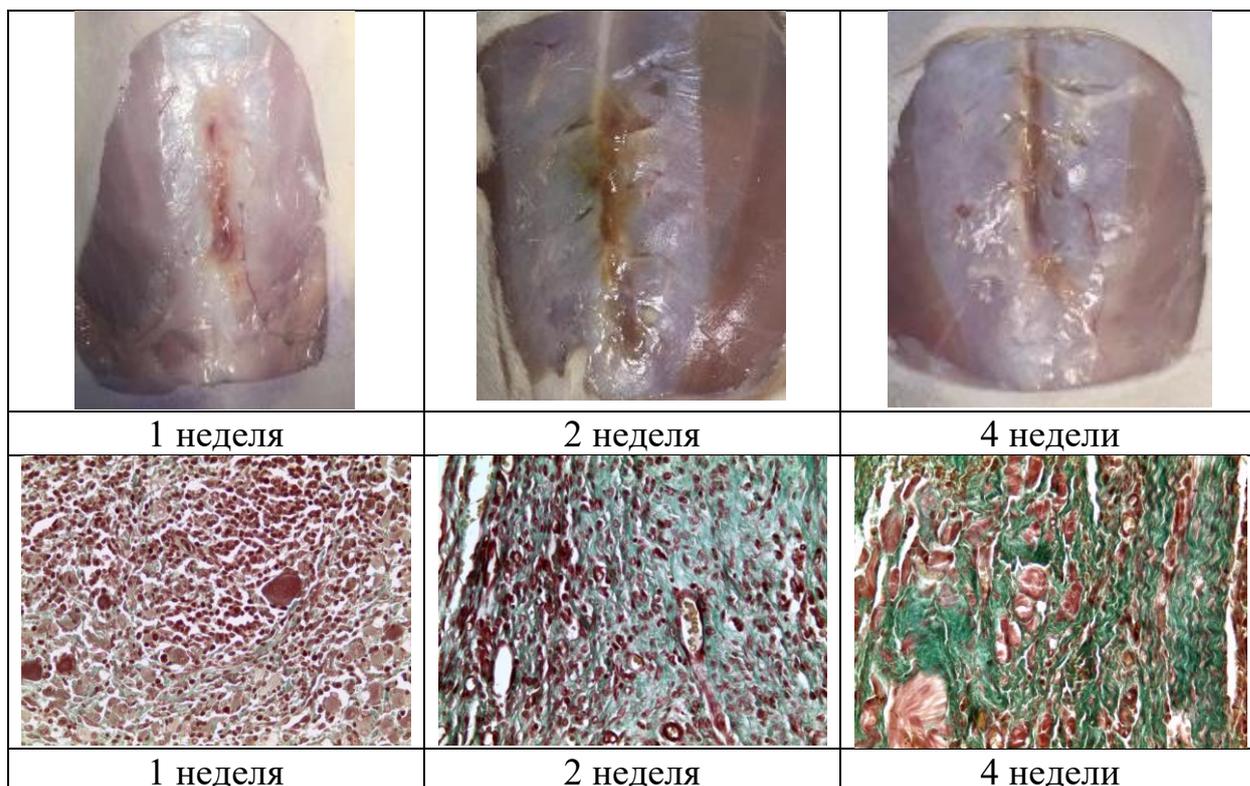


Рис. 12. Макроскопическое и микроскопическое сравнение рубца при ушивании белой линии нитью на основе LD-ПЛА+5%ХН-ПЭГ на разных сроках заживления. Окраска по методу Массона. Об. x10, ок. x40. Зеленым цветом окрашены коллагеновые пучки.

Можно отметить (рис. 12), что на первой неделе эксперимента сопоставление краев раны удовлетворительное, рубец формируется. Но воспалительная реакция больше, чем при использовании ненаполненной нити из LD-ПЛА. Увеличено число как макрофагов, так и лимфоцитов. Через две недели эксперимента процесс заживления продолжается. Коллагеновых волокон стало больше по сравнению с предыдущим сроком, они лежат как в виде толстых компактных пучков, так и в виде тонких волокон. Через 4 недели видно, что рубец полностью сформирован, визуальнo очагов воспаления не видно. Гистологически подтверждается, что воспалительный процесс по сравнению с предыдущим сроком начинает затухать, клеток воспалительного ряда (лимфоцитов, макрофагов и ГМКИТ) становится значительно меньше. Сосудов немного, они запустевшие. Коллаген представлен толстыми

компактными пучками, которые практически полностью заполняют место рубца.

Третьи образцом для исследования в качестве шовного хирургического материала были композиционные нити на основе LD-ПЛА с добавлением 1 масс.% Повиаргола. Динамика заживления шва представлена на рис. 13.

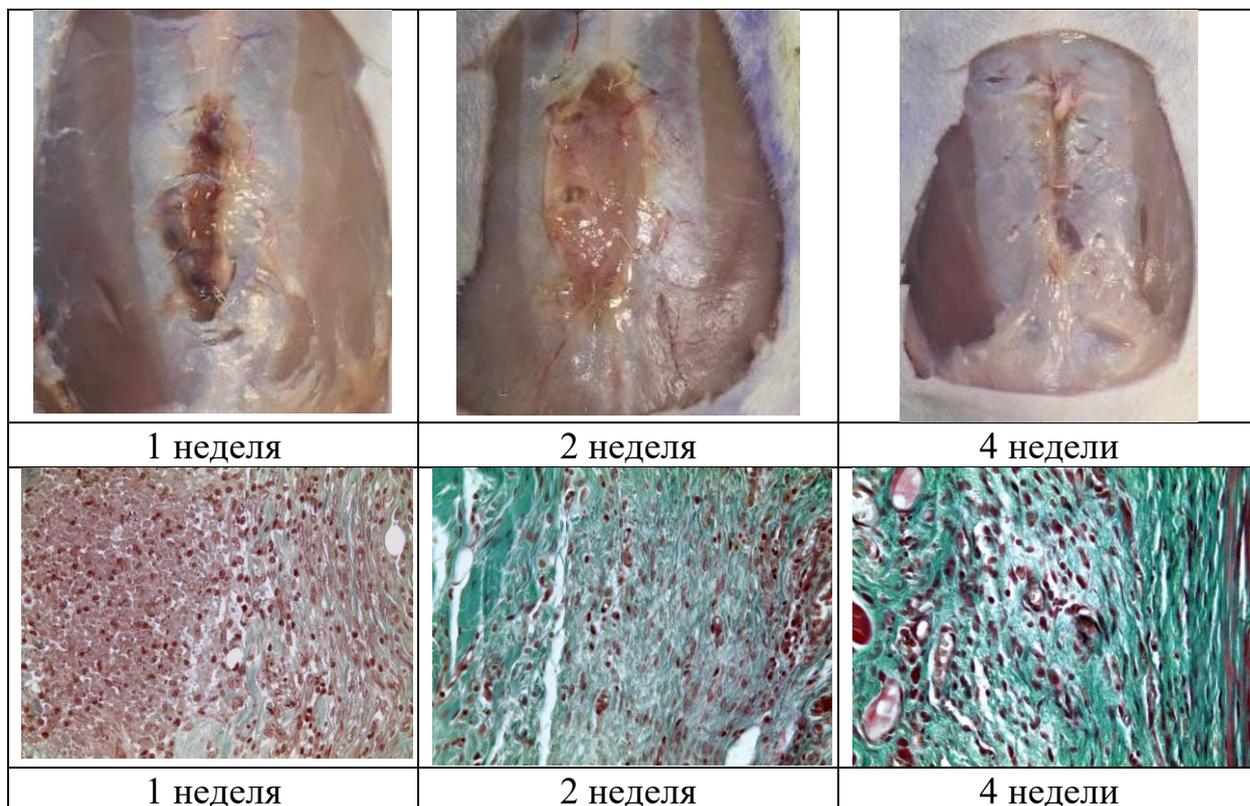


Рис. 13. Макроскопическое и микроскопическое сравнение рубца при ушивании белой линии нитью на основе LD-ПЛА+1% Повиаргола на разных сроках заживления. Окраска по методу Массона. Об. x10, ок. x40. Зеленым цветом окрашены коллагеновые пучки.

На первой неделе эксперимента на макроскопической фотографии виден сильный воспалительный процесс. Гистологический анализ показал наличие выраженного воспалительного очага с многочисленными макрофагами и лимфоцитами при малом количестве коллагеновых волокон. После двух недель заживления раны на макроскопических фотографиях видно, что острая фаза воспалительного процесса прошла, что подтверждается гистологическим исследованием. Морфологическая картина свидетельствует о значительном уменьшении воспалительной реакции по сравнению с предыдущим сроком.

Коллагеновых волокон очень много, и они располагаются в виде крупных и компактных пучков. На четвертой неделе стоит отметить, что визуально рубец сформирован, а воспалительный процесс еще сохраняется. Морфологический анализ также свидетельствует о сохранении воспалительного процесса на уровне 2 недели эксперимента. В соединительнотканном рубце выявляются единичные макрофаги и ГМКИТ. Сосуды немногочисленны и полнокровны. Коллагеновых волокон очень много, они формируют грубые пучки, заполняющие воспалительный очаг.

На основе полученных данных была сформирована таблица с полуколичественной оценкой процессов в рубцовой ткани (табл. 9).

Таблица 9. Полуколичественная оценка процессов в рубцовой ткани

	1 неделя		2 недели		4 недели	
	Воспалительный процесс	Количество коллагена	Воспалительный процесс	Количество коллагена	Воспалительный процесс	Количество коллагена
LD-ПЛА	+++	++	++	+++	+	+++
LD-ПЛА+5% ХН-ПЭГ	++++	++	+++	+++	++	+++
LD-ПЛА+1% Повиаргол	++++	+	++	+++	++	++++

Из таблицы 9 видно, что исследуемые нити на основе LD-ПЛА не осложняют процесс образования рубцовой ткани. Во всех случаях состояние раны через 7 дней после нанесения соответствует 1–2 стадиям формирования рубца, через 4 недели мы наблюдаем уже гиалиновую (завершающую) стадию формирования рубца [11], [12]. Наблюдаемые в срок 2–4 недели вариации толщины коллагеновых пучков, образующихся в процессе заживления шва, по нашему мнению, делает возможным образование менее грубого рубца, что может способствовать повышению качества жизни пациента.

В седьмой главе рассматривается создание электропроводящих нитей на основе LD-ПЛА с добавлением углеродных нановолокон (УНВ). Данные нити могут применяться при получении различных биосенсоров и носимой биоэлектроники, а также кондуитов для регенерации периферических нервов. Поэтому на первом этапе исследовалось влияние концентрации УНВ и степени ориентационной вытяжки нитей на значения удельного объемного электрического сопротивление (рис.14).

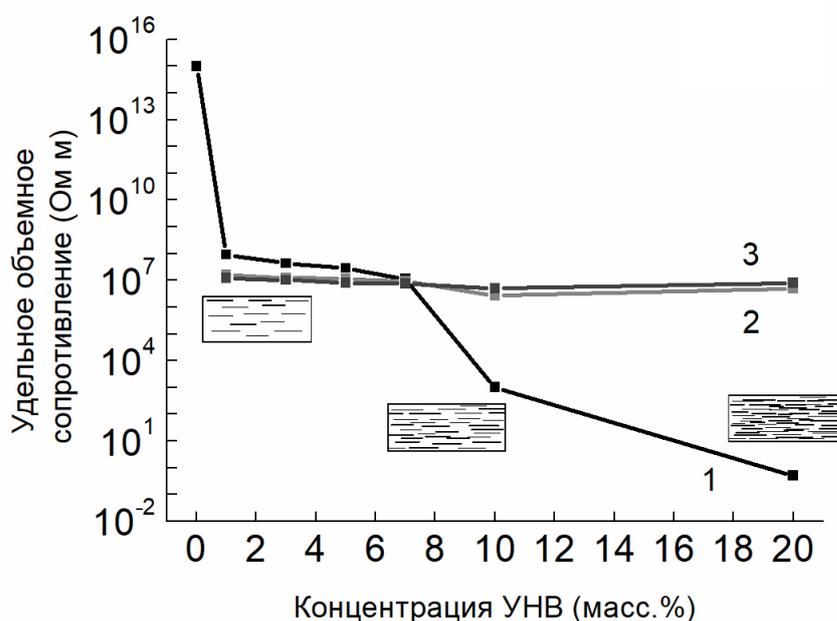


Рис. 14. Зависимость удельного объемного сопротивления от концентрации наполнителя и степени ориентационной вытяжки. Погрешность соответствует размеру символа. 1 – неориентированные нити; 2 – ориентированные в 4 раза нити; 3 – ориентированные в 6 раз нити.

Из рис. 14 видно, что у неориентированных нитей изменение удельного объемного сопротивления носит пороговый характер. При концентрации УНВ от 1 до 7 масс.% образуется перколяционная сетка, способствующая снижению объёмного сопротивления композиционной нити на 7 порядков по сравнению с ненаполненными LD-ПЛА нитями ($\rho_v = 10^{15}$ Ом·м). При дальнейшем увеличении концентрации до 10 масс.% сопротивление снижается еще на четыре порядка до 10^3 Ом·м, а при 20 масс.% УНВ до значений 10^0 Ом·м. На рис. 14 схематично изображены варианты образования перколяционного кластера при разных концентрациях. Для ориентированных

образцов нитей независимо от концентрации УНВ и степени ориентационной вытяжки (4 или 6 раз) значения удельного объемного электрического сопротивления нити находятся на уровне 10^7 Ом·м. Данный эффект может быть связан с тем, что при ориентационной вытяжке LD-ПЛА происходит разрыв проводящих цепочек без возможности образования новых.

Исследование с помощью СЭМ показало, что наполнитель равномерно распределяется в ПЛА матрице до единичной частицы, но адгезия между УНВ и LD-ПЛА низкая (рис.15).

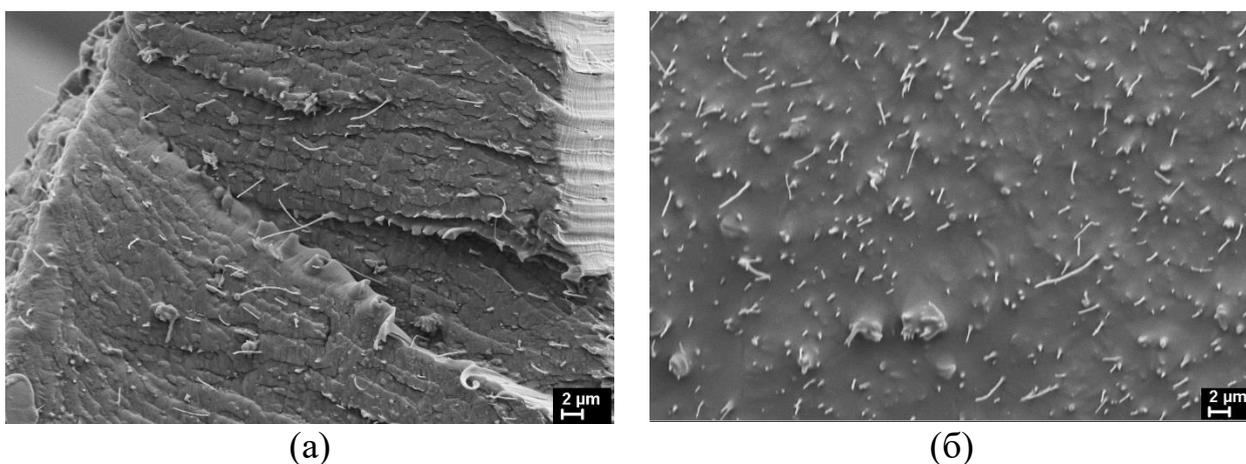


Рис. 15 Микрофотографии поверхности поперечных и продольных криосколов нитей: (а) LD-ПЛА+1%УНВ ($\lambda=1$), (б) LD-ПЛА+5%УНВ ($\lambda=1$)

При исследовании механических свойств нитей было показано, что добавление УНВ до 20 масс.% не влияет заметно на прочность неориентированных нитей. То есть, при степени ориентационной вытяжки в 4 раза прочность растет до $\sigma_p=280$ МПа при 1 масс.% УНВ, а затем постепенно снижается до уровня ненаполненного LD-ПЛА. При максимальной степени вытяжки в 6 раз отклонения значений прочности составляет не более 15%, что находится в пределах погрешности измерений.

Так как данные нити разрабатываются для применения в мягкой биоэлектронике, а также в качестве кондуитов для регенерации периферических нервов, то подразумевается, что данные материалы должны быть устойчивы к различным деформациям. В первую очередь были

проведены испытания на прочность в простом узле, как модели сложной деформации материала (рис.16).

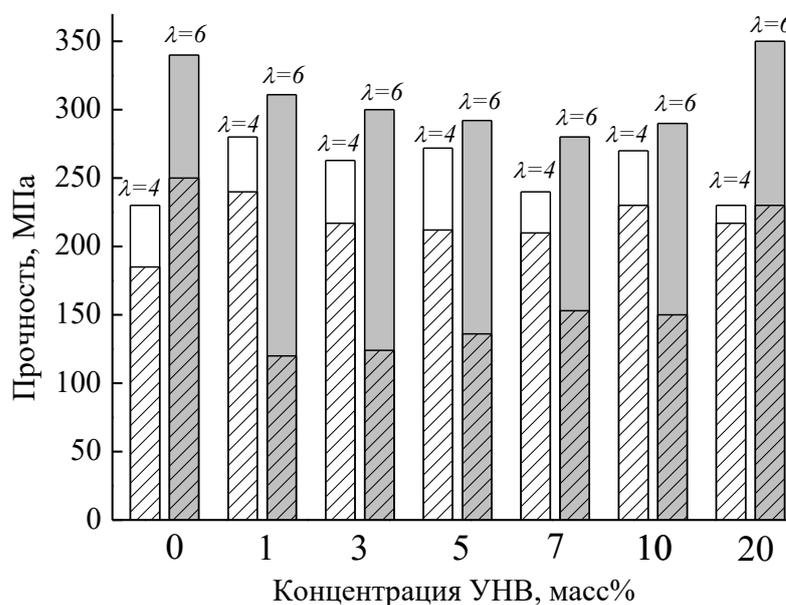


Рис. 16. Зависимость прочности в узле LD-ПЛА нитей от степени вытяжки и концентрации УНВ. Заштрихованная область показывает значение прочности в узле, незаштрихованная область – прочность нитей при растяжении.

Из рис. 16 видно, что прочность в узле ориентированных в 4 раза LD-ПЛА нитей и композитов на его основе снижается в среднем на 15%, при этом композиционные нити, обладают прочностью в узле на 20% выше, чем ненаполненные нити. Для композитов при степени вытяжки в 6 раз прочность в узле снижается в среднем на 60%. Такое различие в изменении прочности в простом узле можно объяснить тем, что с увеличением степени вытяжки в нити накапливается количество микродефектов, которые при сложной деформации оказывают сильное влияние на прочность нити.

Дополнительно были проведены механические испытания при длительном нагружении (в режиме ползучести) и растяжении в жидкой среде. Наибольший эффект на снижение ползучести у ориентированных нитей и стабилизации механических характеристик в жидкой среде наблюдается при добавлении 20 масс.% УНВ.

Помимо исследования механических характеристик была исследована стабильность электропроводящих свойств при длительных нагрузках в

жидкой среде нагретой до 37°C. Эксперимент показал, что удельное объемное электрическое сопротивление остается стабильным после 24 часов нагрузки равной 50% от разрывной (рис 17).

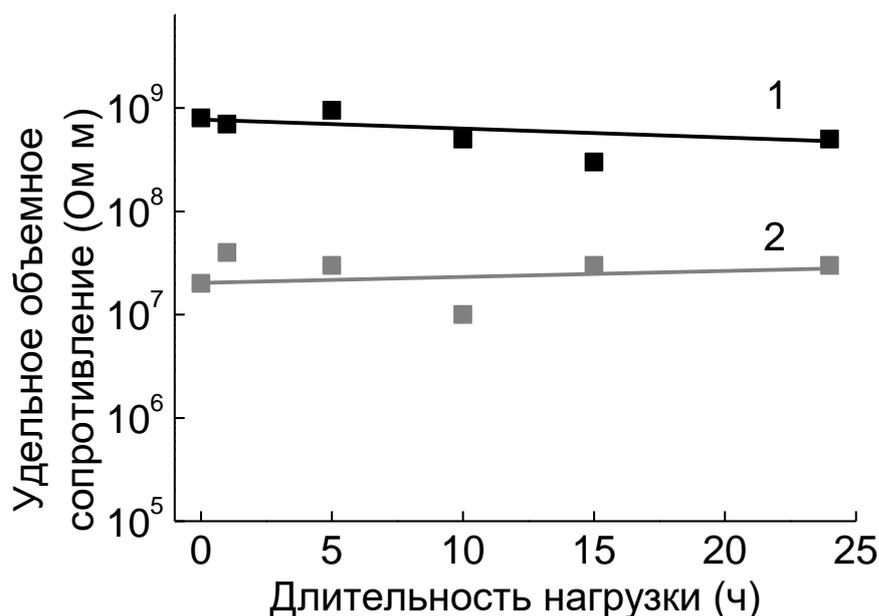


Рис. 17. Зависимость удельного объемного сопротивления нитей из LD-ПЛА с добавлением УНВ со степенью ориентационной вытяжки в 6 раз от времени приложения нагрузки в 50% от разрывной: 1 – LD-ПЛА+1 масс.% УНВ, 2 – LD-ПЛА+10 масс.% УНВ.

При изучении скорости биорезорбции было выяснено, что из-за плохой адгезии вокруг частиц УНВ (рис. 15) образуются полости, которые в свою очередь снижают прочность неориентированной нити (рис 18).

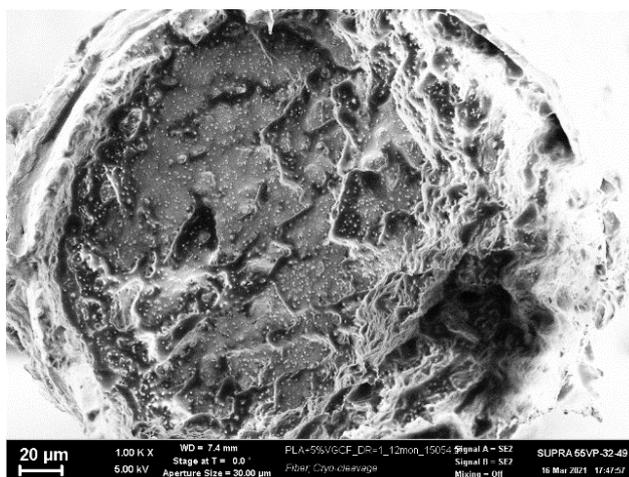


Рис. 18. Крио-скол неориентированной нити на основе LD-ПЛА+5 масс.% УНВ через 12 месяцев имплантации.

При исследовании ориентированных нитей эффект был подтвержден, скорость снижения прочности ориентированных нитей с добавлением 5 масс.% УНВ примерно одинакова до 6-ти месяцев с ненаполненным LD-ПЛА. Однако, на 9-ом месяце композиционная нить практически полностью теряет свою прочность, тогда как прочность ненаполненной нити сохраняется на уровне 6-ти месяцев (рис. 19). К этому времени различия в надмолекулярной структуре становятся наиболее заметными, что подтверждается СЭМ микрофотографиями крио-сколов (рис. 20). Образец нити обладает рыхлой структурой и наблюдается дефрагментация образца.

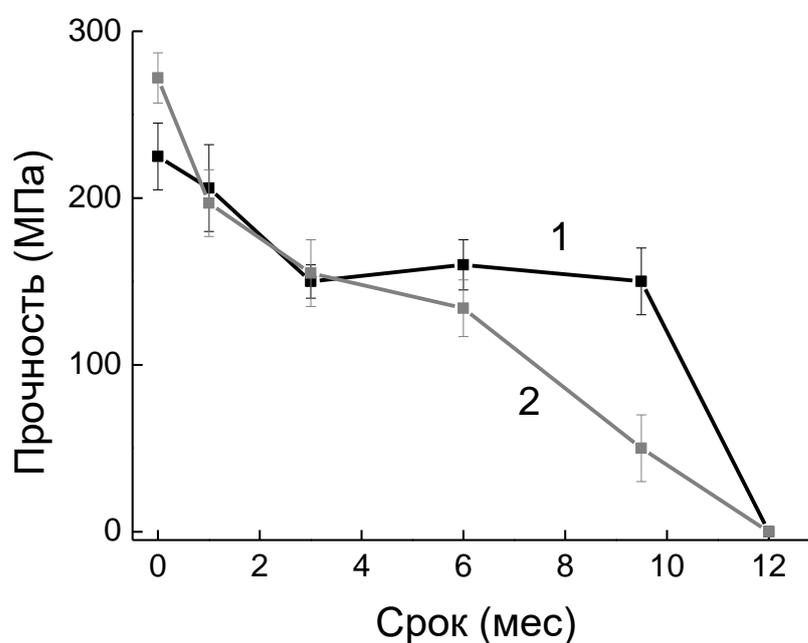


Рис. 19. Зависимость прочности нитей с ориентационной вытяжкой в 6 раз на основе LD-ПЛА (1) и LD-ПЛА с добавлением 5 масс.% УНВ (2) от времени имплантации

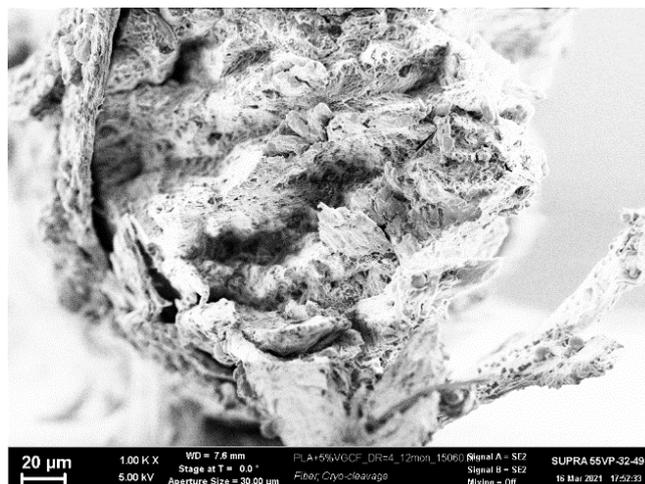


Рис. 20. Крио-скон нити на основе LD-ПЛА+5 масс.% УНВ со степенью ориентационной вытяжки в 4 раза через 12 месяцев имплантации.

Также в рамках исследования биорезорбции было подтверждено, что нить сохраняет электропроводящие свойства в течение 1 года имплантации *in vivo*.

Заключение

1. В результате эксперимента *in vivo* было показано, что скорость биорезорбции полимерных нитей из полилактида, полигликолида и их сополимера одинакова, как и брюшной полости, так и в подкожной жировой клетчатке спины белой крысы.
2. Модификация хитиновых наночастиц полиэтиленгликолем и добавление их в количестве 5 масс.% способствует увеличению механической прочности LD-ПЛА нитей, а также увеличивает скорость их биорезорбции *in vivo*.
3. Определена концентрация Повиаргола 1 масс.%, обеспечивающая увеличение механической прочности мононитей на 20%, а также антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* у полифиламентных нитей на основе LD-ПЛА.
4. Прототипы хирургических нитей на основе LD-ПЛА с добавлением 1 масс.% Повиаргола и 5 масс.% ХН-ПЭГ не приводят к осложнениям при

ушивании мышечной ткани в районе белой линии живота, а также способствую формированию более эластичного рубца.

5. Показана возможность создания биорезорбируемых электропроводящих нитей на основе LD-ПЛА и УНВ с удельным объемным сопротивлением 10^7 Ом·м, сохраняющих свою электропроводность после 24 часов нагрузки равной 50% от разрывной, а также не теряющих электропроводящие свойства в течение 12 месяцев имплантации *in vivo*.

Список опубликованных работ

Статьи в изданиях, рецензируемых ВАК:

1. Малафеев, К. В., Москалюк, О. А., Юдин, В. Е., Седуш, Н. Г., Чвалун, С. Н., Елоховский, В. Ю., ... & Иванькова, Е. М. (2017). Получение и свойства волокон из сополимера молочной и гликолевой кислот. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*, 59(1), 47-52.
2. Малафеев, К. В., Москалюк, О. А., Юдин, В. Е., Елоховский, В. Ю., Попова, Е. Н., Литвинова, Л. С., ... & Иванькова, Е. М. (2017). Получение и свойства волокон на основе стереокомплексов полилактида (Обзор). *Журнал прикладной химии*, 90(7), 817-825.
3. Malafeev, K. V., Moskalyuk, O. A., Yudin, V. E., Elokhovskii, V. Y., Popova, E. N., & Ivan'kova, E. M. (2017). Production of Monofilaments from Polylactide Melt: Structure, Properties, and Biocompatibility. *Fibre Chemistry*, 48(6), 456-461.
4. Moskalyuk O. A. et al. Electric Conductive and Mechanical Properties of Fibers Based on Polylactide and Carbon Nanofiber // *Fibre Chemistry*. – 2020. – Т. 52. – №. 3. – С. 191-195.
5. Малафеев, К. В., Москалюк, О. А., Юдин, В. Е., Иванькова, Е. М., Попова, Е. Н., Елоховский, В. Ю., & Ваганов, Г. В. (2020). Исследование физико-механических свойств композиционных волокон на основе полилактида и модифицированных хитиновых наночастиц. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*, 62(3), 195-206.
6. Малафеев, К. В., Москалюк, О. А., Юдин, В. Е., Добровольская, И. П., Попова, Е. Н., Иванькова, Е. М., ... & Канерва, М. (2020). Влияние биodeградируемых дисперсных наполнителей, полученных распылительной сушкой, на механические свойства волокон из полилактида. *Российские нанотехнологии*, 15(4), 483-492.

Публикации в других изданиях

1. Malafeev, K. V., Moskalyuk, O. A., Yudin, V. E., Morganti, P., Ivan'Kova, E. M., Popova, E. N., & Elokhovskii, Y. U. (2017). Biodegradable polylactide/chitin composite fibers: Processing, structure, and mechanical properties. *J. Appl. Cosmetol*, 35, 163-173.

Список литературы

1. И. П. Добровольская, В. Е. Юдин, П. В. Попрядухин, Е. М. Иванькова, *ПОЛИМЕРНЫЕ МАТРИЦЫ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ*.
2. A. Nicolae and A. M. Grumezescu, "Polymer fibers in biomedical engineering," *Materials for Biomedical Engineering: Biopolymer Fibers*, pp. 1–20, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-816872-1.00001-7.
3. И. В.В., "Современные шовные материалы и их применение в абдоминальной хирургии (обзор литературы)," *Оренбургский медицинский вестник*, vol. II, no. 3 (7), 2014, Accessed: Aug. 19, 2021. [Online]. Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-shovnye-materialy-i-ih-primeneniye-v-abdominalnoy-hirurgii-obzor-literatury>.
4. V. B. Gupta, "Solution-spinning processes," *Manufactured Fibre Technology*, pp. 124–138, 1997, doi: 10.1007/978-94-011-5854-1_6.
5. M. Elahi, W. Lu, G. Guoping, F. K.-J. Bioeng. Biomed. Sci, and undefined 2013, "Core-shell fibers for biomedical applications-a review," *researchgate.net*, vol. 3, p. 1, 2013, doi: 10.4172/2155-9538.1000121.
6. D. Hutmacher, J. Goh, S. T.-A. of medicine, and undefined 2001, "An introduction to biodegradable materials for tissue engineering applications," *annals.edu.sg*, vol. 30, no. 2, 2001, Accessed: Aug. 31, 2021. [Online]. Available: https://www.annals.edu.sg/pdf_0301/gohj.pdf.
7. K. Tuzlakoglu and R. L. Reis, "Biodegradable polymeric fiber structures in tissue engineering," *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, vol. 15, no. 1, pp. 17–27, Mar. 2009, doi: 10.1089/TEN.TEB.2008.0016.
8. Y. Zhang, J. Ding, B. Qi, W. Tao, ... J. W.-A. F., and undefined 2019, "Multifunctional fibers to shape future biomedical devices," *Wiley Online Library*, vol. 29, no. 34, Aug. 2019, doi: 10.1002/adfm.201902834.
9. T. Aouat *et al.*, "Morphological, Mechanical, and Thermal Characterization of Poly(Lactic Acid)/Cellulose Multifilament Fibers Prepared by Melt Spinning," *Advances in Polymer Technology*, vol. 37, no. 4, pp. 1193–1205, Jun. 2018, doi: 10.1002/ADV.21779.
10. S. Ghosh and N. Vasanthan, "Structure development of poly(L-lactic acid) fibers processed at various spinning conditions," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 101, no. 2, pp. 1210–1216, Jul. 2006, doi: 10.1002/APP.24104.

11. R. Li, L. Wang, and L. Yin, "Materials and Devices for Biodegradable and Soft Biomedical Electronics," *Materials* 2018, Vol. 11, Page 2108, vol. 11, no. 11, p. 2108, Oct. 2018, doi: 10.3390/MA11112108.
12. Жуковский В. А., "Современное состояние и перспективы разработки и производства биологически активных волокнистых материалов медицинского назначения //Хим. волокна," *Химические волокна*, vol. 5, pp. 32-37, 2005.
13. L. Stolzenburg-Veeser, O. G.-J. of proteomics, and undefined 2018, "Mini-encyclopaedia of the wound healing-Opportunities for integrating multi-omic approaches into medical practice," *Elsevier*
14. В. Адаскевич and О. Мяделец, "Морфофункциональная дерматология," 2021,