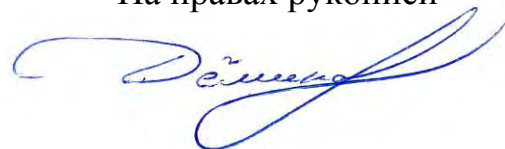


На правах рукописи



Демина Варвара Анатольевна

**ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ФИЗИКО-
МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, КИНЕТИКУ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ И
РАЗЛОЖЕНИЯ КОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭФИРОВ**

01.04.17 – Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных
состояний вещества

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

Научный руководитель:

Чвалун Сергей Николаевич

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отдела нанобиоматериалов и структур Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва.

Официальные оппоненты:

Юдин Владимир Евгеньевич

доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории Механики полимеров и композиционных материалов Института высокомолекулярных соединений РАН, г. Санкт-Петербург.

Горин Дмитрий Александрович

доктор химических наук, профессор, профессор центра фотоники и квантовых материалов Сколковского института науки и технологий, г. Москва

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН», г. Москва

Защита состоится «18 » мая 2021 г., начало в 15:00 часов, на заседании диссертационного совета Д 520.009.05 на базе НИЦ «Курчатовский институт» по адресу: 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИЦ «Курчатовский институт» и на сайте www.nrcki.ru.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 520.009.05,
кандидат физико-математических наук

Т.Е. Григорьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований. Материалы на основе биоразлагаемых полимеров более 50 лет применяются в медицине в качестве шовных материалов, изделий для ортопедии и травматологии, раневых покрытий и т.д. Они выполняют свою функцию в организме в течение определенного времени, а затем разлагаются на нетоксичные низкомолекулярные продукты, которые выводятся из организма естественным путем. Использование биоразлагаемых крепежных изделий в травматологии и ортопедии позволяет зафиксировать отломки кости в правильном положении, не допустить их смещения во время роста новой костной ткани. А после остеосинтеза изделия деградируют до простых метаболитов, не требуя повторного хирургического вмешательства для их извлечения.

Одним из наиболее популярных биоразлагаемых полимеров является полилактид – синтетический полиэфир, который способен гидролитически разлагаться с образованием естественного метаболита – молочной кислоты. Полилактид (ПЛА) не вызывает отрицательных иммунных реакций, а меняя молекулярную массу и состав полимера, его надмолекулярную организацию, можно варьировать сроки разложения. Существенным недостатком крепежных изделий из ПЛА являются недостаточные механические характеристики, что существенно ограничивает их область применения переломами костей, не несущих больших механических нагрузок. Также существует вероятность возникновения воспалительных процессов из-за накопления кислых продуктов деградации ПЛА. Данные проблемы могут быть решены путем создания полимерных композиционных материалов с фосфатами кальция, являющимися основным минеральным компонентом кости. В зависимости от вида крепежного изделия материал должен обладать определенными физико-механическими характеристиками и сроками биоразложения, управлять которыми можно различными факторами, такими как форма, дисперсность, ориентация наполнителя, молекулярная масса полимерной матрицы, прочность границы раздела наполнитель/матрица и т.д. Несмотря на заметные успехи в этой области, разработка новых эффективных подходов получения композитов на основе полилактида и кальцийфосфатных наполнителей с регулируемыми механическими характеристиками, скоростью биоразложения остается актуальной задачей и по сей день.

Целью работы являлась разработка методов получения композиционных материалов на основе полилактида, его сополимеров и кальцийфосфатных наполнителей и установление связи между способом получения, составом, их теплофизическими и физико-механическими характеристиками, а также особенностями деградации.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- Разработать методики получения композиционных материалов на основе полилактида, его сополимеров и кальцийфосфатных наполнителей;
- Исследовать влияние условий получения, состава композита на его надмолекулярную организацию, физико-механические характеристики и кинетику разложения полученных материалов;
- Провести *in vitro* и *in vivo* исследования биосовместимости и деградации разработанных материалов.

Научная новизна.

- Разработана методика получения композиционных материалов на основе полилактида, его сополимеров и кальцийфосфатных наполнителей с равномерным распределением наполнителя на субмикронном уровне и высокими физико-механическими характеристиками композита.
- Разработаны новые подходы к модификации наполнителя для улучшения его совместимости с полимерной матрицей.
- Комплексный анализ влияния наполнителя на физико-механические характеристики композита позволил разделить вклады самого наполнителя и кристаллизующейся матрицы на конечные свойства материала.
- Показано влияние кальций фосфатов на кинетику кристаллизации полилактида.
- Впервые методом акустической микроскопии продемонстрировано симбатное изменение упругих свойств полиэфирной матрицы, ее микроструктуры, кристалличности, а также уменьшение молекулярной массы полимеров при деградации *in vitro*.
- Впервые проведен анализ биосовместимости и остеоинтеграции композиционных материалов, отличающихся составом полимерной матрицы, видом наполнителя и степенью наполнения при *in vivo* испытаниях в рамках одного эксперимента на крупных животных. Демонстрирована возможность

использования полученных материалов для изготовления различных крепежных изделий для травматологии.

Практическая значимость работы. Разработанные композиционные материалы были использованы для производства опытной партии крепежных изделий интерферентных винтов и пинов, обладающих улучшенными характеристиками по сравнению с коммерчески производимыми аналогами. Испытания данных изделий *in vitro* и *in vivo* показали, что композиционные материалы не вызывают отрицательной реакции окружающих тканей. Продемонстрирована перспективность использования полученных материалов для изготовления различных крепежных изделий для травматологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Многостадийная методика получения композиционных материалов, обеспечивающая высокую дисперсию наполнителя и механическую прочность.
2. Влияние наполнителя на механические свойства и на надмолекулярную структуру композитов, а также на кинетику кристаллизации полилактида.
3. Новый способ модификации гидроксиапатита раствором молочной кислоты.
4. Особенности изменения молекулярных характеристик полиэфиров, их структуры и упругих свойств при деградации *in vitro*.
5. Биосовместимость полученных материалов на основе полиэфиров и кальцийфосфатных наполнителей в условиях *in vivo*.

Личный вклад автора. Научные результаты, обобщённые в работе Деминой В.А., получены ей самостоятельно либо при ее активном участии на базе лаборатории полимерных материалов Отдела нанобиоматериалов и структур Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт». Автором самостоятельно проведен сбор и анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. В ходе изложенных в работе исследований автор участвовал в постановке задач исследований и выборе методов их решения; планировании и проведении экспериментов по разработке методики создания полимерных композиционных материалов, структурным, теплофизическим и механическим исследованиям материалов, а также по изучению деградации композитов. Демина В.А. приняла непосредственное участие в анализе, обработке, интерпретации полученных результатов и подготовке статей к публикации.

Достоверность результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается как использованием комплекса современных физических и физико-химических методов исследования, так и применением современных методик анализа и обработки результатов измерений.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: VI и VII Бакеевской Всероссийской с международным участием школе-конференции для молодых ученых «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты», (г. Москва, 2016 г. и 2018 г.), Первом Российском кристаллографическом конгрессе (г. Москва, 2016 г.), 59ой научной конференции МФТИ (г. Москва, 2016 г.), XIV Курчатовской междисциплинарной молодежной научной школе (г. Москва, 2016 г.), VII Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2017» (г. Москва, 2017 г.), Международном Симпозиуме «Современная химическая физика» (г. Туапсе, 2017 г., 2018 г. и 2019 г.), 83 Prague meeting on macromolecules “Polymers in medicine 2019” (г. Прага, 2019 г.).

Публикации. Основное содержание исследования представлено в 17 научных работах, в том числе в 1 патенте и 5 статьях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и в реферируемые базы данных Scopus и Web of Science.

Структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 149 страницах и содержит 57 рисунков, 16 таблиц и 173 источника литературы. Структура изложения включает введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (глава 2), обсуждение результатов (главы 3, 4 и 5), выводы и список использованных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** отражена актуальность темы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи работы, приведены положения, выносимые на публичное представление, степень достоверности и апробация результатов.

В **главе 1** рассмотрены материалы, используемые в инженерии костной ткани, способы их получения, основные физико-химические свойства. Проанализированы работы по исследованию кинетики кристаллизации композитов на основе полиэфиров и их деградации. Показана перспективность

применения данных материалов в биомедицине. Анализ литературных источников показал, что, несмотря на значительные успехи в этой области, разработка новых эффективных подходов получения композитов на основе полилактида и кальцийфосфатных наполнителей остается актуальной задачей и по сей день.

В главе 2 приведено описание и физико-химические характеристики реактивов и материалов. Представлены основные экспериментальные методы, используемые при анализе полученных образцов, такие как: сканирующая электронная микроскопия, механический анализ, дифференциально-сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, рентгеноструктурный анализ, динамическое светорассеяние, инфракрасная спектроскопия, гель-проникающая хроматография, акустическая микроскопия, а также методики исследования биосовместимости материалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3 посвящена разработке метода создания композиционного материала с высокой степенью диспергирования наполнителя, а также исследованию структуры и свойств полученных материалов.

Влияние условий смешения на степень диспергирования наполнителя

Механические и теплофизические характеристики композита зависят прежде всего от распределения наполнителя в полимерной матрице и определяются способом получения материала. Смешение в расплаве в двухшнековом экструдере широко используется для этой цели благодаря своей простоте и доступности. Проведенные исследования показали, что при непрерывном циклическом смешивании поли(L-лактида) (PLLA) и гидроксиапатита в течение 5 минут в композиционном материале наблюдались агломераты диаметром до 40 мкм и воздушные полости вокруг частиц наполнителя (рисунок 1а). Повышение температуры компаундирования и напряжения сдвига не оказало существенного влияния на морфологию композита.

Для улучшения качества перемешивания композиционного материала была изменена методика смешения на многостадийную. Опудренные гранулы полимера загружали в экструдер и перемешивали в течение 20 секунд. После этого полученный стренг измельчали, подавали в экструдер и снова смешивали, данную процедуру повторяли несколько раз. Влияние количества стадий компаундирования на однородность композита изучали с помощью сканирующей

электронной микроскопии (СЭМ) сколов полученных материалов. Было обнаружено, что трехстадийное смешивание приводило к разрушению агломератов частиц (рисунок 1б). Средний диаметр наполнителя в 5 вес.% композите уменьшился до 0,3 мкм, тогда как для циклического непрерывного смешивания он составил 1,8 мкм. Этот эффект можно объяснить тем, что дезагрегация наполнителя происходит в основном в зоне подачи экструдера при взаимодействии наполнителя с твердым полимером.

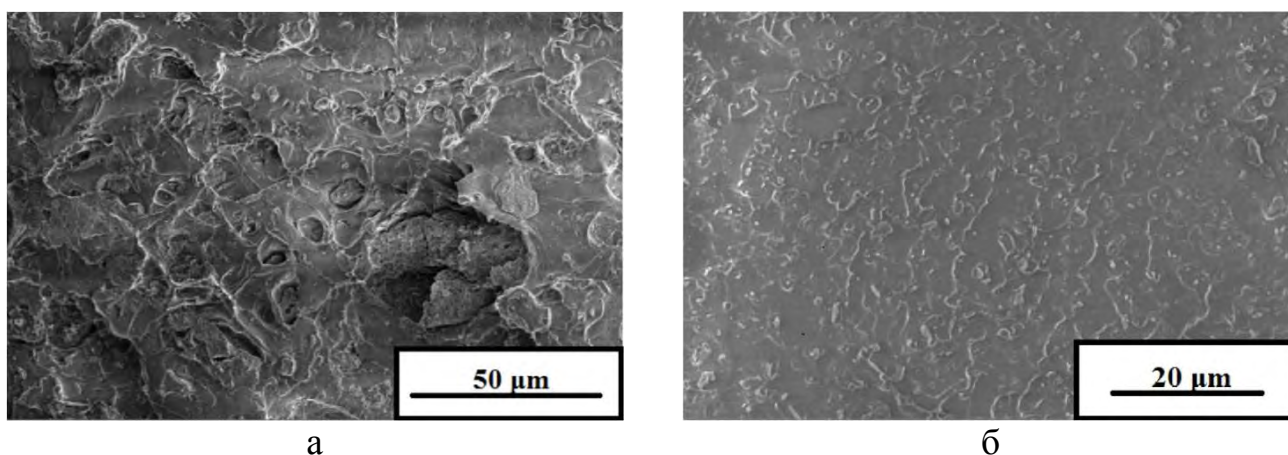


Рисунок 1 – СЭМ изображение скола композита поли(L-лактид)/гидроксиапатит (5 вес.%), полученного методом циклического непрерывного смешивания (а) и трехстадийного смешивания (б).

Дальнейшее увеличение количества стадий смешения не приводит к улучшению распределения наполнителя в матрице как в случае 5 вес.%, так и 20 вес.% композитов. В то же время наблюдалось снижение молекулярной массы полимера, что могло привести к потере механических свойств. Важно подчеркнуть, что как и циклическое непрерывное смешение, так и трехстадийное приводило к одинаковой потере средневесовой молекулярной массы (до 146 кДа), однако индекс полидисперсности был ниже для трехстадийного смешивания.

Улучшение распределения наполнителя в полимерной матрице привело к значительному увеличению прочности на изгиб и модуля упругости композитов, полученных трехстадийным способом, по сравнению с циклическим смешением (таблица 1). Аналогичные результаты наблюдались и при других концентрациях наполнителя.

Таблица 1 – Механические свойства композитов PLLA / гидроксиапатит (5 вес.%), полученных различными методами смешения.

Метод смешения	Модуль на изгиб, ГПа	Прочность на изгиб, МПа
Цклическое	4,3±0,2	104±4
Одностадийное	5,8±0,1	130±2
Двухстадийное	6,1±0,3	138±4
Трехстадийное	6,1±0,2	138±4
Четырехстадийное	5,9±0,3	133±8
Пятистадийное	6,1±0,1	138±1

Таким образом, было установлено, что оптимальным режимом смешения является трехстадийный метод, который обеспечивает высокую однородность и улучшенные механические характеристики композитов. Важно подчеркнуть, что такие улучшенные механические характеристики были достигнуты без какой-либо модификации поверхности наполнителя.

Исследование кинетики кристаллизации композиционных материалов

Наблюдаемое повышение механических свойств можно объяснить не только введением жесткого наполнителя, но также увеличением кристалличности полимерной матрицы за счет нуклеирующего действия наполнителя, которое определяется его природой и содержанием. Поэтому важно отдельно изучить влияние обоих факторов.

Кинетику кристаллизации исследовали методом дифференциальной сканирующей калориметрии в изотермическом режиме. Независимо от типа наполнителя и степени наполнения, время полукристаллизации уменьшается с увеличением температуры изотермической кристаллизации (рисунок 2). Снижение времени кристаллизации наблюдается также при увеличении степени наполнения композита как гидроксиапатитом, так и трикальций фосфатом. Оба наполнителя обладают нуклеирующим эффектом. С ростом степени наполнения растет количество зародышей, инициирующих дальнейшую кристаллизацию. Следует отметить, что кристаллизация ненаполненного полилактида в данном температурном диапазоне не наблюдается.

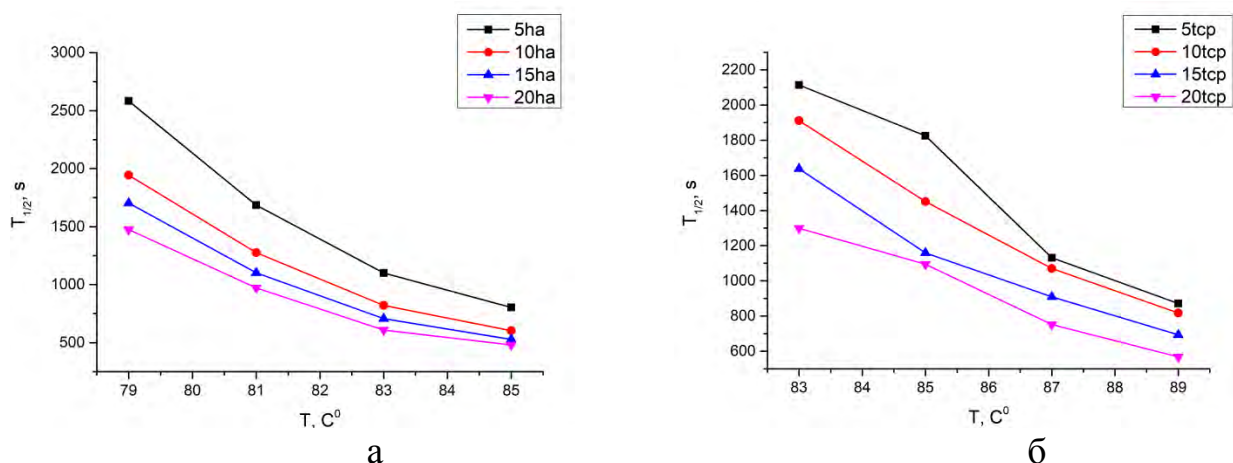


Рисунок 2 – Зависимость времени полукристаллизации $t_{1/2}$ от температуры T для композитов, наполненных гидроксиапатитом (а) и трикальций фосфатом (б). Степень наполнения композитов (5, 10, 15, 20 вес.%) указана на легенде.

При одинаковых температурах изотермической кристаллизации (83 °C и 85 °C) и равных степенях наполнения время полукристаллизации полилактида меньше для гидроксиапатита. Данное различие может быть объяснено различием морфологии частиц наполнителей (рисунок 3).

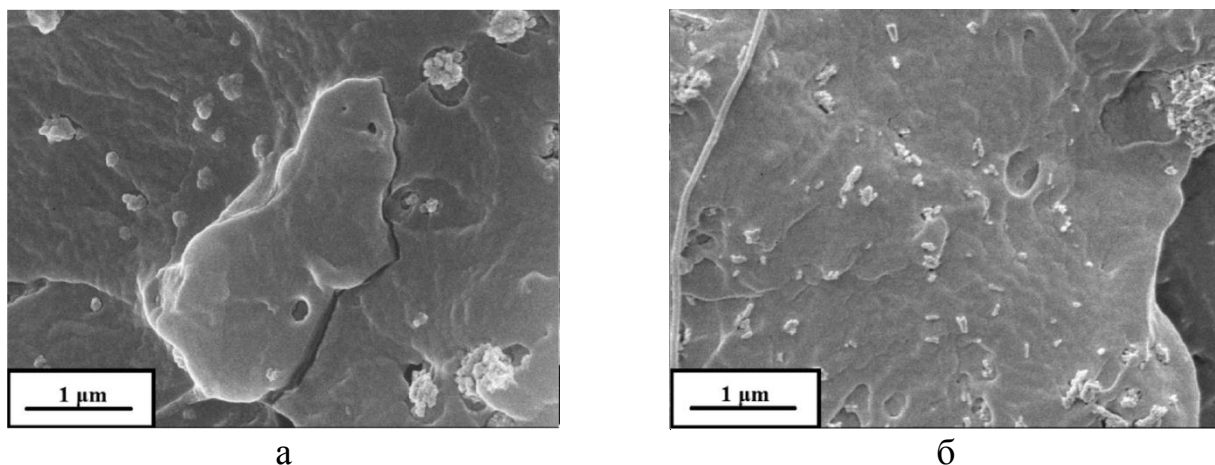


Рисунок 3 – СЭМ-изображения композитов PLLA с 5 вес.% ГА (а) и 5вес.% ТКФ (б). Отдельные частицы гидроксиапатита имеют сферическую форму диаметром 100–200 нм, в то время как частицы трикальцийфосфата вытянуты с соотношением сторон 3: 1 и длиной 160–200 нм.

Значения экспоненты Аврами n как в случае наполнения композита трикальцийфосфатом, так и в случае наполнения гидроксиапатитом лежат в диапазоне от 3 до 4 без явной зависимости от температуры или степени наполнения, что хорошо соответствует модели гетерофазного зародышеобразования и трехмерному линейному росту (таблица 2). Константа скорости k определяется балансом двух факторов: скорости зародышеобразования и скорости роста кристаллов. Для всех композитов значение $\ln k$ увеличивается с ростом температуры, что отвечает росту скорости кристаллизации. При этом для

фиксированной температуры значение $\ln k$ увеличивается с ростом доли неорганического наполнителя в полимерной матрице, что также указывает на нуклеирующий эффект этого наполнителя. Исключение составляет только композит с 20 вес.%-содержанием гидроксиапатита, что связано с его высокой скоростью кристаллизации при которой сложно зарегистрировать начало пика кристаллизации. Значения кинетического параметра k варьируются в диапазоне от $8,3 \cdot 10^{-7}$ до $2,5 \cdot 10^{-3}$.

Таблица 2 – Экспонента и константа Аврами кристаллизации.

Наполнитель	Температура кристаллизации	Степень наполнения							
		5%		10%		15%		20%	
		$\ln k$	n	$\ln k$	n	$\ln k$	n	$\ln k$	n
ГА	79 °C	-14	3,1	-13	3,2	-11	3,2	-10	3,8
	81 °C	-14	3,6	-12	2,9	-10	3,2	-7	3,2
	83 °C	-12	3,2	-11	3,5	-10	3,4	-6	3,6
	85 °C	-11	3,7	-10	3,3	-9	3,0	-7	2,9
ТКФ	83 °C	-12	2,9	-12	2,7	-11	3,1	-11	3,2
	85 °C	-11	2,7	-11	2,9	-10	3,1	-10	3,0
	87 °C	-11	3,3	-10	3,3	-10	2,9	-9	2,7
	89 °C	-10	3,3	-10	3,1	-9	3,3	-9	3,2

Можно сделать вывод, что гидроксиапатит ускоряет кристаллизацию PLLA в больше, чем трикальцийфосфат, и увеличение содержания наполнителя с 5 до 20 вес.% ускоряет кристаллизацию из-за увеличения числа зародышеобразователей. Разница в скорости кристаллизации имеет решающее значение и должна учитываться при изготовлении изделий из композитов PLLA с различными наполнителями и концентрациями.

Физико-механические характеристики полученных композитов

Для изучения эффекта наполнения и оптимизации содержания наполнителя были созданы композиты с концентрацией 1,5, 5, 10 и 20 вес.%. Из рисунка 4 видно, что модуль изгиба увеличивается от $3,8 \pm 0,1$ ГПа для ненаполненного PLLA до $6,3 \pm 0,6$ ГПа для композита с 20 вес.% гидроксиапатита. Прочность на изгиб имеет максимум 141 ± 6 МПа при содержании наполнителя 5 вес.%.

Как было показано ранее, наполнитель обладает сильным нуклеирующим эффектом. Приготовить полностью аморфные композитные образцы невозможно

из-за высокой скорости кристаллизации. Кристалличность увеличивается при увеличении содержания наполнителя (рисунок 4). Можно отметить, что значения кристалличности, измеренные методами ДСК и РСА, близки друг к другу. Таким образом, увеличение модуля может быть вызвано как введением жесткого наполнителя, так и увеличением степени кристалличности полимерной матрицы. Дополнительные исследования были проведены для разделения этих двух эффектов.

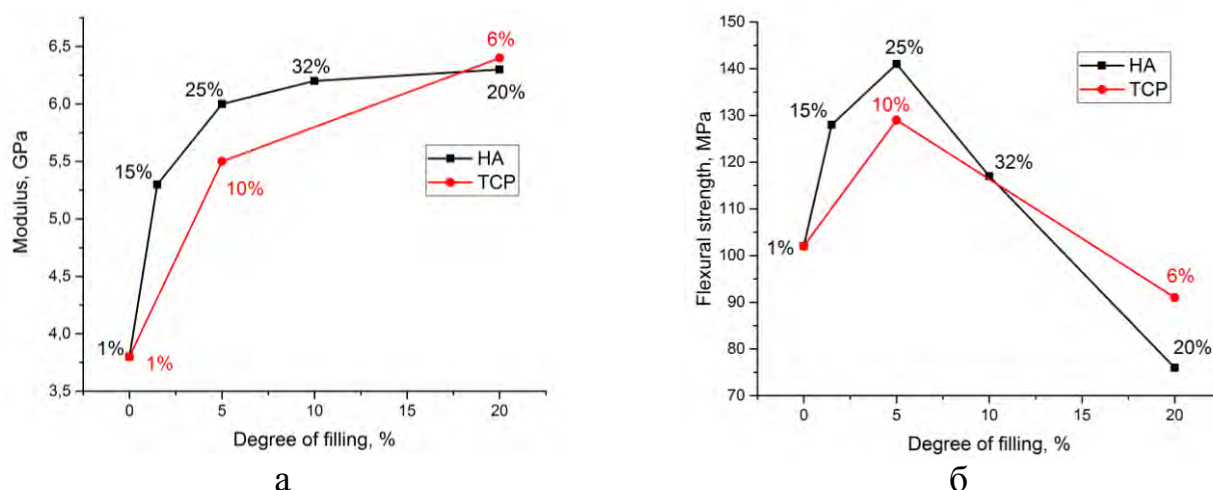


Рисунок 4 – Влияние содержания наполнителя на модуль (а) и прочность на изгиб (б) композитов PLLA / ГА и PLLA / ТКФ. На графиках указана степень кристалличности полимерной матрицы.

Для получения образцов с одинаковой кристалличностью их отжигали при 140 °С в течение одного часа в вакуумном шкафу. Степень кристалличности $\alpha = 40 \pm 3\%$ была достигнута независимо от концентрации и типа наполнителя. Как показано в таблице 3, модуль изгиба отожженных образцов увеличивается с увеличением содержания наполнителя. Например, модуль чистого полилактида составляет $6,0 \pm 0,1$ ГПа, а для композита с 20 вес.% гидроксиапатита равен $7,0 \pm 0,1$ ГПа. Поскольку кристалличность образцов одинакова, этот эффект напрямую связан с введением жесткого наполнителя. Прочность на изгиб демонстрирует тенденцию к увеличению при добавлении 5 вес.% гидроксиапатита или трикальцийфосфата. Увеличение содержания наполнителя до 20 вес.% приводит к повышению хрупкости образцов, что сопровождается снижением прочности. Таким образом, установлено, что для образцов с максимальной кристалличностью вклад наполнителя в увеличение модуля упругости на изгиб составляет 0,3-1 ГПа в зависимости от содержания и типа наполнителя.

Таблица 3 – Механические характеристики отоженных образцов с одинаковой кристалличностью полимерной матрицы и различным содержанием наполнителя (степень кристалличности $40 \pm 3\%$).

Образец	Модуль на изгиб, ГПа	Прочность на изгиб, МПа	Деформация, %
PLLA	$6,0 \pm 0,1$	134 ± 10	$2,9 \pm 0,4$
PLLA-5HA	$6,3 \pm 0,1$	140 ± 3	$3,5 \pm 0,3$
PLLA-20HA	$7,0 \pm 0,1$	92 ± 4	$1,5 \pm 0,1$
PLLA-5TCP	$6,3 \pm 0,6$	144 ± 8	$4,3 \pm 0,2$
PLLA-20TCP	$6,8 \pm 0,1$	111 ± 6	$2,0 \pm 0,2$

Тем не менее было важно изучить, отличается ли эффект наполнителя для образцов с более низкими значениями кристалличности. Путем отжига в течение разного времени были получены образцы ненаполненного PLLA с различной степенью кристалличности. Сопоставляя механические свойства композитов и ненаполненного PLLA с близкой кристалличностью, не трудно видеть, что для образцов с 12% кристалличностью введение 1,5 вес.% гидроксиапатита приводит к увеличению модуля с $4,3 \pm 0,4$ ГПа только до $5,3 \pm 0,1$ ГПа. Максимальная прочность на изгиб, равная 141 ± 6 МПа была достигнута при 5 вес.% содержании гидроксиапатита, степень кристалличности $\alpha = 24\%$, в то время как для ненаполненного PLLA с той же степенью кристалличности она составляла приблизительно 125 МПа. Таким образом, можно сделать вывод, что увеличение механических характеристик обусловлено не только введением жесткого наполнителя, но и увеличением степени кристалличности полимерной матрицы.

Увеличение совместимости наполнителя и полимерной матрицы

Для улучшения совместимости гидрофильного наполнителя и гидрофобной матрицы проводили модификацию гидроксиапатита 10-50 % растворами молочной кислоты в этаноле. Агломераты частиц разбивали с помощью ультразвукового щупа в течение 10 минут. Для удаления непрореагировавшей молочной кислоты, полученный гидроксиапатит центрифугировали в течение 15 мин в ультрацентрифуге при перегрузке 80 000 g. После центрифугирования удаляли супернатант и добавляли равное количество этанола. Процесс повторяли 6–8 раз, добиваясь степени разбавления не менее 6000 раз. Отсутствие молочной кислоты в супернатанте подтверждали с помощью ИК-спектроскопии.

Для качественного обнаружения наличия прививки молочной кислоты проводили ИК-спектроскопию полученных порошков (рисунок 5а). На всех спектрах наблюдаются полосы, характерные для фосфатов кальция, такие как

деформационные колебания ($550\text{--}605\text{ см}^{-1}$) и валентные ($960\text{--}1200\text{ см}^{-1}$) колебания фосфатных групп. Слабые полосы в области $1550\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ характерны колебаниям группы карбоксилат-ионов --COO^- . В модифицированном 50% раствором молочной кислоты гидроксиапатите отмечены полосы в области $2750\text{--}2900\text{ см}^{-1}$, относящиеся к валентным колебаниям метильных групп (C–H), а также полоса при $800\text{--}900\text{ см}^{-1}$, относящаяся к PO_4^{3-} . Полосы в диапазоне $3500\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ относятся к гидроксильной группе, содержащейся в молочной кислоте.

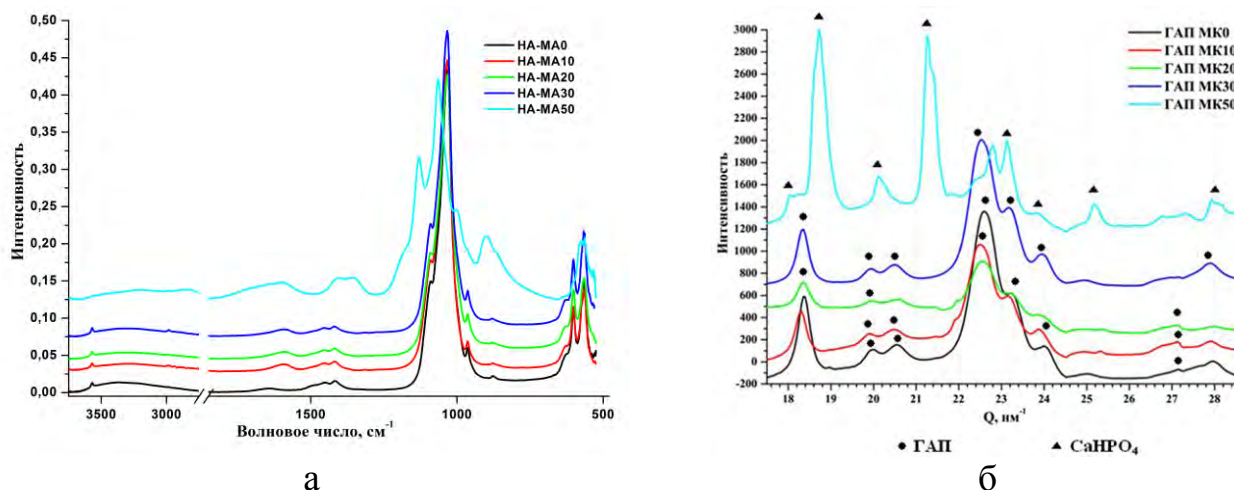


Рисунок 5 – ИК-спектры (а) и кривые распределения интенсивности рентгеновского рассеяния (б) исходного гидроксиапатита (НА-МА0) и модифицированного 10-50% растворами молочной кислоты в этаноле.

Уменьшение интенсивности колебаний в диапазоне $1450\text{--}1400\text{ см}^{-1}$, относящихся к группе --OH гидроксиапатита, свидетельствует о том, что поверхностное взаимодействие гидроксиапатита с молочной кислотой происходит по гидроксильной группе. Полосы в диапазоне $1650\text{--}1550\text{ см}^{-1}$ свидетельствуют о присутствии карбоксилат-ионов в образце. Поскольку вся несвязанная молочная кислота была удалена, то можно сделать заключение о наличии привитой молочной кислоты. Для подтверждения данной реакции проводили рентгеноструктурный анализ. Образцы, модифицированные 10, 20 и 30% раствором молочной кислоты, полностью соответствуют структуре гидроксиапатита (рисунок 5б). В образце ГАП-МК50, модифицированном 50% раствором молочной кислоты, произошли структурные изменения. Пики на рентгенограмме соответствуют гидрофосфату кальция.

Таким образом, проведена модификация порошка гидроксиапатита раствором молочной кислоты в спирте. Максимальное количество привитой молочной кислоты составило 3 вес.% в образце, модифицированном 30% раствором молочной кислоты. При модификации 50% раствором кислоты

происходят структурные изменения с образованием гидрофосфата кальция и лактата кальция, что подтверждено данными рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии.

Используя полученные модифицированные наполнителями, были изготовлены композиционные материалы. Наибольшее увеличение модуля на изгиб наблюдается у композита PLLA-ГА-МК30 и достигает значения $7,53 \pm 0,13$ ГПа при 20 вес.% наполнения, в то время как у композита, наполненного немодифицированным диспергированным гидроксиапатитом, модуль составляет всего $6,84 \pm 0,07$ ГПа. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что на модуль Юнга и модуль на изгиб модификация гидроксиапатита молочной кислотой повлияла положительно, что свидетельствует об улучшенной адгезии полимера к модифицированному наполнителю. Прочность на изгиб увеличивалась для всех композитов при введении наполнителя и достигает максимальных значений 132 ± 3 МПа при степени наполнения 15 вес.% модифицированным гидроксиапатитом, однако с дальнейшим увеличением содержания наполнителя прочность у всех образцов снижалась (рисунок 6).

Таким образом, исследования физико-механических свойств показали, что наличие привитой молочной кислоты на гидроксиапатите приводит к увеличению модуля как на изгиб, так и при растяжении от $6,84 \pm 0,07$ ГПа до $7,53 \pm 0,13$ ГПа и от $1,78 \pm 0,07$ ГПа до $2,03 \pm 0,06$ ГПа при 20 вес.% наполнения, соответственно. Полученные данные свидетельствует об улучшенной адгезии гидрофобного полимера к гидрофильному наполнителю.

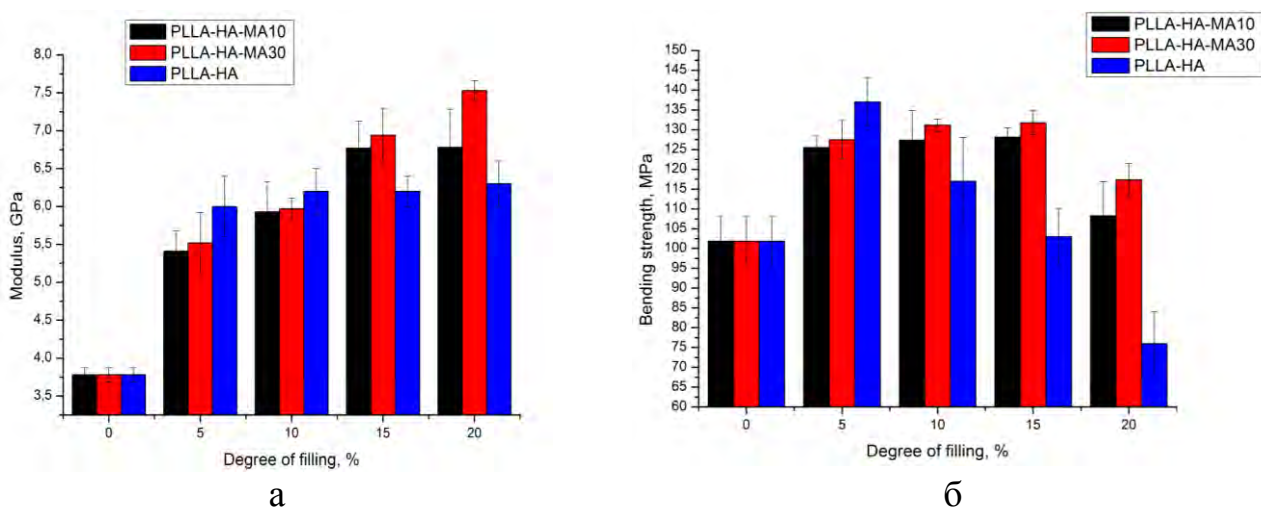


Рисунок 6 – Модуль (а) и прочность (б) на изгиб композитов, наполненных модифицированным гидроксиапатитом.

В главе 4 представлены результаты исследования кинетики деградации полимерных материалов.

Визуализация процессов деградации *in vitro*

Несмотря на активные исследования последних лет, биоразложение полимеров остается трудно прогнозируемым. Изучение процессов деградации полимеров и композитов на их основе позволит создавать материалы с контролируемыми сроками разложения. Исследования *in vitro* дают базовые знания основных принципов деградации, на которых основывается дизайн имплантата.

Гидролиз является основным механизмом деградации полиэфигов. В работе исследовали биоразлагаемые полимеры и сополимеры на основе L,L-лактида, D,L-лактида и ϵ -капролактона на протяжении 6 месяцев деградации в воде при температуре 37 °C методом высокочастотной импульсной акустической микроскопии. Акустические изображения демонстрируют эволюцию внутренних неоднородностей в одном и том же образце во время деградации. Так в поли(L-лактиде) и поли(D,L-лактиде) (PDLLA) в начале деградации образуются пустоты в объеме. Уменьшение молекулярной массы сопровождается формированием новых пустот вблизи уже существующих. Увеличение количества и размера внутренних пустот происходило в течение 25 недель деградации полимера (рисунок 7), что указывает на возможную потерю упругих и механических свойств на больших сроках разложения.

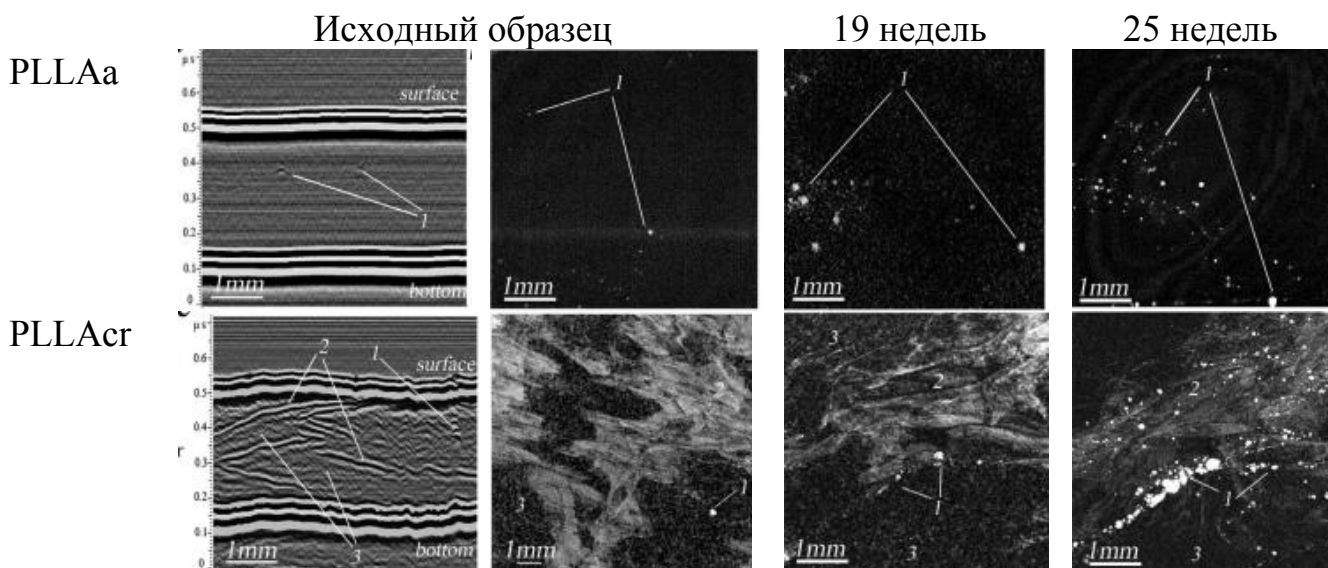


Рисунок 7 – Изменения внутренней структуры аморфного (PLLAa) и кристаллического (PLLAcr) поли(L-лактида) при химическом гидролизе.

Измерения упругих свойств (скоростей продольных и поперечных звуковых волн (таблица 4)) сравнивали с изменениями внутренней микроструктуры и кристалличности полимеров в процессе гидролиза, а также уменьшением молекулярной массы полимеров. Как для образцов поликапролактона (PCL), так и для образцов сополимера лактида и капролактона (PLCL) было обнаружено увеличение скорости звука. Из-за низкой температуры стеклования поликапролактон рекристаллизуется, что приводит к увеличению продольной скорости звука в с 1,90 до 2,03 км/с.

Таблица 4 – Изменения скорости продольных C_L и поперечных C_T звуковых волн в полимерах при химическом гидролизе.

	<i>PLLAa</i>		<i>PLLAcr</i>		<i>PDLLA</i>		<i>PLCL</i>	<i>PCL</i>
Недели	C_L , км/с	C_T , км/с	C_L , км/с	C_T , км/с	C_L , км/с	C_T , км/с	C_L , км/с	C_L , км/с
0	2,28	1,19	2,28	1,19	2,22	1,15	2,11	1,90
2					2,22	1,15	2,11	1,90
4					2,21	1,15	2,14	1,91
6					2,21	1,14	2,15	1,92
8					2,20	1,14	2,17	1,98
10					2,20	1,14	2,17	2,00
12					2,19	1,14	2,16-2,17	2,01
14					2,14	1,10	2,16-2,17	2,02
17					2,11	1,07	2,15-2,17	2,03
19					2,09	1,05	2,15-2,17	2,03
25					2,05	1,02	2,00-2,17	2,03

В случае сополимера лактида и капролактона увеличение скорости звука с 2,11 до 2,17 км/с обусловлено увеличением кристалличности с полностью аморфного образца до $\sim 50\%$ на 8 неделе деградации. Рост степени кристалличности приводит к увеличению плотности PLCL, что влияет на модули упругости и скорость распространения звука. Кроме того, упорядоченные структуры обеспечивают лучшее распространение упругих волн в объеме полимера. Наблюдаемые уменьшения скоростей звука через 19 недель процесса гидролиза определяются уменьшением молекулярных характеристик (рисунок 8а), а также образовании внутренних полостей. Монотонное смещение молекулярно-массового распределения говорит о преимущественно случайном разрыве полимерной цепи при гидролизе.

Таким образом, комплексно изучено изменение объемной структуры и упругих свойств биоразлагаемых полимеров при химическом гидролизе, что позволило закономерно регулировать свойства конечного материала.

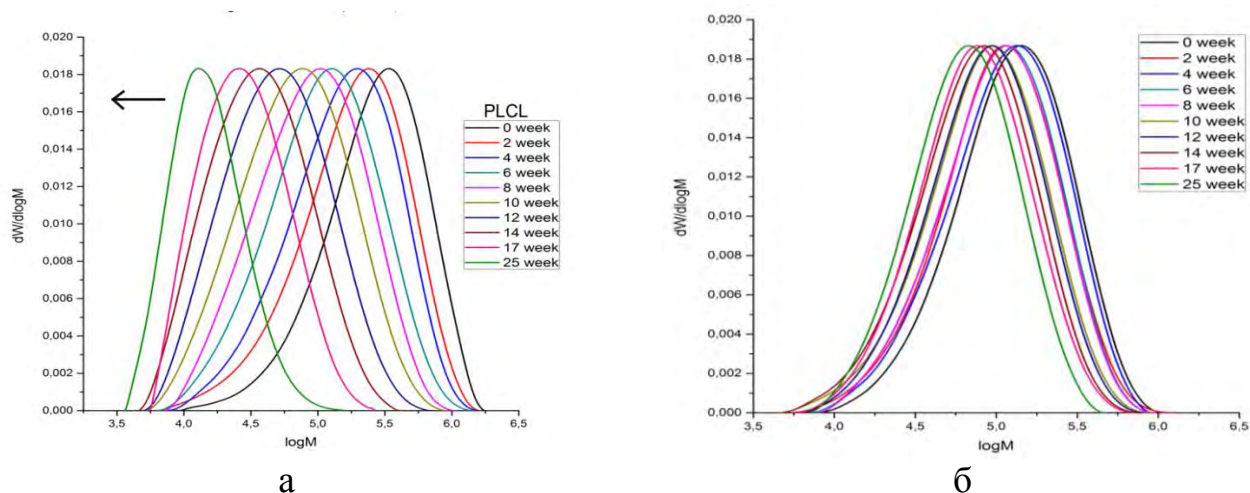


Рисунок 8 – Изменение молекулярно-массового распределения сополимера лактида и капролактона (а) и аморфного поли(L-лактида) (б) при деградации.

Кинетические модели деградации

При создании изделий для травматологии и ортопедии изменение молекулярной массы во время деградации играет ключевую роль. Зависимость обратной величины среднечисленной молекулярной массы полимера $1/M_n$ от времени разложения характеризует процесс образования продуктов разложения (рисунок 9). Для образцов из поли(D,L-лактида), поликапролактона и сополимера L-лактида и капролактона наблюдается увеличение скорости гидролиза спустя 2 месяца деградации, в то время как аморфный и кристаллический полилактид напротив демонстрирует линейную зависимость величины $1/M_n$ от времени разложения на всем исследуемом периоде. При гидролизе сложных полиэфиров образуются кислые продукты, содержащие (-COOH)-группы на концах цепи. Эти продукты могут дополнительно ускорять реакцию.

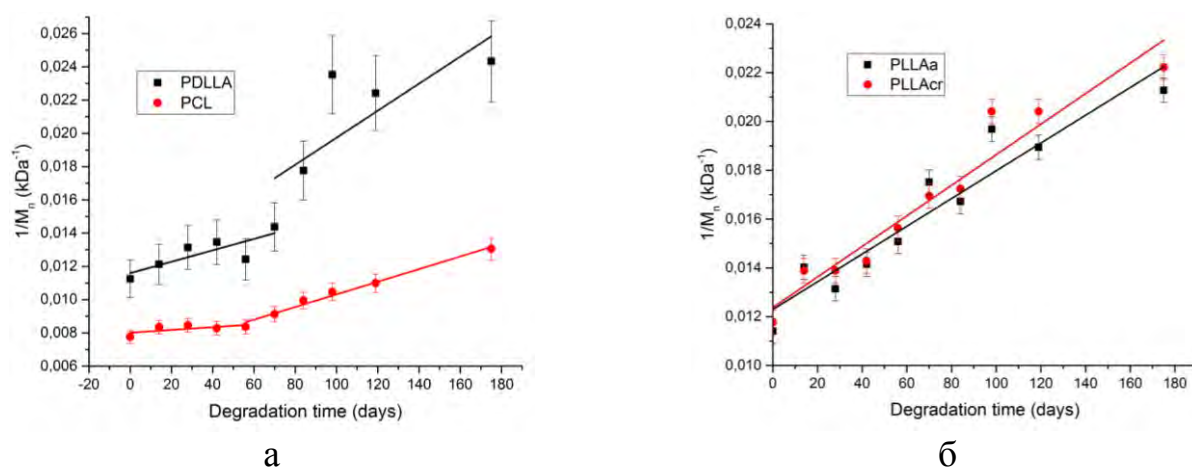


Рисунок 9 – Зависимость обратной величины среднечисленной молекулярной массы поли(D,L-лактида) и поликапролактона (а), а также аморфного и кристаллического поли(L-лактида) (б) от времени разложения.

Лю, Спарер и Унтерекер предложили модель деградации по механизму второго порядка. Считают, что гидролитическая деградация зависит только от количества сложноэфирных связей и воды в полимере, а не от образования групп карбоновых кислот. При этом выделяют три фазы разложения. Во время первой фазы полимер насыщается водой, на второй фазе происходит гидролиз, но низкомолекулярные продукты остаются внутри образца. Когда гидролиз достигает третьей фазы, низкомолекулярные продукты начинают растворяться в воде. Начальная молекулярная масса не оказывает значительного влияния на скорость разложения фазы 2, но будет влиять на продолжительность всех фаз эрозии. Зависимость обратного числа связей в цепи полимера N как функции времени t описывается следующим уравнением

$$\frac{1}{N(t)} = k_2 \cdot C_s \cdot (t - t_i)$$

где C_s – растворимость воды в полимере (константа), t_i – эффективное время индукции объемной эрозии, если разрыв связи происходит намного медленнее чем процесс насыщения, то t_i – время, за которое полимер насыщается водой (фаза 1). Это уравнение не учитывает гидролиз, происходящий во время фазы 1, а при начале фазы 3 перестает быть применимым. Учитывая вышесказанное, данная модель применима для трех исследуемых образцов, а именно полилактида и поликапролактона.

Эффективное время объемной индукции больше в случае поликапролактона и равно 14 дням, у полилактида как аморфного, так и кристаллического данное время равно 5 дням. Это различие объясняется большей гидрофобностью поликапролактона. Значения констант скорости реакции составили $2,2 \cdot 10^{-3}$ день⁻¹ и $1,8 \cdot 10^{-3}$ день⁻¹, соответственно.

В теории Питта предполагается, что только изменение числа групп карбоновой кислоты влияет на скорость гидролиза, а уменьшение сложноэфирных связей не влияет на скорость разложения и им можно пренебречь. При этом существует линейная зависимость между логарифмом молекулярной массы полимера и временем разложения. Теория Питта не учитывает влияние процессов переноса в полимерах на разложение. Кажущуюся константу скорости разложения k при деградации объемно разлагающихся полиэфиров можно определить из формулы:

$$\log M = \log M_0 - kt$$

где M_0 и M – молекулярные массы до начала разложения и во время, соответственно. Полученные значения приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Рассчитанные значения кажущейся константы скорости разложения полиэфиров при экспериментах *in vitro*.

Полимер	Кажущаяся константа скорости разложения, $\times 10^{-3}$ день $^{-1}$
PLLAa	1,6 $\pm$ 0,3
PLLAcr	1,6 $\pm$ 0,2
PDLLA	2,3 $\pm$ 0,3
PLCL	6,4 $\pm$ 0,4
PCL	1,3 $\pm$ 0,2

Как видно из таблицы 5, наибольшей скоростью разложения обладает сополимер лактида и капролактона. Быстрое уменьшение молекулярной массы говорит о преимущественно статистическом разрыве полимерной цепи (рисунок 8). Скорости разложения поликапролактона, а также аморфного и кристаллического полилактида близки. При этом как в случае аморфного, так и в случае высоко кристаллического полилактида наблюдается монотонное снижение молекулярной массы во время всего исследуемого периода деградации, полидисперсность остается неизменной вплоть до 14 недели гидролиза, а затем начинает уменьшаться с 1,9 для исходного образца до 1,7 на 25 неделе деградации. Отсутствие различий в изменении молекулярной массы обоих образцов полилактида можно объяснить малыми временами гидролиза.

Таким образом, применение моделей деградации к исследуемым материалам позволило наблюдать автокаталитическое ускорение через 2 месяца гидролиза образцов поли(D,L-лактида), поликапролактона и сополимера L-лактида и капролактона. Модель Лю и соавторов применима только к медленно деградирующим полимерам, в то время как модель Питта хорошо описывает деградацию всех исследуемых полиэфиров. Наибольшей скоростью разложения обладает сополимер L-лактида и капролактона, быстрое уменьшение молекулярной массы которого свидетельствует о преимущественно статистическом разрыве полимерной цепи. Образцы аморфного и кристаллического полилактида имеют одинаковые скорости разложения и изменения молекулярной массы, что объясняет малыми временами гидролиза.

В главе 5 представлены результаты исследования *in vivo* биосовместимости и биоактивности.

Любое хирургическое вмешательство, в том числе и имплантация биоразлагаемого изделия, приводит к воспалительному процессу, активирующему

деятельность ферментов и клеток. Место введения имплантата играет важную роль, так как от этого зависит количество и состав клеток и выделяемых ферментов. Смоделировать реакцию живого организма на инородное тело в экспериментах *in vitro* не представляется возможным. Только исследования *in vivo* могут дать ответ на вопрос «Какими свойствами должен обладать материал для тканевой инженерии?».

Исследования биосовместимости проводились на 15 видах материала, различающихся составом полимерной матрицы, видом наполнителя и степенью наполнения (таблица 6). Из данных материалов методом литья под давлением изготавливали цилиндрические заготовки, затем обрабатывали их на гравировально-фрезерном станке для получения канюлированного винта диаметром 4 мм и длиной 15 мм. Стерилизацию проводили гамма-облучением, доза 25 кГр. Объектом исследований были овцы в возрасте 8 месяцев. Винты внедряли в метаэпифизарную зону проксимальной части большеберцовой и локтевой костей. Исследования проводили на 3 сроках деградации – 3, 6 и 12 месяцев, по 5 винтов на каждый срок каждой серии, итого 15 винтов одного материала.

Таблица 6 – Композиционные материалы, исследованные *in vivo*.

Образец	Полимерная матрица	Вид наполнителя	Степень наполнения, вес. %
PLLAa	Поли(L-лактид) аморфный	-	-
PLLA-5TCP	Поли(L-лактид)	Трикальций фосфат	5
PLLA-5HA	Поли(L-лактид)	Гидроксиапатит	5
PLLA-20TCP	Поли(L-лактид)	Трикальций фосфат	20
PLLA-20HA	Поли(L-лактид)	Гидроксиапатит	20
PLLAcr	Поли(L-лактид) крист.	-	-
PLLAcr-5HA	Поли(L-лактид) крист.	Гидроксиапатит	5
PLLAcr-20HA	Поли(L-лактид) крист.	Гидроксиапатит	20
PDLLA	Поли(D,L-лактид)	-	-
PDLLA-5TCP	Поли(D,L-лактид)	Трикальций фосфат	5
PDLLA-5HA	Поли(D,L-лактид)	Гидроксиапатит	5
PDLLA-20TCP	Поли(D,L-лактид)	Трикальций фосфат	20
PDLLA-20HA	Поли(D,L-лактид)	Гидроксиапатит	20
PLGA	Поли(L-лактид-со-гликолид)	-	-
PLGA-20HA	Поли(L-лактид-со-гликолид)	Гидроксиапатит	20

После вывода животного из эксперимента вырезали проксимальную часть кости, далее с помощью компьютерной томографии устанавливали более локально место имплантации винта, вырезали костный блок для гистологических исследований.

Все винты на основе поли(L-лактида) были хорошо различимы на компьютерной томографии вплоть до профиля резьбы даже спустя год после имплантации (рисунок 10). В то время как у винтов на основе поли(D,L-лактида) и сополимера лактида с гликолидом спустя 6 месяцев резьба была сильно сглажена, а спустя 12 месяцев не все изделия были обнаружены на компьютерной томографии.



Рисунок 10 – Компьютерная томография костного блока с винтом из композита поли(L-лактида), наполненного 5 вес.% ТКФ, (а) и поли(D,L-лактида) (б) через 12 месяцев резорбции.

Биоразлагаемые импланты всех групп обладают выраженной биосовместимостью, так как воспалительная реакция окружающих тканей была минимально выражена через 3 месяца, и полностью отсутствовала через год после внедрения винтов. Процессы остеиндукции присутствовали во всех случаях. Так у винтов из поли(D,L-лактида) с 5 вес.% ТКФ через 6 месяцев имплантации наблюдался прямой остеогенез (рисунок 11), а для винтов из поли(L-лактида) и его композитов характерен был непрямой остеогенез с образованием капсулы из грубоволокнистой соединительной ткани.

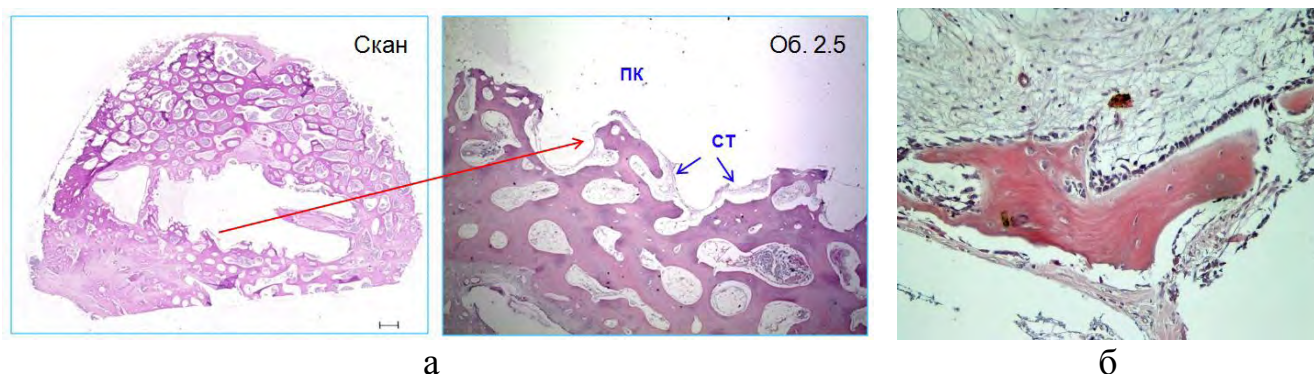


Рисунок 11 – Микропрепараты костной ткани с винтом из поли(D,L-лактида) с 5 вес.% ТКФ через 3 (а) и 6 (б) месяцев имплантации.

Результаты позволяют рекомендовать данные композиционные материалы со свойствами биорезорбции для использования в травматолого-ортопедической практике в качестве материала для изготовления различных крепежных

имплантов для остеосинтеза и сухожильных пластик, а также с целью замещения дефектов костных тканей и оптимизации процесса остеоиндукции.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика получения композиционных материалов на основе сополимеров лактида и фосфатов кальция, обеспечивающая равномерное распределение наполнителя на субмикронном уровне и механические свойства, соответствующие нативной костной ткани.
2. Исследование кинетики кристаллизации полимерной матрицы методом дифференциальной сканирующей калориметрии показало, что КФ наполнители обладают значительным нуклеирующим эффектом, и увеличение содержания наполнителя с 5 до 20 вес.% ускоряет кристаллизацию, причем гидроксиапатит – в большей степени, чем трикальций фосфат.
3. Комплексно изучено влияние наполнителя на механические свойства и на надмолекулярную структуру. Показано, что максимальная прочность на изгиб (141 МПа) достигается при введении 5 вес.% гидроксиапатита, а модуль упругости при 20 вес.% (6,3 ГПа). Для ненаполненного полилактида эти значения составляют 102 МПа и 3,8 ГПа соответственно. Установлено, что увеличение механических характеристик обусловлено не только введением жесткого наполнителя, но и увеличением степени кристалличности полимерной матрицы.
4. Проведена модификация порошка гидроксиапатита раствором молочной кислоты в спирте. Максимальное количество привитой молочной кислоты составило 3 вес.% в образце, модифицированном 30% раствором молочной кислоты. Прививка молочной кислоты на гидроксиапатите приводит к увеличению модуля композита на изгиб и при растяжении от $6,84 \pm 0,07$ ГПа до $7,53 \pm 0,13$ ГПа и от $1,78 \pm 0,07$ ГПа до $2,03 \pm 0,06$ ГПа при 20 вес.% наполнения, соответственно.
5. Изучена эволюция структуры и упругих свойств полимеров на основе L,L-лактида, D,L-лактида и ϵ -капролактона при деградации *in vitro* с помощью высокочастотной импульсной акустической микроскопии. Показано, что уменьшение молекулярной массы сопровождается формированием пустот в материале. Применение кинетических моделей деградации позволило наблюдать автокаталитическое ускорение через 2 месяца гидролиза образцов поли(D,L-лактида), поликапролактона и сополимера L-лактида и капролактона. При этом наибольшей скоростью разложения обладает сополимер L-лактида и

капролактона, быстрое уменьшение молекулярной массы которого свидетельствует о преимущественно статистическом разрыве полимерной цепи.

6. Испытания изделий *in vivo* на показали, что биоразлагаемые имплантаты всех групп обладают выраженной биосовместимостью. Винты на основе поли(D,L-лактида) и сополимера L-лактида с гликолидом деградируют значительно быстрее винтов на основе поли(L-лактида). Процессы остеоиндукции присутствовали во всех случаях. Так вторичный остеогенез наблюдается случае поли(D,L-лактида), а, например, в случае винтов из композиционного материала на основе поли(L-лактида), наполненного 5 вес.% трикальций фосфата, происходит комбинация первичного и вторичного остеогенеза. Продемонстрирована перспективность использования полученных материалов для изготовления различных крепежных изделий для травматологии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. **Demina V.A.**, Krashennnikov S.V., Buzin A.I., Kamyshinsky R.A., Sadovskaya N.V., Goncharov E.N., Zhukova N.A., Khvostov M.V., Pavlova A.V., Tolstikova T.G., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable poly(L-lactide)/calcium phosphate composites with improved properties for orthopedics: Effect of filler and polymer crystallinity // Materials Science & Engineering C.2020. V.112. P.110813-1-8.

2. Morokov E.S., **Demina V.A.**, Sedush N.G., Kalinin K.T., Khramtsova E.A., Dmitryakov P.V., Bakirov A.V., Grigoriev T.E., Levin V.M., Chvalun S.N. Noninvasive high-frequency acoustic microscopy for 3D visualization of microstructure and estimation of elastic properties during hydrolytic degradation of lactide and ϵ -caprolactone polymers // Acta Biomaterialia. 2020. V. 109. P. 61-72.

3. Morokov E.S., **Demina V.A.**, Sedush N.G., Khramtsova E.A., Zykova A.K., Grigoriev T.E., Petronyuk Y.S., Chvalun S.N., Levin V.M. Structural and mechanical properties of PLA-hydroxyapatite composites studied by the scanning impulse acoustic microscopy // AIP Conference Proceedings. 2018. P. 020138.

4. Гомзяк В.И., **Демина В.А.**, Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н.. Биоразлагаемые полимерные материалы: от импланта к органу // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12, №5. С. 5-20.

5. Агаджанян В.В., Пронских, А.А., **Демина В.А.**, Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биodeградируемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт // Политравма. 2016. № 4. С. 85-93.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Пат. 2703645, Российская Федерация, МПК C01B 25/32, C01F 11/00, C07C 59/08, B01J 19/10, A61L 27/12. Способ получения органомодифицированного гидроксиапатита / Демина Варвара Анатольевна, Поляков Дмитрий Константинович, Малахов Сергей Николаевич, Седуш Никита Геннадьевич, Чвалун Сергей Николаевич. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт" (RU). № 2019117425; заявл. 05.06.2019; опубл. 21.10.2019 Бюл. № 30. 8 с: ил.

Тезисы докладов:

1. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Крашенинников С.Н., Чвалун С.Н. Biodegradable composite materials based on polylactide and calcium phosphates with advanced properties for orthopedics // 83 Prague meeting on macromolecules “Polymers in medicine 2019”, июнь 2019 г.

2. **Демина В.А.**, Мороков Е.С., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. *In vitro* исследования гидролитической деградации биоразлагаемых полимеров методом акустической микроскопии // XXXI симпозиум Современная химическая физика, сентябрь 2019 г.

3. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Бузин А.И., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые композиционные материалы на основе полилактида и фосфатов кальция для ортопедии // XXX симпозиум Современная химическая физика, 16-27 сентября 2018 г.

4. **Демина В.А.**, Бабичева А.А., Седуш Н.Г., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Композиты биомедицинского назначения на основе полилактида и модифицированных фосфатов кальция // VII Бакеевская Всероссийская с международным участием конференция «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты», 07-12 октября 2018 г.

5. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Композиционные материалы на основе полилактида. // Национальная молодежная научная школа «Синхротронные и нейтронные исследования», 26 июня – 7 июля 2017 г.

6. Седуш Н.Г., **Демина В.А.**, Колпачков Е.Д., Калинин К.Т., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Композиционные материалы на основе полилактида и фосфатов кальция, полученные смешением в расплаве и

полимеризацией *in situ* // VII Всероссийская Каргинская конференция (Полимеры-2017). 13–17 июня 2017 г.

7. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Композиционные материалы на основе полилактида и фосфатов кальция // XXIX Симпозиум «Современная химическая физика». 17–28 сентября 2017 г.

8. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Биосовместимые биоразлагаемые композиционные материалы на основе полилактида и гидроксиапатита для ортопедии и травматологии // VI Бакеевская Всероссийская с международным участием конференция «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокompозиты», 9-14 октября 2016 г.

9. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Полимерные композиционные материалы на основе полилактида и кальцийфосфатных наполнителей. Структура и свойства // 59-я научная конференция МФТИ. Молекулярная и химическая физика, 21–26 ноября 2016 г.

10. **Демина В.А.**, Седуш Н.Г., Крашенинников С.В., Чвалун С.Н. Влияние кальцийфосфатных наполнителей на структуру и свойства композиционного материала на основе полилактида // XIV Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа. 8-11 ноября 2016 г.

11. Седуш Н.Г., **Демина В.А.**, Чвалун С.Н. Исследование наночастиц на основе сополимера D,L-лактида с гликолидом с применением малоуглового рентгеновского рассеяния // Первый Российский кристаллографический конгресс, 21–26 ноября 2016 г.