

На правах рукописи



ШКАРИНА Светлана Николаевна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, СТРУКТУРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ И СВОЙСТВА КОМПОЗИТНЫХ СКЭФФОЛДОВ НА
ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И МОДИФИЦИРОВАННОГО
ГИДРОКСИАПАТИТА, СФОРМИРОВАННЫХ МЕТОДОМ
ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЯ**

05.11.17 Приборы, системы и изделия медицинского назначения

01.04.07 Физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук, доцент
Сурменев Роман Анатольевич

Официальные оппоненты: **Новиков Алексей Алексеевич**
доктор технических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный технический университет» (г. Омск), профессор кафедры «Машиностроение и материаловедение»

Курзина Ирина Александровна
доктор физико-математических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск), профессор кафедры физической и коллоидной химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск

Защита состоится «25» декабря 2018 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.09 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, ул. Савиных 7

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634055, г. Томск, ул. Белинского, 53а; и на сайте: <http://portal.tpu.ru/council/916/worklist>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.269.09
кандидат технических наук, доцент



Е.А. Шевелева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Проблема, связанная с восстановлением и лечением поврежденных костных тканей организма человека, обусловлена комплексом социальных и физиологических причин. Традиционные подходы, в основе которых лежит лечение дефектов ауто-, гомологичными или металлическими материалами, имеют ряд недостатков и сложно устранимых ограничений. В наши дни существует огромная потребность в разработке новых способов получения биокompозитов с заданными свойствами, позволяющих более эффективно управлять процессами регенерации костных тканей и сократить срок реабилитационного периода, что является одним из важнейших подходов медицинского материаловедения.

Одним из перспективных направлений данной области является разработка и исследование структуры и свойств биокompозитных скэффолдов (конструкций, матриц), обладающих заданным набором физико-химических и эксплуатационных свойств. Скэффолды имитируют внеклеточный костный матрикс (ВКМ), и используются для направленного восстановления структуры и функциональности поврежденной или утраченной костной ткани. Основными требованиями при выборе материалов и методов, для создания такого рода конструкций являются: биосовместимость используемых биоматериалов; оптимальная скорость их биодеградации, соответствующая росту собственной костной ткани; нетоксичность продуктов распада; наличие адгезивной поверхности, способствующей прикреплению и пролиферации клеток; структура и пористость, способствующая распределению клеток в объеме скэффолда, образованию кровеносных сосудов, доставке питательных веществ и удалению продуктов жизнедеятельности.

Лидирующее место среди множества биоматериалов, используемых для создания скэффолдов, занимает гидроксиапатит (ГА), благодаря его сходству по элементному и фазовому составу с костной тканью. Введение следовых элементов в кристаллическую решетку ГА, содержащихся в структуре костной ткани, в частности, катионов Sr^{2+} или анионов SiO_4^{4-} , является важным этапом на пути создания биокompозитов с улучшенными свойствами, так как позволяет управлять процессами биорастворения, ускорять процессы биоминерализации и остеоинтеграции конструкции в области дефекта, а также персонализировано решать проблемы, связанные с лечением костных тканей. Однако, низкая растворимость ГА в биологических жидкостях организма, а также высокая хрупкость, ограничивает применение данного биоматериала в чистом виде для создания скэффолдов. Ввиду того что костная ткань – это композитный материал, состоящий из ГА и природного коллагена, использование его в качестве наполнителя или модификатора матрицы-основы, которая зачастую выполняется из биополимера,

является перспективным подходом для создания подобного рода конструкции с оптимальным и заданным набором свойств. В качестве биоматериала основы конструкции может использоваться зарекомендовавший себя полиэфир – поликапролактон (ПКЛ), ввиду его биосовместимости, оптимальной для костной ткани скорости биodeградации (2–3 года) и нетоксичности продуктов распада, а также высокой механической прочности.

Одним из технологически удобных, финансово доступных и эффективных методов, позволяющих формировать скэффолды, по нашему мнению, является электроформование (ЭФ). Так как функциональность конструкций существенным образом определяется несколькими свойствами, которые включают структуру, фазовый и химический состав, то путем варьирования технологических параметров процесса ЭФ и состава технологической смеси, можно управлять этими свойствами.

Таким образом, в настоящем диссертационном исследовании реализован новый подход, заключающийся в разработке технологии получения скэффолдов на основе ПКЛ, обогащенных ГА с изоморфными замещениями, ионами Sr^{2+} или SiO_4^{4-} , которые обладают требуемым сочетанием физико-химических, эксплуатационных и технологических свойств, способствующих ускоренной регенерации поврежденных костных тканей. Выявление закономерностей, определяющих достижение заданных свойств композитных скэффолдов, представляет значительный научный и практический интерес.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время активно ведутся работы, посвященные разработке технологии получения композитных скэффолдов на основе ГА, как зарубежными, так и российскими учеными. Известны работы, в которых представлены исследования скэффолдов, модифицированных чистым ГА различной концентрации [1–4]. Меньше, но также существуют работы, посвященные созданию скэффолдов на основе ГА с различными катионными и анионными замещениями [5,6]. Данный факт отчетливо свидетельствует о перспективности данного направления исследований. В опубликованных работах продемонстрирована принципиальная возможность создания скэффолдов методом ЭФ, состоящих из случайно ориентированных нановолокон, модифицированных наночастицами ГА и его изоморфными разновидностями. Тем не менее такие конструкции не нашли широкого применения в медицинской практике ввиду нановолокнистой структуры, которая отличается недостаточной прочностью и препятствует проникновению во внутреннее пространство скэффолда костных клеток. Кроме того, на данный момент нет работ, направленных на изучение влияния концентрации ГА, в том числе с различными катионными и анионными замещениями, на морфологию, структуру, фазовый и химический состав композитных скэффолдов с беспорядочно и упорядоченно

ориентированными микроволокнами, имитирующими физическую структуру костной ткани, что обеспечивает прочность конструкции и сохранность ее формы в процессе имплантации. Данный факт является важным этапом на пути интеграции скэффолдов в медицинскую практику. Так как внутренняя структура во многом определяет взаимодействие скэффолда с окружающей средой организма, этому вопросу в данной работе уделяется особое внимание.

Цель диссертационного исследования состоит в установлении закономерностей получения композитных скэффолдов на основе поликапролактона и модифицированного гидроксиапатита, сформированных методом электроформования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Изучить элементный, фазовый и молекулярный состав поликапролактона и микрочастиц порошков-прекурсоров модифицированного гидроксиапатита, определить влияние ионов Sr^{2+} или SiO_4^{4-} на удельную поверхность дисперсных систем.

2. Изучить закономерности формирования скэффолдов из поликапролактона методом ЭФ в зависимости от параметров технологического процесса и получить композитные скэффолды на основе поликапролактона и гидроксиапатита, модифицированного Sr^{2+} или SiO_4^{4-} ионами, с беспорядочно или упорядоченно ориентированными волокнистыми структурами; установить влияние способов получения скэффолдов на их структуру и морфологию.

3. Выявить закономерности формирования структурно-морфологических и физико-химических свойств композитных скэффолдов в зависимости от массовой доли микрочастиц стронций- или кремнийзамещенного гидроксиапатита.

4. Исследовать смачиваемость поверхности и свободную поверхностную энергию композитных скэффолдов с различной концентрацией микрочастиц порошков-прекурсоров Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита.

5. Определить механизм биodeградации композитных скэффолдов в модельном биологическом растворе натрий фосфатного буфера (phosphate buffered saline – PBS).

6. Провести биологические исследования *in vitro* на цитотоксичность, биоактивность и определить влияние катионов Sr^{2+} или анионов SiO_4^{4-} в структуре ГА на жизнеспособность и жизнедеятельность клеточных культур.

Научная новизна. В работе впервые:

1. Разработан способ получения композитных скэффолдов с микроструктурой, состоящей из беспорядочно ($0-180^\circ$) или упорядоченно ($60-120^\circ$) ориенти-

рованных относительно оси z полярной системы координат волокон с мультимодальным распределением по диаметру, модифицированных, в частности, микрочастицами гидроксиапатита, содержащим ионы Sr^{2+} или SiO_4^{4-} .

2. Установлены физико-химические закономерности формирования композитных скэффолдов методом электроформования, состоящих из полимерных волокон, модифицированных Sr- или Si-замещенным гидроксиапатитом. Наличие микроагломератов порошков-прекурсоров в полимерной матрице приводит к увеличению разброса диаметра волокон в диапазоне 0,2–30 мкм за счет встраивания микрочастиц стронций- или кремнийзамещенного гидроксиапатита объемом $1\text{--}10^4$ мкм³ в их структуру; увеличение концентрации стронций- или кремнийзамещенного гидроксиапатита от 10 до 15 мас.% приводит к увеличению фазы модифицированного гидроксиапатита в структуре полимерного скэффолда; удельная поверхность микрочастиц порошков-прекурсоров, размер и ориентация волокон определяют пористость скэффолдов.

3. Показано, что добавление 15 мас.% Sr- или Si-модифицированного гидроксиапатита в чистую полимерную матрицу приводит к уменьшению ее гидрофобности и увеличению поверхностной энергии от ~ 5 до 30 и 32 мДж/м² (беспорядочно ориентированные волокна) и от ~ 3 до 43 и 47 мДж/м² (упорядоченно ориентированные волокна) за счет полярной составляющей, благодаря наличию молекулярных PO_4^{3-} и OH^- групп в структуре гидроксиапатита.

4. Установлено влияние Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита модификаторов в полимерной матрице на механизмы биodeградации скэффолдов в модельной биологической среде (PBS). Установлено, что различная степень биodeградации конструкций связана с влиянием их морфологии, структуры и химического состава.

Практическая значимость работы. Сформированные методом электроформования композитные скэффолды, модифицированные гидроксиапатитом с катионным замещением ионами Sr^{2+} или анионным замещением ионами SiO_4^{4-} с беспорядочно или упорядоченно ориентированными волокнистыми структурами, обладают улучшенной биоактивностью, биорезорбируемостью и имеют потенциал применения в качестве готового продукта в персонализированной медицине. Полученные в диссертационной работе результаты могут в дальнейшем быть использованы при разработке технологий синтеза скэффолдов на основе полимерных биоматериалов, включающих различные изоморфные разновидности ГА, обладающие заданным набором физико-химических и эксплуатационных свойств.

Методология и методы исследования. Методология диссертации основана на комплексном и системном подходе к анализу современных проблем в

области создания биосовместимых материалов с использованием эффективных методов исследования.

В диссертационной работе были использованы следующие методы исследования: рентгенофазовый анализ, инфракрасная спектроскопия, оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, энергодисперсионный рентгеновский анализ, высокоразрешающая компьютерная томография с использованием источника синхротронного излучения, а также методы исследования смачиваемости, поверхностной энергии, и механических характеристик. Медико-биологическое обоснование применения композитных скэффолдов выполнено с использованием методик исследования на биodeградацию и биосовместимость в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Закономерности получения дисперсно-наполненных композитных скэффолдов на основе стронций- или кремний-замещенного гидроксиапатита методом электроформования с заданной беспорядочно ($0-180^\circ$) или упорядоченно ($60-120^\circ$) ориентированной микроархитектурой волокон относительно оси z , проходящей через центр полярной системы координат, со средним диаметром $\sim 5,5$ мкм, обеспечиваются набором следующих основных параметров технологического процесса: граничными значениями концентрации порошка-прекурсора (5–15 мас.%), вязкостью технологической смеси ($1,61 \div 2,30$ Па $\times$ сек), электрическим напряжением – 8 кВ, расходом композитного раствора – 1 мл/час, межэлектродным расстоянием – 7 см и скоростью вращения коллектора – 600 или 1000 об/мин.

2. Повышение концентрации дисперсного наполнителя в виде стронций- или кремний-замещенного гидроксиапатита в структуре полимерного скэффолда от 10 до 15 мас.% приводит к увеличению фазы гидроксиапатита, снижению среднего диаметра волокон на $\sim 17\%$, росту среднего диаметра микрочастиц на $\sim 8\%$ и изменению средней пористости на $\sim 7\%$, соответственно.

3. Композитные скэффолды, содержащие 15 мас.% микрочастиц стронций- или кремний-замещенного гидроксиапатита, обладают более высокой скоростью биodeградации (в среднем на $1,8 \pm 0,6\%$) в сравнении с немодифицированными и модифицированными с помощью 10 мас.% микрочастиц скэффолдами, за счет улучшенной смачиваемости благодаря повышению поверхностной энергии (в среднем от $4,1 \pm 1,2$ до $37,9 \pm 8,8$ мДж/м²), определяющий вклад в значение которой вносят ковалентные полярные Р–О и О–Н связи.

Достоверность результатов представленных в диссертации подтверждается их согласованностью, применением комплекса современных взаимодополняющих методов исследования и статистической обработки, а также сопоставления полученных результатов с имеющимися литературными источниками.

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на следующих конференциях и школах-семинарах: Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Современные техника и технологии» (Россия, г. Томск, 2013), Международной X конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Россия, г. Томск, 2013, 2016), III Международной научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине» (Россия, г. Томск, 2013, 2016), I Всероссийском конкурсе докладов студентов «Функциональные материалы: разработка, исследование, применение» (Россия, г. Томск, 2013), Конкурсе научных работ в рамках Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии» (Россия, г. Саратов, 2013), Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Инновации в материаловедении» (Россия, г. Москва, 2013), XIX Международной Пушкинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Россия, г. Пушкино, 2015), 27th European Conference on Biomaterials ESB 2015 (Польша, г. Краков, 2015), II International Biennial Conference «Biomaterials and Novel Technologies for Healthcare» (Италия, г. Рим, 2016), V Международной научной конференции для молодых ученых, студентов и школьников «Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы» (Россия, г. Саратов, 2016), V Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (Россия, г. Томск, 2016), The RACIRI Summer School «Convergent Science and Technology for Society» (Россия, Репино, 2016), XVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Россия, Томск, 2017), XI Международной конференция по микроциркуляции и гемореологии (Россия, Ярославль, 2017), 2017 Annual Meeting and Exposition of the Society for Biomaterials (США, Миннесота, 2017), VI Международной научной конференции «Новые оперативные технологии» (Россия, Томск, 2017), XXV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Россия, Москва, 2018), The 14th Biennial Conference on High-Resolution X-ray Diffraction and Imaging (Италия, Бари, 2018).

Публикации. Результаты диссертационной работы представлены в 27 научных публикациях, из них 11 статей входящих в базу данных SCOPUS и Web of Science, из которых 4 статьи в журналах из перечня ВАК, 1 патент.

Личный вклад автора заключается в анализе литературных данных, посвященных разработке и исследованию композитных скэффолдов, в постановке цели и задач диссертационной работы, планировании и проведении экспериментальных исследований, и анализе полученных данных, формулировке выводов и

положений, выносимых на защиту, подготовке публикаций и докладов по теме работы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы № 14.587.21.0013 (уникальный идентификатор проекта 2015-14-588-0002-5599, проект INTELBIOCOMP), Госзадание «Наука» №11.1233.2017/4.6 «Исследование физических механизмов получения новых типов композитных скэффолдов с пьезоэлектрическим эффектом и поверхностным потенциалом для регенеративной медицины» (2017 г.), грант Президента для поддержки молодых ученых кандидатов наук МК-6287.2018.8 «Получение трехмерных гибридных биodeградируемых скэффолдов на основе различных комбинаций проводящего полианилина и пьезополимеров, с различными по величине и полярности значениями поверхностного заряда (потенциала)» (2018-2019 гг.).

Структура и объём диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав и заключения с выводами, изложенных на 143 страницах машинописного текста, включая 62 рисунка, 11 таблиц и список используемой литературы, из 213 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, показана степень ее разработанности, определена цель работы и задачи, решение которых необходимо для достижения поставленной цели, сформулирована научная новизна и практическая значимость исследования, описана методология и методы исследования, сформулированы выносимые на защиту положения, обоснована достоверность результатов, приведены сведения об апробации работы и личном вкладе соискателя, приведены структура и краткое содержание диссертации.

В первой главе описаны основные принципы тканевой инженерии, представлены требования к разработке скэффолдов и краткий обзор основных биоматериалов и методов, позволяющих изготавливать скэффолды, рассмотрены физические принципы и закономерности формирования скэффолдов методом ЭФ.

Во второй главе представлено описание экспериментального оборудования и даны характеристики исходных материалов, используемых для создания скэффолдов, описаны методики экспериментальных исследований.

В качестве материала основы, для создания полимерной матрицы использовался ПКЛ (ММ = 80000 кДа) в виде гранул размером ~ 3 мм, в качестве растворителя, для приготовления полимерной смеси, применялся хлороформ CHCl_3 (Sigma-Aldrich, США). В качестве модификаторов полимерной матрицы использовались механохимически синтезированные и отожженные порошки ГА $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ с частичным замещением ионов Ca^{2+} катионами Sr^{2+} $(\text{Ca}_{9,2}\text{Sr}_{0,8}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ и частичным замещением ионов PO_4^{3-} анионами SiO_4^{4-}

($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,2}(\text{SiO}_4)_{0,8}(\text{OH})_{1,2}$), предоставленные Институтом химии твердого тела и механохимии СО РАН (д.х.н. Чайкина М.В., Новосибирск, Россия). Для создания конструкций использовалась стандартная установка ЭФ, разработанная на базе Национального исследовательского Томского политехнического университета (НИ ТПУ, Россия). Оптимизация способа получения композитных скэффолдов состояла в подборе оптимальной концентрации формовочного ПКЛ-раствора и варьировании параметров технологического процесса ЭФ с использованием ПКЛ. Основные варьируемые параметры процесса ЭФ представлены в таблице 1. Для приготовления композитных смесей в раствор ПКЛ добавляли микрочастицы порошков SrГА или SiГА, массовой долей 5, 10 и 15 мас. %.

Реологические свойства растворов исследовались с помощью ротационной вискозиметрии на реометре Physica MCR 301 (Anton Paar, Австрия). Морфология поверхности и элементный состав образцов изучались с помощью оптической микроскопии на приборе VHX-900 (Keyence, Япония) и сканирующей электронной микроскопии (Quanta 200 и Quanta 400) со встроенным ЭДРА-анализатором (EDS Genesis 4000, детектор S-UTW-Si(Li)).

Таблица 1 – Режимы оптимизации технологических параметров процесса ЭФ

Параметр	Значения
Электрическое напряжение, [кВ]	7; 8; 9; 10
Расход полимерного раствора, [мл/час]	1; 1,5; 2
Расстояние между двумя электродами, [см]	5; 7; 9
Скорость вращения коллектора, [об/мин]	200; 400; 600; 800; 1000; 1100

Для анализа особенностей внутренней структуры скэффолдов, в которую входили визуальная оценка 3D структуры, количественное определение ориентации волокнистых структур в 3D-пространстве, диаметра волокон, объема и количества микроагломератов SrГА и SiГА порошков, а также пористости, применялся метод высокоразрешающей рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) с использованием синхротронного излучения (ТОРО-ТОМО, ANKA, Германия). Полученные в ходе эксперимента данные были реконструированы с помощью алгоритма обратного проецирования, после чего обработаны медианным фильтром, входящим в пакет SciPy для языка программирования Python. Для анализа распределения диаметра, ориентации волокон относительно полярной и сферической систем координат, размера микрочастиц, пористости и количества микрочастиц SrГА и SiГА использовался программный пакет Quantfima. Структурно-фазовый и молекулярный состав скэффолдов определялись методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Stoe STADI MP (STOE & Cie GmbH, Германия), оснащенный детектором Mythen1K и методом ИК-спектроскопии на Фурье-спектрометре Tensor 37 (Bruker, Германия). Механические

свойства определялись с помощью испытательной разрывной машины Instron 3343 (Instron, США). Измерения краевых углов смачивания поверхности скэффолдов производились с использованием оборудования OCA 15 Plus (DataPhysics Instruments GmbH, Германия) при помощи метода «сидячей капли» и температуре окружающей среды 22 ± 1 °C. В качестве стандартных жидкостей использовались деионизированная вода и глицерин, свободная поверхностная энергия (СПЭ) рассчитывалась методом Оуэнса-Вендта-Рабеля-Каелбле (ОВРК). В качестве модельной жидкости для исследования влияния SrГА и SiГА модификаторов на характер деградации скэффолдов использовался PBS, осмолярность и концентрация ионов, в растворе которого соответствовали концентрациям ионов в межклеточных жидкостях в теле человека. Для изучения биологической совместимости скэффолдов в условиях *in vitro* использовались первичная культура мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека, выделенная из костного мозга и мышинные фибробласты линии NCTC L929. Жизнеспособность клеток определялась с помощью МТТ-теста. Оценка влияния Sr или Si элементов в кристаллической решетке ГА, в составе полимерного скэффолда на фенотипический экспрессионный профиль культивируемых МСК производилась с помощью метода ПЦР в реальном времени. Биосовместимость и время резорбции некоторой выборки образцов также оценивали *in vivo*, используя экспериментальную модель подкожной имплантации.

В третьей главе изложены результаты оптимизации способа получения композитных скэффолдов методом ЭФ. Установлено, что стабильность полимерной струи во время формирования скэффолдов сохраняется при концентрации полимерного раствора 9 мас.% и вязкости 1,6 Па×сек. Выявлена зависимость между структурно-морфологическими характеристиками скэффолдов и параметрами технологического процесса. На изменение величины диаметра волокон влияют несколько параметров, такие как электрическое напряжение, расход полимерного раствора, расстояние между электродами, а также скорость вращения коллектора. В ходе оптимизации способа получения скэффолдов методом ЭФ был выбран режим, обеспечивающий наилучшую стабильность технологического процесса со следующими параметрами: электрическое напряжение – 8 кВ, расход полимерного раствора – 1 мл/час, расстояние между электродами – 7 см. Для получения беспорядочно и упорядоченно ориентированных волокон, скорость вращения коллектора была установлена на 600 или 1000 об/мин, соответственно.

Представлены результаты исследования фазового, молекулярного и элементного составов ПКЛ-полимера и микрочастиц порошков-прекурсоров. РФА анализ показал, что ПКЛ обладает аморфно-кристаллической структурой с орто-

ромбической кристаллической решеткой, принадлежащей к $P2_12_12_1$ пространственной группе, характерной для данного вида полимера. Дифрактограммы замещенных ГА показали наличие рефлексов, характерных для ГА фазы (рис. 1а), при этом наблюдается их уширение, вызванное дефектностью структуры. На спектре SrГА микрочастиц порошка наблюдается сдвиг дифракционных максимумов в сторону меньших углов, что вызвано изменением параметров кристаллической решетки ГА за счет замещения иона Ca^{2+} на Sr^{2+} с бóльшим ионным радиусом. В случае SiГА микрочастиц порошка сдвиг максимумов выражен в меньшей степени, в сравнении с SrГА, тем не менее, также присутствует. Данные РФА подтверждают встраивание двухзарядного катиона Sr^{2+} по механизму изовалентного замещения катиона Ca^{2+} , и четырехзарядного аниона SiO_4^{4-} по механизму гетеровалентного замещения аниона PO_4^{3-} в кристаллической решетке ГА за счет изменения ее параметров и объема. Так, для SrГА и SiГА в сравнении с ГА объем кристаллической решетки V увеличился с $529,89 \text{ \AA}^3$ до $534,34 \text{ \AA}^3$ и до $530,85 \text{ \AA}^3$, соответственно. Микрочастицы порошков-прекурсоров обладают однофазной кристаллической структурой с размером кристаллитов 123 и 64 нм для SrГА и SiГА, соответственно.

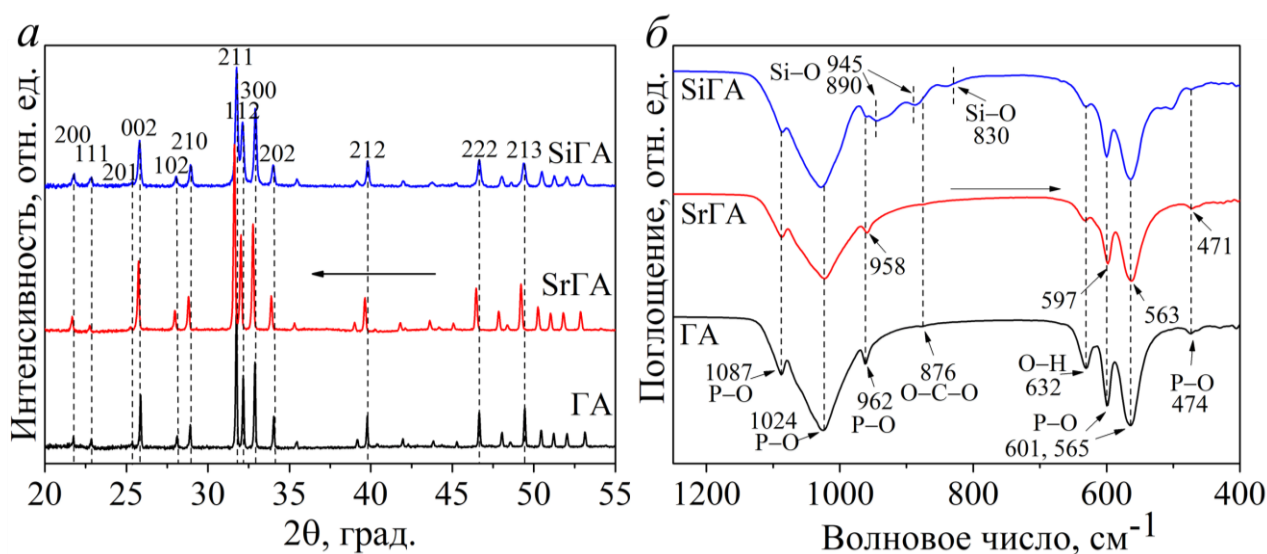


Рис. 1 – Дифрактограммы (а) и ИК-спектры (б) порошков-прекурсоров.

На ИК-спектрах микроагломератов порошков присутствуют характерные полосы поглощения для Р–О и О–Н связей. В случае SiГА электронейтральность элементарной ячейки при добавлении силиката SiO_4^{4-} сохраняется посредством влияния ОН-связей, что подтверждается результатами ИК-спектроскопии (рис. 1б). Элементный анализ поверхности SrГА и SiГА подтвердил присутствие таких элементов как Ca, P, Sr и Si, при этом соотношения элементов в микрочастицах порошков-прекурсоров близки к стехиометрическому ГА (1,67).

Определено влияние ионов Sr^{2+} и SiO_4^{4-} на удельную поверхность ($S_{\text{уд}}$) порошков-прекурсоров (рис. 2).

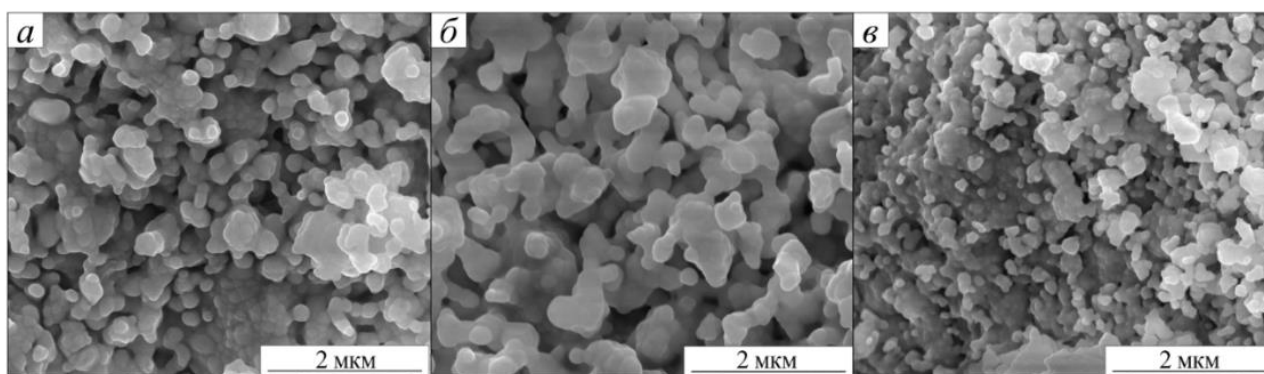


Рис. 2 – СЭМ-изображения поверхности ГА (а), SrГА (б) и SiГА (в).

Установлено, что $S_{уд}$ уменьшается в следующем ряду: SiГА ($16,7 \pm 6,2 \text{ см}^2/\text{см}^3$) > ГА ($11,4 \pm 5,6 \text{ см}^2/\text{см}^3$) > SrГА ($7,7 \pm 3,1 \text{ см}^2/\text{см}^3$), при этом средний размер зерен распределен следующим образом: $308 \pm 136 \text{ нм}$ (ГА), $292 \pm 154 \text{ нм}$ (SrГА) и $266 \pm 156 \text{ нм}$ (SiГА).

Проведена биологическая аттестация композитных скэффолдов с беспорядочно ориентированной волокнистой структурой, содержащих 5 мас.% микрочастиц порошка-прекурсора (SiГА). Обнаружено, что наличие 5 мас.% SiГА в полимерной матрице приводит к увеличению пористости, и изменению распределения диаметра волокон с одно- на бимодальное, при этом были обнаружены волокна диаметром от нано- до микромасштаба. Биологические *in vitro* и *in vivo* тесты свидетельствовали о биосовместимости всех образцов. В связи с этим, на данном этапе исследования было затруднительно оценить влияние 5 мас.% SiГА на биоактивность ПКЛ скэффолда. Основываясь на полученных результатах для дальнейших исследований было принято решение повысить концентрацию микроагломератов порошка-прекурсора в полимерной матрице до 10 и 15 мас.%.

Четвертая глава посвящена исследованию закономерностей формирования структурно-морфологических и физико-химических свойств композитных скэффолдов с беспорядочно и упорядоченно ориентированными структурами волокон в зависимости от массовой доли модифицированных ГА с изоморфными замещениями ионами Sr^{2+} или SiO_4^{4-} . Из СЭМ-изображений представленных на рис. 4, видно, что в полученных полимерных скэффолдах ориентация волокнистых структур полностью соответствует заявленной (беспорядочно ориентированная, где θ варьируется в диапазоне $0-180^\circ$ и

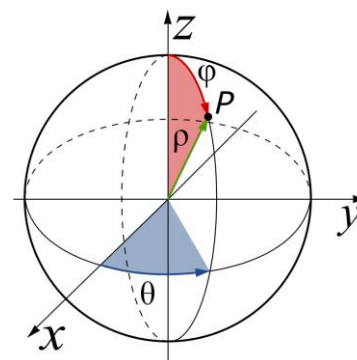


Рис. 3 – Модель волокна, представленного вектором ρ с началом в центре системы координат и концом в точке P , ориентированного под углами азимута – θ и возвышения – φ .

упорядоченно ориентированная, где θ варьируется в диапазоне 60–120°, относительно оси z , проходящей через центр сферической системы координат (рис. 3)).

Выявлено, что скэффолды с упорядоченно ориентированной структурой волокон обладают меньшим диаметром, в сравнении с беспорядочно ориентированными вследствие тангенциальной силы инерции, возникающей при высокоскоростном вращении коллектора, за счет чего происходит растяжение исходящей полимерной струи, приводящее к уменьшению диаметра волокон. Исследования методами СЭМ и РКТ показали, что композитные скэффолды характеризуются сложной, пористой структурой и обладают диаметром волокон, варьирующимся в диапазоне от ~ 200 нм до 30 мкм, при этом согласно анализу РКТ, ввиду разрешающей способности установки, диаметр волокон варьируется в диапазоне от ~ 1 мкм до 30 мкм.

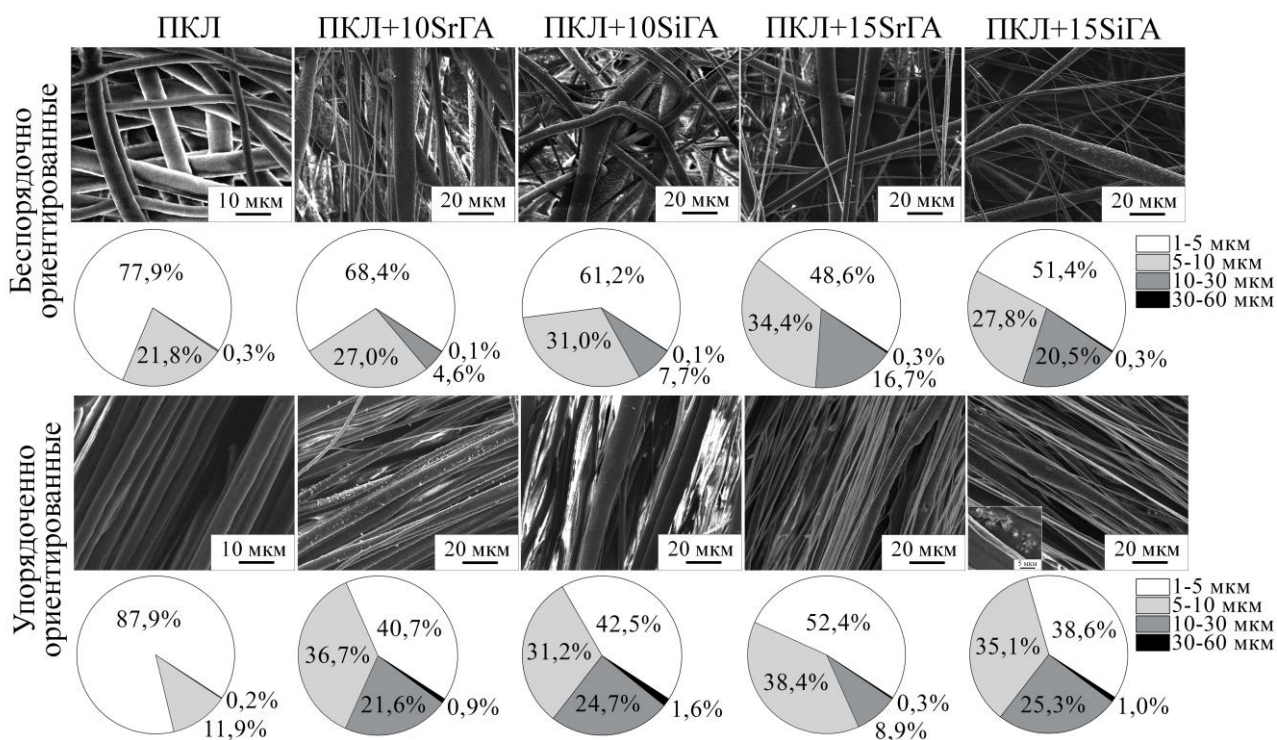


Рис. 4 – СЭМ-изображения и круговые диаграммы распределения диаметра волокон, полученные при анализе РКТ для чистых и композитных скэффолдов с беспорядочно и упорядоченно ориентированными микроволоконистыми структурами

При добавлении SrГА и SiГА с массовой долей 10 и 15 мас.% происходит образование би- и мультимодальной микроархитектуры волокон. При повышении концентрации от 10 до 15 мас.% наблюдается уменьшение количества волокон в диапазоне от 1 до 5 мкм и увеличение от 10 до 30 мкм. Это объясняется наличием спеченных порошковых агломератов, содержащихся на начальной стадии подготовки суспензии для процесса ЭФ (рис. 3), которые встраиваются в полимерные волокна (рис. 5). При этом, в случае чистых ПКЛ скэффолдов, средний

диаметр волокон находится в микроразмерной области и распределение диаметра носит одномодальный характер.

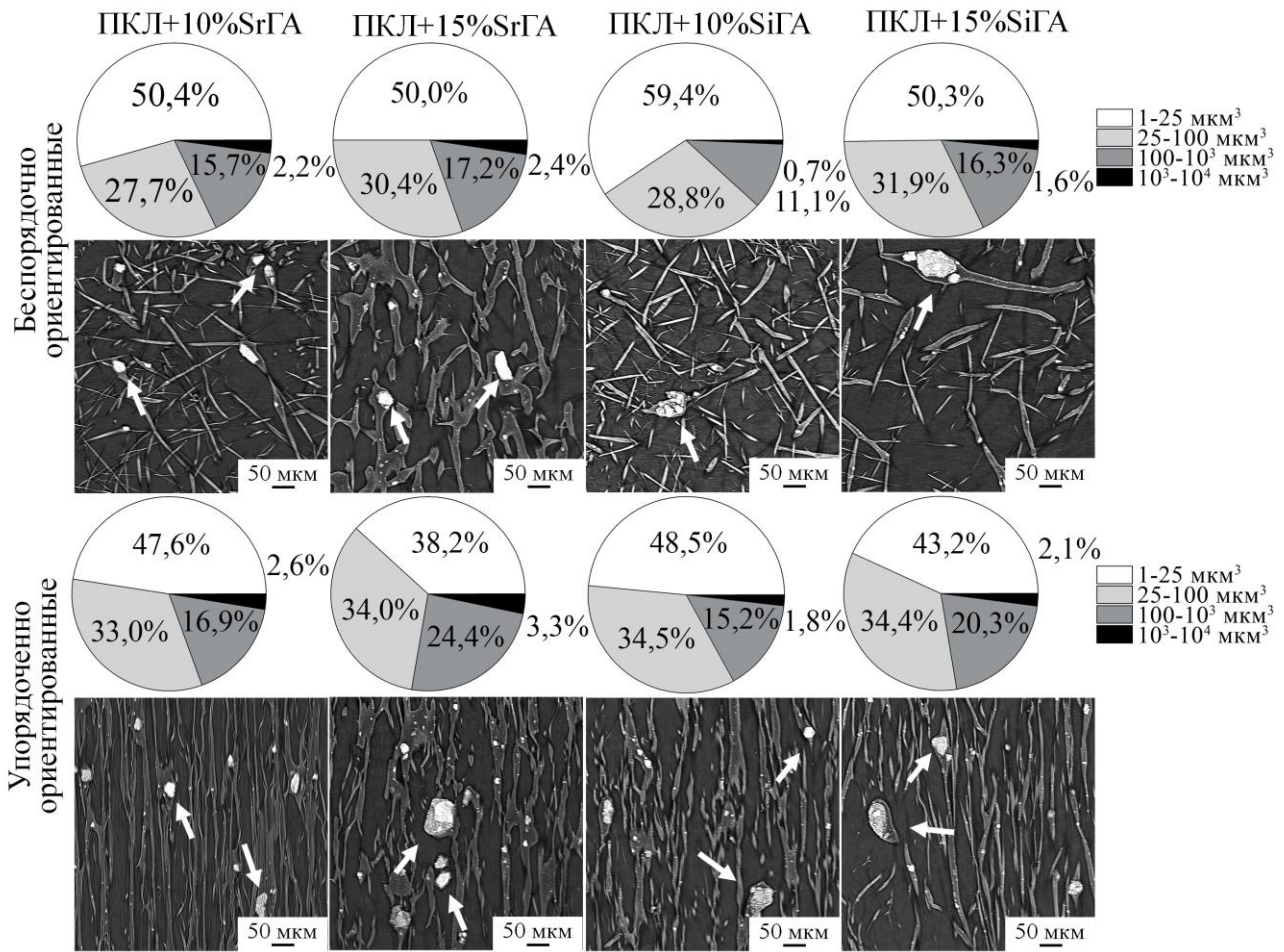


Рис. 5 – Круговые диаграммы распределения объема микрочастиц в композитных скэффолдах и поперечные срезы реконструированных 3D-данных. Стрелками показаны микроагглюмераты порошков-прекурсоров

По данным РКТ в структуре волокон обнаружены микроагглюмераты объемом в диапазоне от 1 до 10000 мкм³. При увеличении массовой доли модификаторов от 10 до 15 мас.% происходит снижение количества микроагглюмератов в диапазоне от 1 до 25 мкм³ и увеличение от 25 до 10000 мкм³, что говорит о зависимости агглюмерации микроагглюмератов от концентрации в процессе ЭФ, при этом SrГА характеризуется бóльшей степенью агглюмерации, в сравнении с SiГА. Установлено, что преимущественное количество микроагглюмератов обладает объемом в диапазоне от 1 до 25 мкм³ во всех типах образцов.

Методом РКТ установлено, что на пористость оказывают влияние как ориентация волокон, так и количество SrГА и SiГА модификаторов в структуре полимерной матрицы (рис. 6). Выявлено, что скэффолды с упорядоченным ориентированием волокон обладают меньшей пористостью в сравнении с беспоря-

дочно ориентированными. Для чистых ПКЛ-скэффолдов с беспорядочной и упорядоченной ориентацией волокон пористость равна $\sim 85\%$ и 82% , соответственно.

В композитных скэффолдах с беспорядочной структурой волокон, пористость варьируется в диапазоне $80\text{--}87\%$, а с упорядоченной в диапазоне $58\text{--}82\%$. При этом, результаты исследования показали, что в скэффолдах, содержащих в составе $15 \text{ мас.}\% \text{ SrGA}$, пористость ниже на $\sim 6\%$ (беспорядочно ориентированные) и на 18% (упорядоченно ориентированные), в сравнении со скэффолдами, содержащими $15 \text{ мас.}\% \text{ SiGA}$.

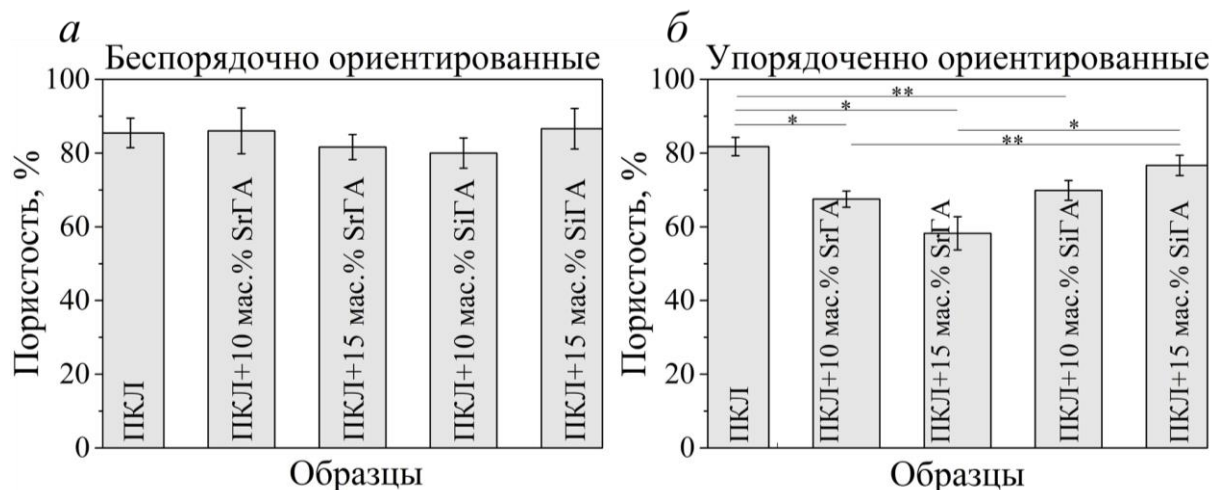


Рис. 6 – Гистограммы распределения пористости для чистых и композитных скэффолдов с беспорядочно (а) и упорядоченно (б) ориентированными волокнистыми структурами (* $p < 0,01$, ** $p < 0,25$).

Данный факт обусловлен удельной поверхностью микрочастиц порошка-прекурсора (рис. 3) и увеличением количества агломератов при увеличении концентрации частиц от 10 до $15 \text{ мас.}\%$ (рис. 5). Микрочастицы в структуре полимерной матрицы заполняют свободное межволоконное пространство, что приводит к уменьшению порового пространства. Также, согласно результатам анализа СЭМ-изображений (рис. 4) зафиксированы наноразмерные волокна, образованные при добавлении SrGA- или SiGA-модификаторов в полимерную суспензию в процессе ЭФ. При этом, с увеличением их массовой доли от 10 до $15 \text{ мас.}\%$, зафиксирован рост количества нановолокон в композитных скэффолдах, что также оказывает влияние на пористость образцов. Минимальное значение пористости зафиксировано для скэффолда с упорядоченной ориентацией волокон, содержащим $15 \text{ мас.}\% \text{ SrGA}$.

Результаты РФА и ИК-спектроскопии (рис. 7) подтвердили наличие замещенных SrGA и SiGA в структуре полимерных матриц. Расшифровка рентгеновских дифрактограмм показала, что в композитных скэффолдах, наряду с характерными рефлексами для поликристаллического полимера ПКЛ, наблюдаются

рефлексы кристаллического ГА. Уточнение методом Ритвельда показало, с увеличением концентрации SrГА или SiГА от 10 до 15 мас.%, происходит увеличение фазы ГА. Данный факт подтверждает реализацию выбранной концепции получения скэффолдов с заданной концентрацией модификаторов. Результаты ЭДРА для образцов с 15 мас.% показали увеличение элементов-заместителей. В случае SrГА происходит увеличение содержания Sr до $7,61 \pm 0,35$ и в случае SiГА, содержание Si увеличивается до $5,69 \pm 0,13$, что согласовано с данными СЭМ и РКТ (рис. 4).

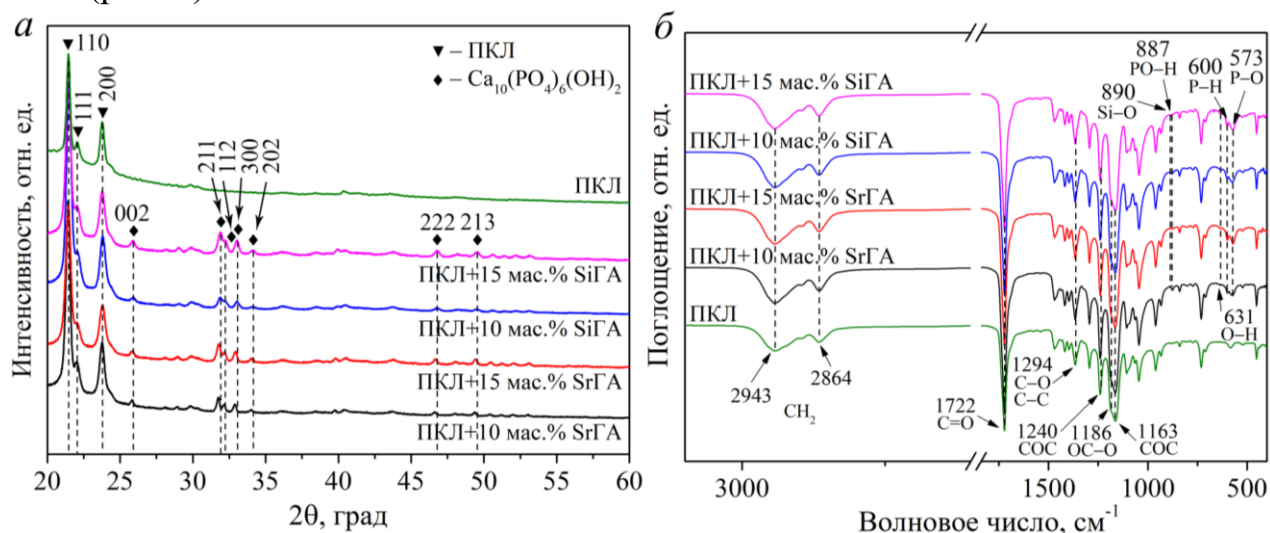


Рис. 7 – Дифрактограммы (а) и ИК-спектры (б) композитных скэффолдов.

Пятая глава посвящена исследованию влияния массовой доли модификаторов в полимерной матрице на физико-механические и биологические свойства, а также биodeградацию.

Установлена зависимость между механическими характеристиками скэффолдов и массовой долей микрочастиц модифицированного ГА в структуре полимерной матрицы. Механические свойства снижаются с увеличением массовой доли микрочастиц SiГА. Скэффолд с упорядоченно ориентированной структурой волокон из чистого ПКЛ обладает максимальными механическими характеристиками (удлинение при растяжении – 235,6 мм, предел прочности при растяжении – 5,8 МПа, деформация при растяжении – 1178,2%) среди всей выборки образцов, что объясняется наличием значительного количества волокон, ориентированных в продольном направлении.

Краевой угол смачивания характеризует поверхность полученных скэффолдов, как гидрофобную. При повышении концентрации SrГА и SiГА в полимерной матрице до 15 мас.%, происходит уменьшение водных краевых углов смачивания от 132° до 108° и 112° для беспорядочно ориентированных структур и от 134° до 110° и 106° , соответственно. Это может быть обусловлено изменением шероховатости поверхности за счет выступающих за пределы волокон микроча-

стиц SrГА и SiГА порошков. Другим вероятным фактором может служить изменение пористости композитных скэффолдов за счет внедрения модификаторов во внутреннюю структуру волокон.

Свободная поверхностная энергия чистых ПКЛ-скэффолдов имеет низкие значения (~ 5 и 3 мДж/м², для скэффолдов с беспорядочно и упорядоченно ориентированными волокнами, соответственно), тем не менее возрастает до ~ 29 и 32 мДж/м², а также до ~ 43 и 47 мДж/м² для скэффолдов, содержащих 15 мас.% SrГА или SiГА с беспорядочно и упорядоченно ориентированными волокнистыми структурами, соответственно. Установлено, что в результате модификации скэффолдов наблюдается рост полярной компоненты СПЭ, которая во всех случаях преобладает над дисперсионной. Данный факт свидетельствует о превалировании на поверхности скэффолдов полярных химических связей, которые присутствуют в ГА, содержащем PO₄ и OH-связи (рис. 7б).

Установлено, что SrГА и SiГА модификаторы увеличивают скорость деградации композитных скэффолдов и служат в качестве нейтрализаторов вредных для организма кислотных продуктов распада ПКЛ-полимера в процессе резорбции. Так, для скэффолдов, содержащих 15 мас.% микроагломератов на 24 день наблюдались более высокие значения потери массы из всей выборки образцов, при этом максимальными значениями обладали образцы, содержащие 15 мас.% SiГА (2,50% – для беспорядочно и 3,35% – для упорядоченно ориентированных структур). По результатам измерения pH, в случае чистых ПКЛ скэффолдов наблюдается уменьшение значения с 7,40 до 7,36 для беспорядочно и до 7,37 для упорядоченной структуры. Это объясняется выходом олигомеров из полимера в PBS раствор, которые повышают кислотность среды. Для композитных скэффолдов наблюдается проявление нейтрализации среды. Исходя из полученных результатов можно считать, что композитные скэффолды с концентрацией 15 мас.% являются наиболее подходящими материалами для биоинженерных решений.

Согласно биологическим тестам, композитные скэффолды являются биосовместимыми. Добавление модификаторов в структуру полимерной матрицы благотворно влияет на жизнеспособность клеточных культур на поверхности композитных скэффолдов. Образцы, содержащие 15 мас.% модификаторов с упорядоченно ориентированной структурой, продемонстрировали наиболее высокие показатели жизнеспособности клеточных культур среди всей выборки образцов. А именно, на 21 день культивации мезенхимальных стволовых клеток (МСК), их жизнеспособность, в сравнении с чистыми ПКЛ-образцами, увеличилась на $\sim 792\%$ на образцах с 15 мас.% SrГА, и на $\sim 716\%$ на образцах с 15 мас.% SiГА. Установлено, что скэффолды с содержанием SiГА микрочастиц порошка-

прекурсора способствуют активации *ALPL* и *BGLAP* генов, влияющих на формирование костной ткани за счет увеличения метаболической активности костных клеток, что способствует ускорению регенерации костной ткани, в то время как SrГА способствует выработке и усилению экспрессии *RUNX2*, *IGF1*, *IGFR1*, *COL1A1*, *CD34* генов, отвечающих за старение и повышение функциональной активности остеобластов, что позволяет рекомендовать его для лечения и восстановления дефектов костных тканей у людей, страдающих остеопорозом.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Механохимически синтезированные порошки стронций- и кремнийзамещенного гидроксиапатита характеризуются:

- однофазной структурой, изовалентное Sr^{2+} и гетеровалентное SiO_4^{4-} замещения приводят к увеличению объема кристаллической решетки гидроксиапатита и изменению размера кристаллитов;

- одномодальным распределением размеров зерен, при этом удельная поверхность дисперсных систем уменьшается в следующем ряду: кремнийзамещенный гидроксиапатит > гидроксиапатит > стронцийзамещенный гидроксиапатит.

2. Экспериментально показано, что стабильность технологического процесса электроформования при создании композитных дисперсно-наполненных скэффолдов с беспорядочно и упорядоченно ориентированными относительно оси *z*, проходящей через центр полярной системы координат микроволокнами, достигается путем использования концентрации порошка прекурсора 5÷15 мас.%, при вязкости технологической смеси 1,61÷2,30 Па×сек, и следующих параметрах технологического процесса: электрическое напряжение – 8 кВ, расход композитного раствора – 1 мл/час, межэлектродное расстояние – 7 см, скорость вращения коллектора – 600 или 1000 об/мин.

3. Полученные композитные скэффолды характеризуются би- и мультимодальной пористой микроархитектурой. Повышение концентрации дисперсных наполнителей в виде Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита в структуре полимерной матрицы от 10 до 15 мас.% приводит к увеличению фазы гидроксиапатита и количества Sr и Si элементов в скэффолдах от 5,8 до 7,6 ат. % и от 4,5 до 5,7 ат.%, соответственно, а также увеличению диапазона распределения диаметра волокон за счет встраивания микрочастиц диаметром 1,0–21,5 мкм во внутреннюю структуру полимерных волокон. Показано, влияние концентрации микрочастиц Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита и ориентации микроволокнистых структур на пористость композитных скэффолдов.

4. Экспериментально установлено, что увеличение скорости биodeградации композитных скэффолдов, содержащих 15 мас.% дисперсных наполнителей в

виде Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита в среднем на $1,8 \pm 0,6\%$ в сравнении с немодифицированными и модифицированными с помощью 10 мас.% микрочастиц скэффолдами обусловлено улучшенной смачиваемостью благодаря повышению значения поверхностной энергии (в среднем от $4,1 \pm 1,2$ до $37,9 \pm 8,8$ мДж/м²), определяющий вклад в значение которой вносят полярные химические Р–О и О–Н связи замещенного ГА.

5. Биологическая апробация в условиях *in vitro* показала, что скэффолды, содержащие 15 мас.% Sr- или Si-замещенного гидроксиапатита с упорядоченно ориентированными микроструктурами не оказывают токсического воздействия. Они показали наиболее высокую жизнеспособность клеточных культур на поверхности образцов среди всей выборки. При анализе экспрессии генов установлено, что SiГА-содержащие скэффолды более интенсивно активируют ALPL и BGLAP гены, отвечающие за метаболическую активность костных клеток, в то время как SrГА-содержащие скэффолды способствуют более эффективной выработке RUNX2, IGF1, IGFR1, COL1A1, CD34 генов, что способно благотворно влиять на заживление поврежденных костных тканей с остеопоротическими изменениями.

Основные публикации по теме диссертации

Публикации в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, Scopus и Web of Science:

1. Городжа, С.Н. (Шкарина, С.Н.) Смачиваемость поверхности тонких пленок на основе силикатсодержащего гидроксиапатита, полученных методом ВЧ-магнетронного распыления / С.Н. Городжа (С.Н. Шкарина), М.А. Сурменева, Р.А. Сурменев, М.В. Грибенников, В.Ф. Пичугин, А.А. Шаронова, А.А. Пустовалова, О. Примак, М. Эппле, А. Виттмар, М. Ульбрихт, К.В. Гоголинский, К.С. Кравчук // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2013. – Т. 56, № 10. – С. 54-59.

- Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Wettability of thin silicate-containing hydroxyapatite films formed by RF-magnetron sputtering / S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), M.A. Surmeneva, R.A. Surmenev, M.V. Gribennikov, V.F. Pichugin, A.A. Sharonova, A.A. Pustovalova, O. Prymak, M. Epple, A. Wittmar, M. Ulbricht, K.V. Gogolinskii, K.S. Kravchuk // Russ. Phys. J. – 2014. – Vol. 56, № 10. – P. 1163-1169.

2. Городжа, С.Н. (Шкарина, С.Н.) Физико-механические характеристики ВЧ-магнетронных покрытий на основе серебросодержащего гидроксиапатита / Д.С. Сыромотина, М.А. Сурменева, С.Н. Городжа (С.Н. Шкарина), В.Ф. Пичугин, А.А. Иванова, И.Ю. Грубова, К.С. Кравчук, К.В. Гоголинский, О. Примак, М. Эппле, Р.А. Сурменев // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2013. – Т. 56, № 10. – С. 85-91.

- Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Physical-mechanical characteristics of RF magnetron sputter-deposited coatings based on silver-doped hydroxyapatite / D.S. Syromotina, M.A. Surmeneva, S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), V.F. Pichugin, A.A. Ivanova, I.Yu. Grubova, K.S. Kravchuk, K.V. Gogolinskii, O. Prymak, M. Epple, R.A. Surmenev // Russ. Phys. J. – 2014. – Vol. 56, № 10. – P. 1198-1205.

3. Городжа, С.Н. (Шкарина, С.Н.) Исследование морфологии и структуры пористых гибридных 3D скэффолдов на основе поликапролактона, включающих кремнийсодержащий гидроксиапатит / С.Н. Городжа (С.Н. Шкарина), М.А. Сурменова, И.И. Селезнева, А.М. Ермаков, В.В. Зайцев, Р.А. Сурменев // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2018. – № 7. – С. 1-11

- Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Investigation of morphology and structure of porous hybrid 3D scaffolds based on polycaprolactone enriched with silicate containing hydroxyapatite / S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), M.A. Surmeneva, I.I. Selezneva, A. M. Ermakov, V.V. Zaitsev, R.A. Surmenev // Journal of Surface Investigation: X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques. – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 717-726.

4. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Preparation of a silicate-containing hydroxyapatite-based coating by magnetron sputtering: structure and osteoblast-like MG63 cells *in vitro* study / M.A. Surmeneva, A. Kovtun, A. Peetsch, S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), A. A. Sharonova, V. F. Pichugin, I.Y. Grubova, A.A. Ivanova, A.D. Teresov, N.N. Koval, V. Buck, A. Wittmar, M. Ulbricht, O. Prymak, M. Epple and R. A. Surmenev // RSC Advances. – 2013. – Vol. 3. – № 28. – P. 11240-11246.

5. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Correlation between surface properties and wettability of multi-scale structured biocompatible surfaces / S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), M.A. Surmeneva, O. Prymak, A. Wittmar, M. Ulbricht, M. Epple, A. Teresov, N. Koval and R.A. Surmenev // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – IOP Publishing, 2015. – Vol. 98, – № 1. – P. 012026.

6. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Fabrication and characterization of polycaprolactone cross-linked and highly-aligned 3-D artificial scaffolds for bone tissue regeneration via electrospinning technology / S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), M.A. Surmeneva, R.A. Surmenev // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – IOP Publishing, 2015. – Vol. 98, – № 1. – P. 012024.

7. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) High-resolution synchrotron X-ray analysis of bioglass-enriched hydrogels / S. Gorodzha (S.N. Shkarina), T.E.L. Douglas, S.K. Samal, R. Detsch, K. Cholewa-Kowalska, K. Braeckmans, A.R. Boccaccini, A.G. Skirtach, V. Weinhardt, T. Baumbach, M.A. Surmeneva, R.A. Surmenev // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2016. – Vol. 104, – № 5. – P. 1194-1201.

8. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) A comparison study between electrospun polycaprolactone and piezoelectric poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) scaffolds for bone tissue engineering / S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), A.R. Muslimov, D.S. Syromotina, A.S. Timin, N.Y. Tsvetkov, K.V. Lepik, A.V. Petrova, M.A. Surmeneva, D.A. Gorin, G.B. Sukhorukov, R.A. Surmenev // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2017. – Vol. 160. – P. 48-59.

9. Gorodzha, S.N. (Shkarina, S.N.) Novel self-gelling injectable hydrogel/alpha-tricalcium phosphate composites for bone regeneration: Physiochemical and micro-computer tomographical characterization / T.E.L. Douglas, J. Schietse, A. Zima, S.N. Gorodzha (S.N. Shkarina), B.V. Parakhonskiy, D. Khalenow, R. Shkarin, A. Ivanova, T. Baumbach, V. Weinhardt, C.V. Stevens, V. Vanhoorne, C. Vervaet, L. Balcaen, F. Vanhaecke, A. Słószarczyk, M. A. Surmeneva, R.A. Surmenev, A.G. Skirtach // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2018. – Vol. 106, – № 3. – P. 822-828.

10. Shkarina, S.N. 3D biodegradable scaffolds of polycaprolactone with silicate-containing hydroxyapatite microparticles for bone tissue engineering: high-resolution tomography and in vitro study / S.N. Shkarina, R. Shkarin, V. Weinhardt, E. Melnik, G. Vacun, K. Loza, M. Epple, P. Kluger, S. I. Ivlev, T. Baumbach, M. A. Surmeneva, R. A. Surmenev // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, – № 1. – P. 8907.

11. Shkarina, S.N. Effect of low-temperature plasma treatment of electrospun polycaprolactone fibrous scaffolds on calcium carbonate mineralization / A. Ivanova, D. Syromotina, S.N. Shkarina, R. Shkarin, A. Cecilia, V. Weinhardt, T. Baumbach, M. Saveleva, D. Gorin, T. E. Douglas, B. Parakhonskiy, A. Skirtach, P. Cools, N. Degeyter, R. Morent, C. Oehr, M. Surmeneva, R. Surmenev // *RSC Advances*. – 2018.

Патент:

12. Городжа, С.Н. (Шкарина, С.Н.) Способ получения композиционного скэффолда для восстановления дефектов костной ткани : пат. 2624854С1 Рос. Федерация : МПК⁵¹ А 61 L 27/44, А 61 L 27/12, А 61 L 27/14, А 61 Р 19/00 / С.Н. Городжа (С.Н. Шкарина), Р.А. Сурменев, М.А. Сурменева, Д.С. Сыромотина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2016140948; заявл. 18.10.2016; опубл. 07.07.2017, Бюл. № 19. – 3 с.

Список цитируемой литературы

1. Electrospun bioactive nanocomposite scaffolds of polycaprolactone and nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering / V. Thomas, S. Jagani, K. Johnson [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 487-493.

2. Wutticharoenmongkol, P. Osteoblastic phenotype expression of MC3T3-E1 cultured on electrospun polycaprolactone fiber mats filled with hydroxyapatite nanoparticles / P. Wutticharoenmongkol, P. Pavasant, P. Supaphol // *Biomacromolecules*. – 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 2602-2610.

3. Erisken, C. Functionally graded electrospun polycaprolactone and β -tricalcium phosphate nanocomposites for tissue engineering applications / C. Erisken, D.M. Kalyon, H. Wang // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29, № 30. – P. 4065-4073.

4. Метвалли, Х.А. Физико-химические закономерности синтеза субмикронных частиц ватерита и их применение в композитах : дис. ...канд. хим. наук : 02.00.04 / Метвалли Хассан Абдельфаттах. – Саратов, 2015. – 129 с.

5. PCL/chitosan/Zn-doped nHA electrospun nanocomposite scaffold promotes adipose derived stem cells adhesion and proliferation / F.M. Ghorbani, B. Kaffashi, P. Shokrollahi [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2015. – Vol. 118. – P. 133-142.

6. Рассказова, Л.А. Технология получения магний- и кремний-модифицированных гидроксиапатитов и биорезарбируемых композиционных материалов с использованием полимеров молочной кислоты : дис. ... канд. тех. наук : 05.17.11 / Рассказова Людмила Алексеевна. – Томск, 2015. – 137 с.