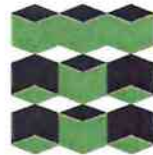
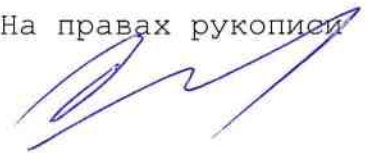


ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи



Дубиненко Глеб Евгеньевич

БИОАКТИВНЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ (ϵ -КАПРОЛАКТОНА) И ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ: ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

1.3.8 – Физика конденсированного состояния,
2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Томск – 2025

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

- Научный руководитель:** **Твердохлебов Сергей Иванович**
кандидат физико-математических наук, доцент, НОЦ
им. Б.П. Вейнберга, ИЯТШ, ТПУ
- Официальные оппоненты:** **Корсунский Александр Михайлович**
доктор физико-математических наук, профессор
Лаборатории иерархически структурированных
материалов, Центр системного проектирования
Сколтеха, Сколковский институт науки и технологий,
г. Москва
- Лернер Марат Израильевич**
доктор физико-математических наук, заведующий
лабораторией физикохимии высокодисперсных
материалов, ИФПМ СО РАН, г. Томск

Защита состоится 8 октября 2025 г. в 15 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета «МДС.ТПУ.12» созданного на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 2а, строение 4, аудитория 245.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте www.dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МДС.ТПУ.12
доктор технических наук

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters, likely belonging to S.A. Gyngazov.

С.А. Гынгазов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В условиях общего снижения уровня инвалидизации населения в последние десятилетия заболевания опорно-двигательной системы продолжают оставаться значимой медицинской и социальной проблемой. Несмотря на успехи современной травматологии в профилактике и лечении заболеваний, травматизм, общее старение населения и врождённые патологии приводят к сохранению высокого уровня распространенности заболеваний костно-мышечной системы. Одной из наиболее сложных задач в современной ортопедии и травматологии является хирургическое лечение крупных дефектов костей, в частности, радиальных повреждений. В связи с этим, поиск новых методов и материалов для повышения эффективности консолидации костных тканей и сокращения сроков лечения является крайне актуальным направлением исследований. Перспективным подходом в этой области является применение методов тканевой инженерии, заключающихся в использовании функциональных материалов, стимулирующих рост живых тканей. Как правило, такие материалы должны быть биорезорбируемыми и обладать биоактивными свойствами. На сегодняшний день в качестве материалов для создания биорезорбируемых имплантатов в травматологии и ортопедии широко исследуются линейные алифатические полиэфиры, в числе которых полимолочная кислота (ПМК), поли (ϵ -капролактон) (ПКЛ) и полигликолиевая кислота (ПГК), а также их сополимеры. Однако их основным недостатком является отсутствие биоактивных свойств, что ограничивает их эффективность при регенерации костных тканей. В связи с этим актуальной задачей медицинского материаловедения становится разработка биорезорбируемых композиционных материалов, состоящих из алифатических полиэфиров и биологически активных наполнителей, таких как фосфаты кальция различной химической и кристаллической структуры. Разработка таких материалов позволит существенно повысить эффективность лечения и сократить сроки остеосинтеза в клинической практике.

Степень разработанности темы исследования. Разработка и исследование композиционных материалов на основе биоразлагаемых полиэфиров для инженерии костных тканей выполняются в ряде ведущих исследовательских групп в России и за рубежом. Известны работы научных групп Университета науки и технологий МИСИ (Ф.С. Сенатов, Россия), НИЦ Курчатовского центра (С.Н. Чвалун, Россия), университета Саленте (C. Esposito Corcione, Италия), Квинслендского университета (D. Hutmacher, Австралия), университета Гренобль-Альпы (C. Picart, Франция). В Лаборатории плазменных гибридных систем НОЦ им. Б.П. Вейнберга Национального исследовательского Томского политехнического университета под руководством С.И. Твердохлебов более 10 лет ведутся разработки по созданию и

функционализации полимерных, металлических и керамических материалов для создания имплантируемых изделий медицинского назначения.

Исследования показывают, что фосфаты кальция обладают высокой эффективностью в качестве наполнителей полимерных имплантатов для регенерации костных тканей. Добавление фосфатов кальция в полимерную матрицу обеспечивает биосовместимость имплантатов и способствует их лучшей остеоинтеграции. Эти характеристики делают композиционные материалы на основе алифатических полиэфиров и фосфатов кальция перспективными для использования в ортопедии и травматологии. Однако влияние высоких степеней наполнения биоактивными компонентами на физико-химические, биологические и технологические свойства таких материалов остаётся недостаточно изученным. Композиционные материалы с высоким содержанием наполнителя, превышающим 20 масс.%, способны более точно имитировать химический и фазовый состав костной ткани. Это, в свою очередь, может способствовать ускорению остеоинтеграции имплантатов и сокращению сроков остеосинтеза. Изучение и оптимизация таких высоконаполненных композиций является актуальной задачей.

Цель работы – разработка высоконаполненных биоактивных композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита для использования в качестве материала 3D печати биомиметических скаффолдов для регенерации костных тканей.

Задачи:

1. Разработать способ получения композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита с наполнением до 40 масс.%.
2. Разработать режимы изготовления композиционных филаментов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита с наполнением до 40 масс.%.
3. Определить оптимальные условия FDM 3D печати биомиметических скаффолдов из композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита с наполнением до 40 масс.%.
4. Исследовать влияние способа получения и массовой доли гидроксиапатита на физико-химические и структурно-фазовые свойства композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита с наполнением до 40 масс.%.
5. Исследовать влияние массовой доли гидроксиапатита на физико-химические и биологические свойства биомиметических скаффолдов, изготовленных методом FDM 3D печати из композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита с наполнением до 40 масс.%.
6. Разработать способ функционализации поверхности биомиметических скаффолдов, изготовленных из композиционных материалов на основе поли (ε-

капролактона) и гидроксиапатита, для стимулирования остеогенной дифференцировки остеобластов на их поверхности.

Научная новизна исследования:

1. Впервые предложен способ изготовления высоконаполненных композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита путём смешивания в низкоскоростной шаровой мельнице раствора поли (ε-капролактона) в ацетоне с порошком гидроксиапатита. Предложенный способ позволяет получить композиционные материалы с наполнением гидроксиапатитом до 40 масс.%, эффективностью наполнения от 84 до 94% и гомогенным распределением наполнителя в полимерной матрице. Полученные композиционные материалы обладают высокой термической и химической стабильностью.

2. Для полученных композиционных материалов с наполнением гидроксиапатитом до 40 масс.% определены оптимальные режимы FDM 3D печати скаффолдов с биомиметической структурой в форме гироида. Установлены зависимости между массовой долей гидроксиапатита в материале и технологическими, физико-химическими и биологическими свойствами скаффолдов.

3. Впервые предложен способ закрепления частиц гидроксиапатита на поверхности скаффолдов путём обработки в смеси «растворитель/не растворитель». Установлено, что обработка биомиметических скаффолдов из композиционных материалов суспензией гидроксиапатита в смеси толуола и этанола позволяет закрепить на их поверхности частицы гидроксиапатита. Частицы гидроксиапатита индуцируют остеогенную дифференцировку остеобластов на поверхности скаффолдов и обеспечивают остеоинтеграцию скаффолдов при имплантации в область радиального дефекта трубчатой кости.

Теоретическая значимость диссертации заключается в получении новых научных результатов, имеющих фундаментальное значение в областях медицинского материаловедения и разработки медицинских изделий для регенерации костных тканей. В работе установлены ключевые положения, касающиеся получения биорезорбируемых композиционных материалов на основе поли (ε-капролактона) и гидроксиапатита, обладающих биоактивными свойствами. Выявлены закономерности влияния состава композиционных материалов на технологические параметры 3D печати биомиметических скаффолдов по технологии FDM, их физико-химические и механические свойства, а также биосовместимость. Установлены новые взаимосвязи между массовой долей наполнителя, химическим составом, термическими и механическими свойствами, структурно-фазовым строением полученных композиционных материалов и изготовленных из них методом FDM 3D печати биомиметических скаффолдов. Установленные закономерности способствуют развитию фундаментальных и прикладных знаний о биорезорбируемых

композиционных материалах для регенерации костных тканей.

Практическая значимость диссертации состоит в том, что выявленные закономерности влияния состава и способа получения композиционных материалов на их физико-химические, биологические и технологические свойства могут быть использованы для создания новых биорезорбируемых медицинских изделий, предназначенных для регенерации костных тканей. Результаты исследования были внедрены в научную деятельность и экспериментальную клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (Акты об использовании результатов диссертационной работы в исследованиях и экспериментальной клинической практике утверждены заместителем директора по научной работе, к.б.н., Е.Н. Овчинниковым) (Приложение А), в научную деятельность ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России (Акт внедрения в научную деятельность утверждён д.м.н., профессором, проректором по науке и инновационной деятельности Н.В. Бакулиной) (Приложение Б) и в инновационную деятельность ООО ИТК Эндопринт (Акт о внедрении в инновационную деятельность утверждён операционным директором А.А. Казанбаевой) (Приложение В). Разработанные в рамках исследования материалы в виде медицинского изделия «Биорезорбируемый композиционный материал на основе поликапролактона и гидроксиапатита» внесены в Перечень перспективных для коммерциализации результатов исследований и разработок (Витрина перспективных разработок) на платформе ЕГИСУ НИОКТР.

Созданы 5 объектов интеллектуальной собственности – патенты: «Деградируемый биоактивный имплантат для замещения циркулярных дефектов трубчатых костей» (патент № 2775108 РФ от 28.06.22), «Цилиндрический биоактивный имплантат для замещения циркулярных дефектов трубчатых костей» (патент № 780930 РФ от 04.10.22), «Полимерный композиционный материал для 3D печати изделий медицинского назначения» (патент № 2813693 РФ от 15.02.24), «Способ получения полимерного композиционного материала для изготовления изделий медицинского назначения» (патент № 2815644 РФ от 19.03.24), «Серкляжное полотно для охватывающей фиксации костных отломков и осколков при переломах и дефектах длинных костей» (патент № 2820632 РФ от 06.06.24).

Объект исследования: композиционные материалы на основе поли(ϵ -капролактона), наполненного гидроксиапатитом, а также изготовленные из них методом 3D печати пористые скаффолды.

Предмет исследования: физико-химические, структурно-фазовые, механические и медико-биологические свойства полимерных композиционных материалов, а также изготовленных из них методом 3D печати биомиметических скаффолдов.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методологическая основа экспериментов, проведенных в рамках диссертационной работы, основывалась на системном подходе к анализу современных исследований и выявлении закономерностей в области создания композиционных материалов на основе биоразлагаемых полиэфиров для инженерии костных тканей. Основной гипотезой является предположение о том, что увеличение содержания гидроксиапатита в композиционном материале на основе поли (ε-капролактона) свыше 10-20 масс.% приведет к повышению биоактивных свойств при сохранении высокой эластичности, термической и химической стабильности материала благодаря свойствам выбранной полимерной матрицы.

Композиционные материалы получали смешиванием раствора поли (ε-капролактона) в ацетоне с порошком гидроксиапатита с использованием шаровой мельницы, разработанной в Лаборатории плазменных гибридных систем НИ ТПУ. Композиционные филаменты для 3D печати биомиметических скаффолдов изготавливали на одношнековом экструдере Filabot EX2 (Filabot HQ, США). Композиционные биомиметические скаффолды получали методом Fused deposition modeling (FDM) 3D печати с использованием 3D принтера Ultimaker S5 (Ultimaker, Нидерланды). Для исследования химического и элементного состава использовали инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье (ИКФС) и энергодисперсионную рентгеновскую спектроскопию (ЭДС), определение фазового состава выполняли методом рентгенофазового анализа (РФА), исследование термических свойств и оценка кристалличности полимеров проводили методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА), молекулярно-массовое распределение полимерной матрицы изучали методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), для исследования морфологии поверхности и распределения наполнителя в приповерхностном слое использовали сканирующую электронную спектроскопию (СЭМ). Механические свойства изучали методом испытания на сжатие. Исследования биосовместимости *in vitro* были проведены методом оценки жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток на поверхности скаффолдов. Для исследования биоактивности *in vitro* использовался метод оценки остеогенной дифференцировки остеобластов на поверхности скаффолдов. Биосовместимость и биоактивность *in vivo* изучали с использованием лабораторных животных в экспериментах с замещением крупного радиального дефекта большеберцовой кости барана и замещения дефекта носовой кости кролика. Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов осуществляли с помощью программных комплексов Prism software (GraphPad, США) и OriginPro (OriginLab Corporation, США).

На защиту выносятся следующие положения:

1. Способ получения композиционных материалов для 3D печати биомиметических скаффолдов на основе ПКЛ с наполнением до 40 масс.% ГА, заключающийся в смешивании в шаровой мельнице при скорости вращения 72 об/мин в течение 12 часов раствора ПКЛ в ацетоне и порошка ГА с последующим удалением ацетона при нагреве до 150 °С в течение 20 минут. Способ обеспечивает получение композиционных материалов с гомогенным распределением ГА в полимерной матрице с эффективностью наполнения до 94%.

2. Разработаны оптимальные режимы FDM 3D печати скаффолдов с биомиметической структурой в форме гироида из композиционных материалов на основе ПКЛ с наполнением ГА до 40 масс.%. Установлено, что скаффолды с наполнением ГА 40 масс.% сохраняют эластичность, сопоставимую с эластичностью скаффолдов из ПКЛ, характеризуемую пределом текучести, равным 3,4 МПа, и стимулируют увеличение количества активных остеобластов при имплантации в область костного дефекта.

3. Обработка биомиметических скаффолдов из ПКЛ и из композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА смесью «растворитель/не растворитель» на основе толуола и этилового спирта в объёмном соотношении 3:7 с добавлением 10 масс.% порошка гидроксиапатита позволяет закрепить на их поверхности частицы гидроксиапатита, стимулирующие усиление остеогенной дифференцировки в 1,5-2 раза в сравнении с позитивным контролем с добавлением остеофакторов и обеспечивающие остеоинтеграцию скаффолда при имплантации в область радиального дефекта большеберцовой кости со значением рентгенологической плотности костного регенерата к 30-му дню после имплантации, составляющим 76% от плотности минерализованных костных структур.

Степень достоверности результатов проведённых исследований обеспечивается использованием современных приборов и методов, сопоставлением полученных данных с результатами других исследований композиционных полимерных материалов для инженерии костных тканей. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой экспериментальных данных.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования были представлены в форме докладов на 11 всероссийских и международных конференциях, конгрессах и саммитах: «International Congress on Energy Fluxes and Radiation Effects» (Томск, 2018 г.); Всероссийский научный семинар «Междисциплинарные проблемы аддитивных технологий» (Томск, 2018); Международная конференция «Перспективные материалы конструкционного и медицинского назначения» (Томск, 2018); Международная конференция «Нanomатериалы и биоматериалы» (Барселона, 2018); Международная конференция «Перспективные материалы конструкционного и медицинского назначения» (Томск, 2019); Международная конференция «Современные проблемы науки о полимерах»

(Санкт-Петербург, 2019 и 2022 г.); Саммит молодых учёных и инженеров «Большие вызовы для общества, государства и науки» (Сочи, 2019); Международная конференция «Ломоносов 2020» (Москва, 2020), Международная конференция «StemCellBio 2023» (Санкт-Петербург, 2023); Международная конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2023).

Связь работы с научными программами и темами. Результаты научно-квалификационной работы получены, в том числе, при выполнении проектов:

- ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса на 2014-2020 годы», соглашение № 14.575.21.0140, «Разработка остеостимулирующих имплантатов на основе гибридных технологий модифицирования их поверхности и компьютерного моделирования выхода лекарственных препаратов для персонализированной медицины при политравме и онкологии» (2017–2020, руководитель – С.И. Твердохлебов, в числе исполнителей – Г.Е. Дубиненко);

- Приоритет-2030-НИП/ИЗ-127-375-2023 «3D полимерные имплантаты и материалы для остеозамещения», научно-исследовательская политика и политика в области инноваций и коммерциализации разработок, стратегический проект «Инженерия здоровья» (2023, руководитель работ по биорезорбируемым имплантатам – С.И. Твердохлебов, в числе исполнителей – Г.Е. Дубиненко);

- Госзадание «Разработка фундаментальных основ создания материалов, изделий, средств доставки, устройств контроля и визуализации для персонифицированной медицины и онкологии» шифр научной темы «FSWW-2023-0007» (2023–2025, руководитель – С.И. Твердохлебов, в числе исполнителей – Г.Е. Дубиненко).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментальных исследований и формулировании научных положений, выносимых на защиту. Автором самостоятельно выполнен весь комплекс работ по изготовлению и исследованию физико-химических свойств материалов, включая обработку и анализ полученных данных, а также обработка и анализ результатов биологических экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Результаты исследований оформлены автором в виде тезисов, статей, опубликованных в российских и зарубежных изданиях, представлены на всероссийских и международных конференциях и конкурсах, оформлены в виде текстов патентов. Совместно с научным руководителем С.И. Твердохлебовым выполнена постановка задач и обсуждение результатов исследований физико-химических и биологических свойств композиционных материалов и скаффолдов. Соавторы, участвовавшие в отдельных экспериментах и направлениях исследований, указаны в списке

основных публикаций по теме диссертации.

Публикации. По теме диссертации Г.Е. Дубиненко опубликовано 16 работ, в том числе 7 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 8 публикаций в сборниках материалов международных научных, научно-практических, научно-технических конференций, 1 монография. В опубликованных работах достаточно полно изложены материалы диссертации.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы и приложений. Материалы диссертации изложены на 126 страницах, содержат 34 рисунка, 4 таблицы и 8 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, раскрыта научная новизна исследований, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации «Современные композиционные биорезорбируемые материалы для инженерии костной ткани» представляет собой обзор литературных данных по теме диссертационной работы. В первой части литературного обзора рассмотрены особенности строения костных тканей, анализируются основные требования, предъявляемые к изделиям для остеосинтеза и регенерации костных тканей. Вторая часть посвящена современному состоянию исследований композиционных материалов и вопросам изготовления скаффолдов, используемых для замещения крупных костных дефектов и регенерации костных тканей. Третья часть рассматривает исследования по модифицированию поверхности полимерных композиционных скаффолдов с целью улучшения их биоактивных свойств. На основании анализа литературных данных обоснован выбор материалов, методов изготовления и методов модифицирования. По результатам анализа литературных данных сформулированы цель и задачи исследования.

Во второй главе диссертации «Материалы, методы и методология исследования» представлено описание используемых материалов, установок и приборов. Описаны методы пробоподготовки образцов и исследовательские методики, примененные в ходе работы.

Объектами исследования являются композиционные материалы на основе поли (ϵ -капролактона) и гидроксиапатита, изготовленные из этих материалов методом FDM 3D печати трехмерные биомиметические скаффолды.

Для получения композиционных материалов использовались гранулы поли (ϵ -капролактона) (ПКЛ, $M_n \sim 80000$ г/моль, Sigma-Aldrich, Merck KGaA, США) и порошок

гидроксипатита (ГА, средний размер частиц 10 ± 2 мкм, Fluidinova S.A., Португалия), ацетон (ЭКОС-1, Россия) – в качестве растворителя для поли (ε-капролактона). Расшифровка условных обозначений в названиях экспериментальных образцов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Условные обозначения в названиях экспериментальных образцов

Условное обозначение	Расшифровка
ПКЛ	Поликапролактон без добавления гидроксипатита
ПКЛ90	Композиционный материал, состоящий из 90 масс.% поли (ε-капролактона) и 10 масс.% гидроксипатита.
ПКЛ80	Композиционный материал, состоящий из 80 масс.% поли (ε-капролактона) и 20 масс.% гидроксипатита.
ПКЛ60	Композиционный материал, состоящий из 60 масс.% поли (ε-капролактона) и 40 масс.% гидроксипатита.

Для изготовления композита ПКЛ растворяли в ацетоне при температуре 45 °С и воздействии ультразвука до полного растворения с концентрацией 15 масс.%. ГА предварительно измельчали на шаровой мельнице в керамическом барабане с керамическими мелющими телами при добавлении ацетона в массовом соотношении 1,5:1 и скорости вращения 72 об/мин в течение 4 часов. После измельчения ГА раствор ПКЛ добавляли в керамический барабан, смесь продолжали перемешивать на шаровой мельнице в течение 12 часов при скорости вращения 72 об/мин. Полученную смесь выливали в предварительно нагретую до 150 °С фторопластовую форму тонким слоем ~5 мм и нагревали в атмосфере воздуха при 150 °С в течение 20 минут для удаления ацетона. Полученные композиционные материалы сушили в вакууме (10 мбар) при 35 °С в течение 12 часов для удаления остаточного ацетона и влаги. После сушки листы композиционного материала измельчали в тихоходной дробилке для полимеров SG-1621N (Shini, Тайвань) при скорости вращения ножей 230 об/мин. Измельченный композит сушили в вакууме (10 мбар) при комнатной температуре в течение 24 часов для удаления остаточной влаги, после чего хранили в герметичной упаковке с силикагелем при температуре +2...+4 °С.

Экструзию филамента из полученных композиционных материалов выполняли на горизонтальном одношнековом экструдере Filabot EX2 (Filabot, США). Для печати контрольных образцов экструдировали филамент из чистого ПКЛ.

В третьей главе «Влияние способа получения и состава на физико-химические и структурно-фазовые свойства композиционных материалов» представлены результаты исследований влияния состава композиционных материалов, изготовленных методом смешивания раствора ПКЛ в ацетоне с порошком ГА в шаровой мельнице, на их морфологию, структурно-фазовые и физико-химические характеристики.

Для всех составов после измельчения были получены композиционные материалы в виде частиц сложной формы размером порядка 2-5 мм (Рисунок 1, верхний ряд). С увеличением содержания ГА морфология композиционных материалов изменялась от полупрозрачных пластичных пленок до матовых белых керамоподобных частиц. При исследовании поверхности частиц методом СЭМ в режиме детектирования обратно рассеянных электронов было выявлено равномерное распределение ГА в приповерхностном слое композиционных частиц (Рисунок 1, нижний ряд). Таким образом, было установлено, что смешение раствора ПКЛ с ГА в шаровой мельнице позволяет получить композиционные материалы с равномерным распределением ГА в полимерной матрице при наполнении до 40 масс. %.

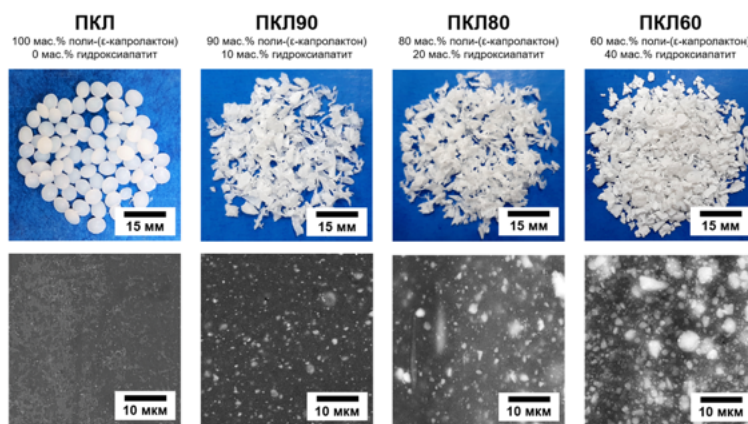


Рисунок 2 – Верхний ряд – морфология частиц измельчённых композиционных материалов, нижний ряд – распределение частиц ГА в приповерхностном слое композитов

Рисунок 1 – Измельчённые композиционные материалы

композиционного материала обеспечивает высокую эффективность наполнения, достигающую 84-94%. Материалы обладают высокой термической стабильностью, характеризуемой потерей массы не более 1,4% при нагреве до 200 °С.

Установлено, что увеличение массовой доли ГА в композиционном материале оказывает влияние на термические свойства и кристаллизацию полимерной матрицы. При увеличении содержания ГА с 0 масс. % до 20 масс. %

Показано, что с увеличением содержания ГА в композиционном материале от 10 масс. % до 40 масс. % термическая стабильность материала, определяемая потерей 5 % его массы, снижается с 310 °С до 300 °С (Рисунок 2). По результатам ТГА, исходя из остаточного содержания негорящего неорганического остатка, установлено, что предложенный способ получения

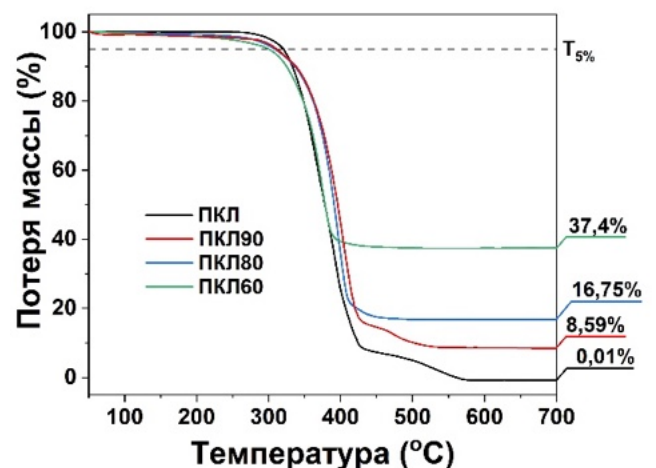


Рисунок 2 – ТГА-термограммы материалов с указанием температуры начала деструкции ($T_{5\%}$) и остаточного содержания неорганического наполнителя

температура холодной кристаллизации (T_K) материала увеличивается с $38,7 \pm 0,2$ °C до $42,1 \pm 0,1$ °C, при этом кристалличность полимерной матрицы снижается с $31,8 \pm 0,4\%$ до $25,5 \pm 0,1\%$ (Таблица 2). С дальнейшим увеличением содержания ГА до 40 масс.% температура холодной кристаллизации и кристалличность снижаются до $41,0 \pm 0,2$ °C и $15,5 \pm 0,2\%$, соответственно.

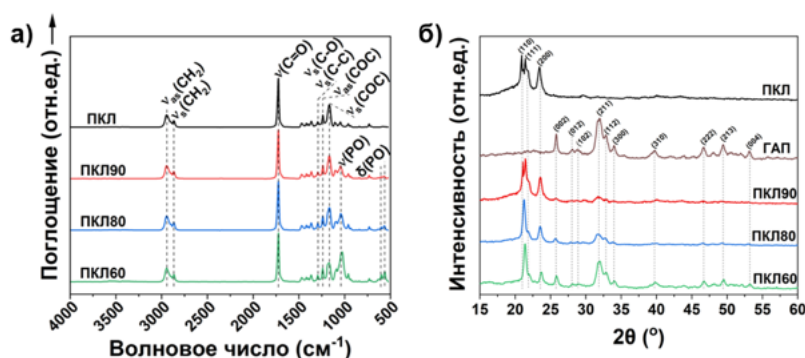
Таблица 2 – Термические свойства и кристалличность материалов

Группа	Температура плавления второго нагрева ($T_{пл}$), °C	Температура холодной кристаллизации (T_K), °C	Кристалличность, %	Область когерентного рассеяния, нм
ПКЛ	$57,1 \pm 0,1$	$38,7 \pm 0,2$	$31,8 \pm 0,4$	$6,15 \pm 0,33$
ПКЛ90	$57,2 \pm 0,2$	$41,6 \pm 0,1$	$25,8 \pm 0,3$	$7,76 \pm 0,54$
ПКЛ80	$56,9 \pm 0,1$	$42,1 \pm 0,1$	$25,5 \pm 0,2$	$16,42 \pm 0,73$
ПКЛ60	$56,9 \pm 0,1$	$41,0 \pm 0,2$	$15,5 \pm 0,2$	$16,07 \pm 0,58$

Анализ ИКФС спектров не выявил значимых изменений в химической структуре компонентов композиционного материала (Рисунок 3а). Установлено, что увеличение массовой доли ГА не приводит к характерному для процессов гидролитической деградации алифатических полиэфиров увеличению содержания гидроксильных групп в структуре композиционного материала.

Показано, что изменение содержания ГА в композиционных материалах влияет на их структурно-фазовый и элементный состав (Рисунок 3б и Таблица 3). По данным РФА наблюдается уменьшение аморфного гало и ширины характерных для ПКЛ кристаллических рефлексов с

увеличением содержания ГА, что свидетельствует об увеличении области когерентного рассеяния. Это наблюдение, в совокупности со снижением кристалличности ПКЛ, подтверждает процесс гетерогенной кристаллизации ПКЛ, инициируемый частицами ГА. Увеличение области когерентного рассеяния при снижении кристалличности объясняется переходом ПКЛ в транскристаллическое состояние на границе контакта с частицами ГА. С увеличением содержания ГА в материале снижается подвижность макромолекул ПКЛ, что приводит к снижению их способности формировать упорядоченные кристаллические структуры и кристалличности.



а – РФА дифрактограммы материалов, б – ИКФС спектры материалов

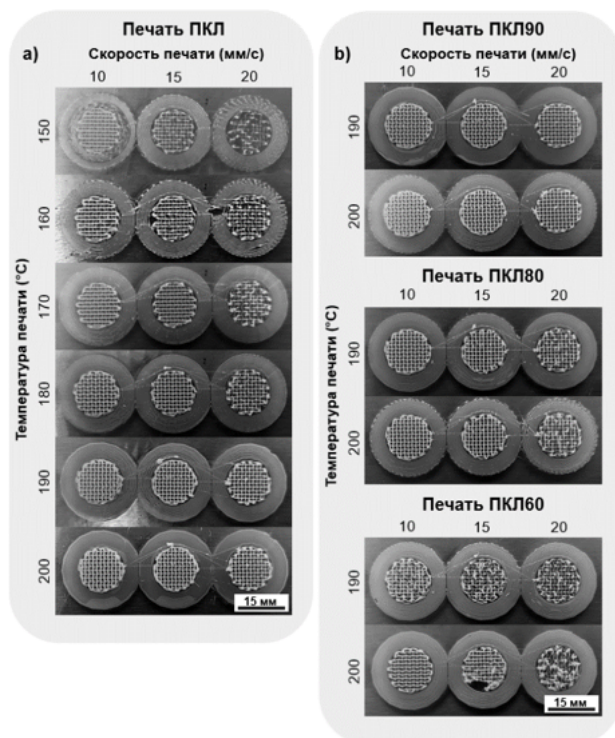
Рисунок 3 – Структурно-фазовое строение материалов

Таблица 3 – Элементный состав материалов

Группа	C, ат.%	O, ат.%	Ca, ат.%	P, ат.%	Ca/P
ПКЛ	$65,71 \pm 0,99$	$34,11 \pm 0,99$	-	-	-
ПКЛ90	$67,52 \pm 0,43$	$31,87 \pm 0,14$	$0,37 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,06$	$1,68 \pm 0,07$
ПКЛ80	$66,89 \pm 0,33$	$32,74 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,08$	$1,64 \pm 0,05$
ПКЛ60	$56,68 \pm 0,35$	$39,38 \pm 0,32$	$2,44 \pm 0,28$	$1,50 \pm 0,11$	$1,62 \pm 0,06$

Таким образом, в третьей главе установлено, что смешивание в шаровой мельнице раствора ПКЛ в ацетоне с порошком ГА с последующим удалением растворителя при нагреве позволяет получить высоконаполненные композиционные материалы с однородным распределением ГА в полимерной матрице. Морфология и структурно-фазовые свойства полученных композитов определяются массовой долей ГА в составе материала.

В четвертой главе «Влияние состава композиционных материалов на параметры формирования биомиметических скаффолдов, их физико-химические и функциональные свойства» представлены результаты исследования влияния массовой доли ГА в композиционных материалах на параметры и качество печати биомиметических скаффолдов, их морфологию, физико-химические и биологические свойства.

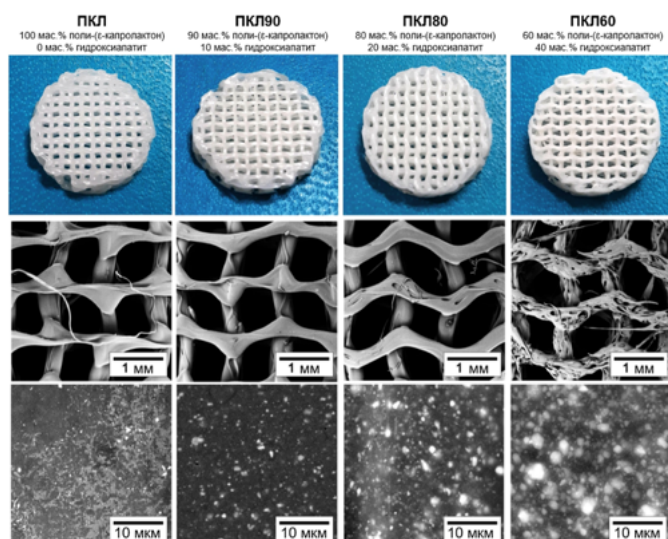


а – скаффолды из ПКЛ, б – композиционные скаффолды
Рисунок 4 – Внешний вид скаффолдов, изготовленных с различным содержанием ГА, при различных скоростях и температурах печати

Было установлено, что изменение массовой доли ГА и технологических параметров 3D печати (скорость печати и температура печати) оказывают существенное влияние на качество изготавливаемых биомиметических скаффолдов с заполнением в форме гироида (Рисунок 4). Высокое качество печати чистого ПКЛ достигается при скорости от 10 мм/с до 20 мм/с и температурах 190 °C и 200 °C. С увеличением содержания ГА с 10 до 20 масс.% наблюдается снижение качества печати скаффолдов при скорости 20 мм/с. При содержании ГА в материале 40 масс.% высокое качество печати гироидной структуры достигается только при снижении скорости до 10 мм/с и повышении температуры до 200 °C.

Показано, что изменение содержания ГА в композиционном материале оказывает влияние на морфологию поверхности скаффолдов, изготовленных методом FDM 3D печати (Рисунок 5, верхний и средний ряд). Из материалов всех групп были успешно напечатаны образцы биомиметических скаффолдов с заполнением в форме гироида. При увеличении содержания ГА с 0 масс.% до 20 масс.% повышается точность воспроизведения характерной формы линий печати гироида (Рисунок 5, средний ряд), при этом не происходит достоверного изменения ширины отдельных линий печати. При увеличении содержания ГА до 40 масс.% морфология скаффолдов изменяется – в структуре линий печати формируются поры и надрывы.

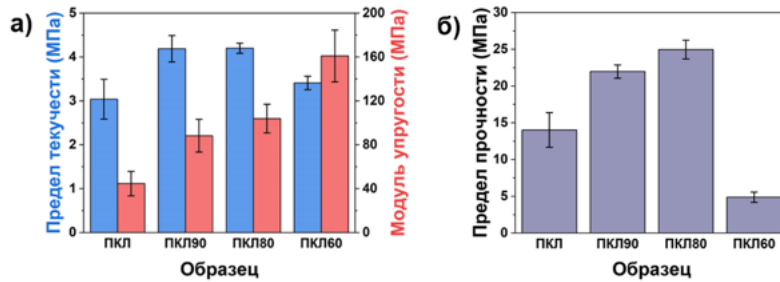
Показано, что FDM 3D печать при скорости 10 мм/с и температуре 200 °С не оказывает влияния на распределение ГА в композиционных скаффолдах (Рисунок 5, нижний ряд). В процессе печати не происходит агломерация наполнителя, ГА гомогенно распределен в приповерхностном слое скаффолдов.



Верхний ряд – внешний вид скаффолдов,
средний ряд – макроструктура скаффолдов,
нижний ряд – распределение ГА в
приповерхностном слое скаффолдов
Рисунок 5 – СЭМ изображения скаффолдов

Установлено, что содержание ГА в композиционном материале оказывает влияние на механические характеристики гироидных структур при сжатии (Рисунок 6). С увеличением содержания ГА в композиционном материале с 0 масс.% до 40 масс.% наблюдается рост жесткости (модуль упругости) материала. Увеличение содержания ГА с 0 масс.% до 20 масс.% приводит к упрочнению материала при сжатии, что выражается в росте модуля упругости и предела прочности. При увеличении содержания ГА до 40 масс.% происходит

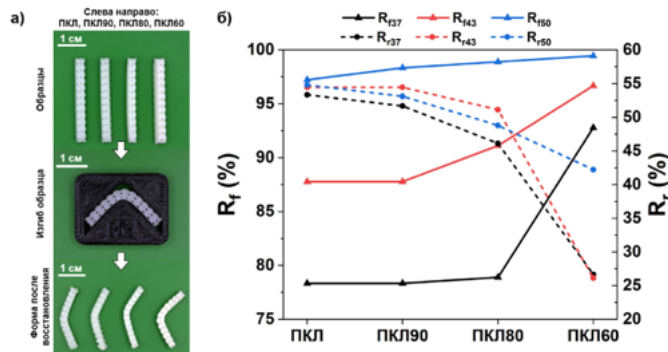
значительное падение предела прочности, что свидетельствует об охрупчивании композиционного материала. При этом, важно отметить, что предел текучести образцов из высоконаполненного композита ПКЛ60 статистически не отличался от предела текучести образцов из чистого ПКЛ, что свидетельствует о сохранении высокой целевой эластичности материала.



а – предел текучести и модуль упругости, б – предел прочности

Рисунок 6 – Механические характеристики при сжатии скаффолдов, изготовленных методом FDM 3D печати с заполнением в форме гироида

Показано, что с увеличением содержания ГА в композиционном материале увеличивается коэффициент фиксации формы (R_f) гироидных образцов при температурах, близких к физиологическим (Рисунок 7). Данный эффект объясняется снижением эластичности композиционного материала с увеличением содержания ГА, что приводит к пластической деформации образцов из высоконаполненного композита в процессе фиксации. Обратный эффект снижения коэффициента восстановления формы (R_r) образцов с увеличением содержания ГА также объясняется изменением эластичных свойств материала, а именно снижением его предела текучести. Значительная доля пластической деформации композиционного материала с 40 масс.% ГА ограничивает способность скаффолдов из такого материала к восстановлению формы.



а – способ оценки эффекта памяти формы, б – значения коэффициентов фиксации (R_f) и коэффициентов восстановления (R_r) формы скаффолдов

Рисунок 7 – Оценка памяти формы гироидных скаффолдов

Установлено, что содержания от 10 до 20 масс.% ГА в композиционном материале не вызывает статистически значимого изменения среднечисловой и средневесовой молекулярной массы ПКЛ, а также его полидисперсности после 3D печати (Рисунок 8). Однако дальнейшее увеличение содержания ГА до 40 масс.% приводит к деструкции полимерных цепей ПКЛ, что выражается в снижении среднечисловой молекулярной массы при сохранении значений средневесовой молекулярной массы и существенном росте полидисперсности. Результаты ИКФС спектроскопии позволяют пренебречь вкладом гидролитической деструкции полимерных цепей в изменение молекулярно-массового распределения ПКЛ. Таким образом, основным механизмом деструкции ПКЛ в процессе 3D печати скаффолдов с содержанием ГА 40 масс.% является случайный разрыв полимерной цепи, вызванный механотермической деградацией вследствие сдвиговых напряжений, возникающих при

прохождении расплава высоконаполненного композиционного материала через сопло.

Показано, что с увеличением содержания ГА в композиционных скаффолдах не изменяется их биосовместимость, что подтверждается исследованиями способности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) к адгезии на поверхности скаффолдов (Рисунок 9). При культивировании скаффолдов с различным содержанием ГА в клеточной питательной среде с МСК в течение десяти дней не отмечено снижения адгезии клеток на поверхности образцов ни одной из групп.

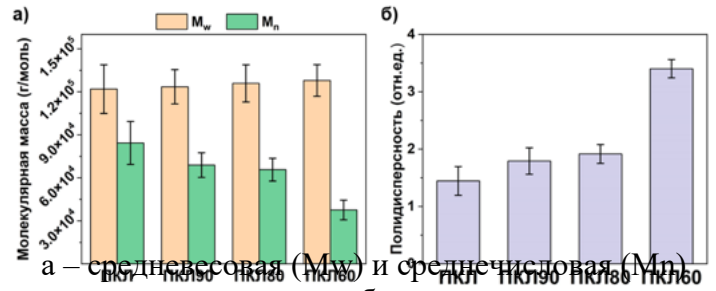
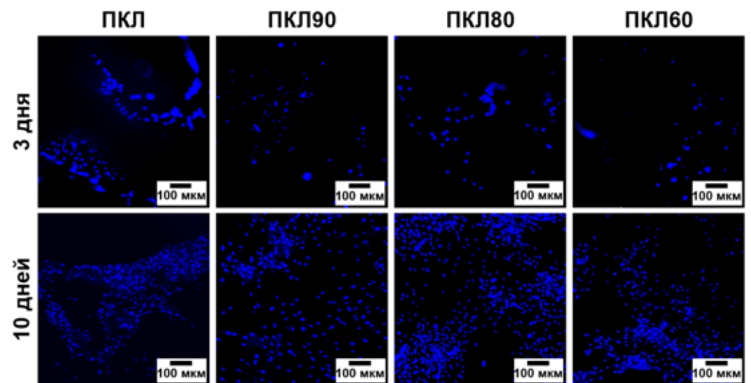
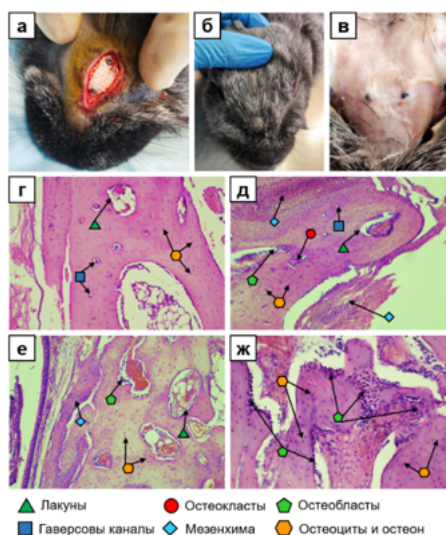


Рисунок 8 – Изменение молекулярно-массовых характеристик полимерной матрицы скаффолдов при увеличении содержания ГА

Рисунок 9 - Мезенхимальные стволовые клетки, окрашенные ядерным красителем DAPI, на поверхности скаффолдов из ПКЛ и композитов с различным содержанием ГА на 3-и и 10-е сутки после начала инкубации



При имплантации скаффолдов из ПКЛ и композитов в область костного дефекта лобной кости кроликов наблюдается формирование нормальных костных тканей и отсутствие воспалительных реакций (Рисунок 10). В гистологических микропрепаратах определяются широкие костные трабекулы, остеоны с наличием мелких остеоцитов, Граверсовы каналы, лакуны, выстланные остеобластами. В препаратах группы с имплантированными скаффолдами с содержанием ГА 40 масс.% отмечено увеличение количества активных остеобластов, что подтверждает благоприятное влияние на их пролиферацию увеличение концентрации ГА.



а – установленный в костном дефекте скаффолд, б – внешний вид животного через 2 месяца после операции, в – внешний вид области имплантации через 2 месяца после операции, г – гистологический срез ПКЛ, д – гистологический срез ПКЛ90, е – гистологический срез ПКЛ80, ж – гистологический срез ПКЛ60

Рисунок 10 – Имплантация скаффолдов и гистологические срезы тканей в области имплантации

Таким образом, в четвертой главе было продемонстрировано, что физико-химические свойства и морфология композиционных

биомиметических скаффолдов, изготовленных методом FDM 3D печати, определяются их составом и технологическими параметрами изготовления. Увеличение содержания ГА в композиционных скаффолдах до 40 масс.% не снижает их биосовместимость и стимулирует активность остеобластов.

В пятой главе «Влияние поверхностного модифицирования композиционных биомиметических скаффолдов смесью «растворитель/не растворитель» на их функциональные свойства» представлены результаты исследования влияния обработки скаффолдов в смеси толуола и этанола на их физико-химические и биологические свойства.

Было установлено, что обработка биомиметических скаффолдов, изготовленных методом FDM 3D печати из ПКЛ и композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА, смесью «растворитель/не растворитель» с соотношением толуол:этанол 3:7 обеспечивает успешное закрепление на поверхности частиц ГА (Рисунок 11). Обработка в такой смеси в течение 2 минут при постоянном перемешивании не нарушает пористую структуру скаффолдов. Показано, что такая обработка позволяет нанести на поверхность скаффолда $5,7 \pm 0,4$ масс.% ГА от общей его массы.

Было установлено, что биомиметические скаффолды из ПКЛ и композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА с закрепленными на поверхности частицами ГА стимулируют остеогенную дифференцировку остеобластов (Рисунок 12). В эксперименте со скаффолдами без ГА на поверхности

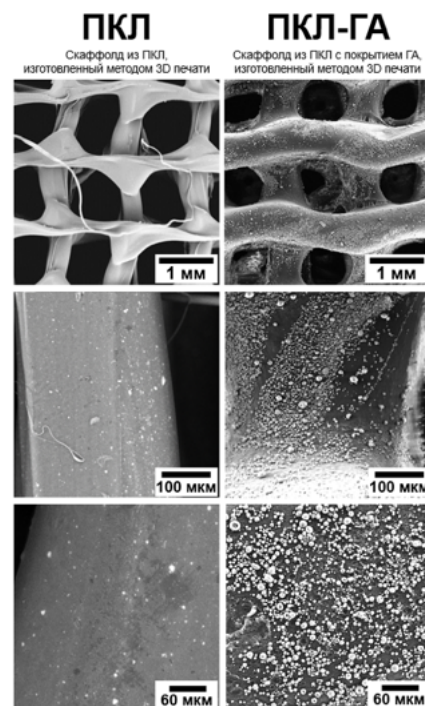


Рисунок 11 – СЭМ-изображения поверхности скаффолдов из ПКЛ без покрытия и с покрытием ГА (ПКЛ-ГА)

наблюдалось ингибирование остеогенной дифференцировки остеобластов независимо от массовой доли ГА в материале. Нанесение ГА на поверхность скаффолдов индуцировало остеогенную дифференцировку остеобластов у всех групп образцов (Рисунок 12, нижний ряд). Более того, присутствие частиц ГА на поверхности скаффолдов приводило к усилению остеогенной дифференцировки остеобластов относительно контрольных клеток, культивировавшихся в среде с добавлением остеофакторов.

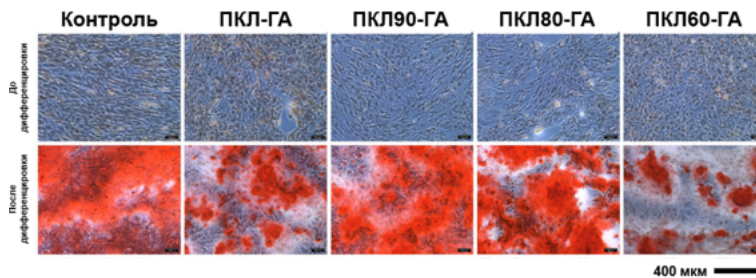
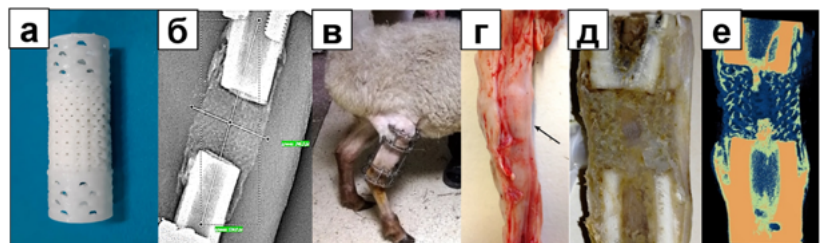


Рисунок 12 – Микрофотографии остеобластов на поверхности скаффолдов с покрытием ГА. Окраска ализариновым красным на 14 день культивирования

репаративного остеогенеза и остеоинтеграцию скаффолда в единый костно-имплантационный блок в течение 30 дней после операции (Рисунок 13). Вращение костной ткани в цилиндрический скаффолд из ПКЛ с покрытием ГА из соседних костных концов и периостальных структур начиналось с 7-го дня, а к 30-му послеоперационному дню скаффолд полностью заполнялся костной тканью.

На основании оценки рентгенологических снимков было показано, что оптическая плотность в области имплантации достигает значения 0,76 относительно оптической плотности окружающей кости к 28-му дню после проведения операции, что подтверждает успешное врастание костных тканей в имплантат и начало процессов их минерализации к окончанию первого месяца после имплантации.



а – внешний вид имплантата, б – рентгенологический снимок области дефекта с имплантированным скаффолдом, в – внешний вид лабораторного животного, г – анатомический препарат берцовой кости с указанием расположения скаффолда, д – продольный разрез анатомического препарата, е – цветная визуализация томографической плотности тканей в продольном распиле анатомического препарата

Рисунок 13 – Эксперимент по замещению радиального дефекта большеберцовой кости

Наблюдалось врастание костных тканей от дистального и проксимального отломков большеберцовой кости, а также со стороны периоста, подтверждаемое рентгенологическими исследованиями на 30-ый день после операции (Рисунок 13е).

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Разработан способ получения высоконаполненных композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА, заключающийся в смешивании в шаровой мельнице раствора ПКЛ в ацетоне концентрацией 15 масс.% с порошком ГА в течение 12 часов при скорости вращения 72 об/мин с последующим удалением растворителя при нагреве до 150 °С, обеспечивающий эффективность наполнения ГА не ниже 84% и его гомогенное распределение в полимерной матрице при наполнении до 40 масс.%.
2. Полученные композиционные материалы обладают высокой термической стабильностью и характеризуются потерей массы не более 1,4% при нагреве до 200 °С.
3. Полученные композиционные материалы характеризуются высокой химической стабильностью, а их полимерная матрица вне зависимости от изменения массовой доли ГА не подвержена гидролитической деградации.
4. Оптимальные режимы FDM 3D печати биомиметических скаффолдов из ПКЛ и из композиционных материалов на его основе в зависимости от массовой доли ГА находятся в интервале температуры печати от 170 до 200 °С, скорости печати от 10 до 20 мм/с. Для обеспечения точности 3D печати высоконаполненными композитами с содержанием ГА от 20 до 40 масс.% требуется повышенная температура печати 200 °С и низкая скорость печати 10 мм/с.
5. Увеличение массовой доли ГА в материале до 40 масс.% приводит к снижению предела прочности скаффолдов при сжатии. При этом эластичность композиционных скаффолдов сохраняется на уровне эластичности скаффолдов из ПКЛ со значением 3,4 МПа.
6. Биомиметические скаффолды со структурой в форме гироида, изготовленные методом FDM 3D печати, обладают эффектом памяти формы при температурах, близких к физиологическим. Коэффициент фиксации формы скаффолдов при температуре 37 °С увеличивается от 78 до 93% с ростом содержания ГА от 10 до 40 масс.%. В тоже время, коэффициент восстановления формы снижается с 52% при содержании ГА 10 масс.% до 27% при содержании ГА 40 масс.%.
7. Введение ГА в ПКЛ приводит к снижению среднечисловой молекулярной массы полимерной матрицы и росту её полидисперсности в процессе FDM 3D печати при температуре 200 °С и скорости печати 10 мм/с. Установлена прямая зависимость между увеличением массовой доли ГА в композиционном материале и снижением среднечисловой молекулярной массы ПКЛ.

8. Биомиметические скаффолды, изготовленные методом FDM 3D печати из полученных композиционных материалов, обладают высокой биосовместимостью и обеспечивают адгезию мезенхимальных стволовых клеток на своей поверхности вне зависимости от массовой доли ГА в материале.

9. Биомиметические скаффолды, изготовленные методом FDM 3D печати из полученных композиционных материалов, не вызывают воспалительных реакций и способствуют формированию костной ткани при имплантации в область костного дефекта носовой кости кроликов породы шиншилла. С увеличением содержания ГА в материале скаффолдов до 40 масс.% значительно возрастает активность остеобластов в тканях, формирующихся в области дефекта.

10. Разработан способ поверхностного модифицирования биомиметических скаффолдов с целью повышения их биоактивности, заключающийся в обработке скаффолдов в суспензии ГА в смеси толуола и этанола. Закреплённые таким способом на поверхности скаффолдов частицы ГА индуцируют остеогенную дифференцировку остеобластов.

11. Биомиметические скаффолды, изготовленные методом FDM 3D печати из ПКЛ с последующим поверхностным модифицированием в суспензии ГА 10 масс.% в смеси толуола и этанола с объёмным соотношением 3:7, обеспечивают остеоинтеграцию с образованием костно-имплантационного блока с очагами минерализации костного регенерата на 30-ые сутки после имплантации в область радиального дефекта большеберцовой кости овец смешанной породы. Рентгенологическая плотность костного регенерата к 30-му дню после имплантации достигает 76% от плотности минерализованных костных структур.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в журналах, индексируемых в базах данных Scopus:

1. Popkov A. Long bone defect filling with bioactive degradable 3D-implant: experimental study / Popkov A., Kononovich N., **Dubinenko G.**, Gorbach E., Shastov A., Tverdokhlebov S., Popkov D. // Biomimetics. – 2023. – Vol. 8, № 2. – P. 138-152. DOI: 10.3390/biomimetics8020138

2. Bocharov V.S. Solvent/non-solvent treatment as a method for surface coating of poly(ϵ -caprolactone) 3D-printed scaffolds with hydroxyapatite / Bocharov V.S., **Dubinenko G.E.**, Popkov D.A., Popkov A.V., Tverdokhlebov S.I. // Orthopaedic Genius (Genij Ortopedii). – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 585-590. DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-585-590

3. Stogov M.V. The influence of polylactide/hydroxyapatite composite implant crystallinity on the polymer structure degradation / Stogov M.V., Kireeva E.A., **Dubinenko G.E.**, Tverdokhlebov S.I. // Orthopaedic Genius (Genij Ortopedii). – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 591-595. DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595

4. Popkov A.V. Hydrolysis of Bone-Replacing Materials Based on Polylactic Acid and Containing Hydroxyapatite in an In Vitro Experiment / A.V. Popkov, M.V. Stogov, E.N. Gorbach, N.A. Kononovich, N.V. Tushina, S.I. Tverdokhlebov, **G.E. Dubinenko**, I.O. Akimchenko, E.N. Bolbasov, D.A. Popkov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 174, № 7. – P. 114-118. DOI: 10.1007/s10517-022-05656-3

5. **Dubinenko G.** Highly filled poly(l-lactic acid)/hydroxyapatite composite for 3d printing of personalized bone tissue engineering scaffolds / Dubinenko G., Zinoviev A., Bolbasov E., Kozelskaya A., Shesterikov E., Novikov V., Tverdokhlebov S. // Journal of Applied Polymer Science. – 2021. – Vol. 138, № 2. – P. 49662-49672. – DOI: 10.1002/app.49662

6. **Dubinenko G.E.** Preparation of poly(l-lactic acid)/hydroxyapatite composite scaffolds by fused deposit modeling 3d printing / Dubinenko G.E., Zinoviev A.L., Bolbasov E.N., Novikov V.T., Tverdokhlebov S.I. // Materials Today: Proceedings. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 228-234. DOI: 10.1016/j.matpr.2019.08.092

7. **Dubinenko G.E.** Effect of annealing on mechanical and morphological properties of poly(l-lactic acid)/hydroxyapatite composite as material for 3d printing of bone tissue growth stimulating implants / Dubinenko G.E., Zinoviev A.L., Bolbasov E.N., Novikov V.T., Tverdokhlebov S.I. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – 2019. – Vol. 511, № 1. – P. 12008-12014. DOI: 10.1088/1757-899X/511/1/012008

Публикации в прочих научных изданиях:

8. Бочаров В.С. Нанесение биоактивных покрытий на поликапролактон с использованием обработки смесью хорошего и плохого растворителей / В.С. Бочаров, **Г.Е. Дубиненко** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А.В. Кравцова. Томск, 15–19 мая 2023 года. – Томск, 2023. – С. 328-329

9. Бочаров В.С. Перспективы применения 3D биорезорбируемых имплантов с поверхностью, модифицированной гидроксиапатитом / В.С. Бочаров, **Г.Е. Дубиненко** // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 26–29 апреля 2022 года. – Томск, 2022. – С. 37-38

10. Бочаров В.С. Формирование остестимулирующего слоя на поверхности 3D биорезорбируемых PCL имплантов / В.С. Бочаров, **Г.Е. Дубиненко** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. Томск, 16–19 мая 2022 года. – Томск, 2022. – С. 252-253

11. Бочаров В.С. Нанесение биоактивных покрытий на биорезорбируемые скаффолды из поликапролатона / В.С. Бочаров, **Г.Е. Дубиненко**, С.И. Твердохлебов // Перспективные материалы конструкционного и функционального назначения: сборник научных трудов Международной научно-технической молодежной конференции. Томск, 17–21 октября 2022 года. – Томск, 2022. – С. 327-329

12. Юрманов В.А. Получение микропорошков поликапролактон/гидроксиапатит для 3D печати персонализированных остеоимплантатов / В.А. Юрманов, **Г.Е. Дубиненко**, С.И. Твердохлебов // Перспективные материалы конструкционного и функционального назначения: Сборник научных трудов Международной научно-технической молодежной конференции. Томск, 17–21 октября 2022 года. – Томск, 2022. – С. 308-311

13. Акимченко И.О. Композиционный материал на основе поликапролактон и гидроксиапатита для 3d печати персонализированных остеоиммулирующих скаффолдов / И.О. Акимченко, **Г.Е. Дубиненко**, Е.Н. Больбасов, С.И. Твердохлебов // Перспективные материалы конструкционного и функционального назначения: сборник научных трудов Международной научно-технической молодежной конференции. Томск, 21–25 сентября 2020 года. – Томск, 2020. – С. 89–90

14. Акимченко И.О. Композит на основе поликапролактон и гидроксиапатита как материал для 3d печати персонализированных костных имплантатов / И.О. Акимченко, **Г.Е. Дубиненко**, А.Л. Зиновьев // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. Томск, 21–24 сентября 2020 года. – Томск, 2020. – С. 554–555

15. **Дубиненко Г.Е.** Влияние степени наполнения полимолочной кислоты гидроксиапатитом на структуру и механические свойства биоактивного биodeградируемого композиционного материала, сформованного методом 3D печати / Г.Е. Дубиненко, А.Л. Зиновьев, Е.Н. Больбасов, В.Т. Новиков, С.И. Твердохлебов // Перспективные материалы конструкционного и медицинского назначения: сборник трудов Международной научно-технической молодежной конференции. Томск, 26–30 ноября 2018 года. – Томск, 2018. – С. 339–340

Монографии:

16. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н., Твердохлебов С.И., Больбасов Е.Н., Чевардин А.Ю., Волосников А.П., Горбач Е.С., Шигарев В.М., Тютрин С.Г., Козельская А.И., **Дубиненко Г.Е.** Биоактивные имплантаты при лечении псевдоартрозов и дефектов длинных трубчатых костей: монография / Томск: ТПУ, 2021, 312 с; ISBN 978-5-4387-0977-0.