

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. В. ЛОМОНОСОВА
Химический факультет**



На правах рукописи

Хавпачев Мухамед Аликович

**Структурно-механическая модификация алифатических полиэфиров для
получения волокон с биоактивными свойствами**

специальность 02.00.06 – высокомолекулярные соединения,
химические науки

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Трофимчук Елена Сергеевна

МОСКВА – 2021

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Литературный обзор.....	12
1.1. Биоразлагаемые полимерные материалы.....	12
1.2. Биоразлагаемые сложные полиэфиры алифатического ряда: механизмы разложения.....	13
1.2.1. Полилактид.....	17
1.2.2. Поли(ϵ -капролактон).....	24
1.2.3. Поли(<i>n</i> -диоксанон).....	28
1.3. Медицинские применения биоразлагаемых полиэфиров в виде волокон.....	31
1.4. Функциональные волокна. Проблема введения добавок в полимеры.....	34
1.5. Крейзинг как метод введения функциональных добавок в полимерные пленки и волокна.....	35
1.5.1. Деформирование полимерных материалов по механизму классического крейзинга.....	36
1.5.2. Деформирование полимерных материалов по механизму делокализованного крейзинга.....	39
1.5.3. Особенности крейзинга полимерных волокон.....	42
1.5.4. Прикладные аспекты крейзинга.....	44
1.6. Постановка задачи исследования.....	46
Глава 2. Экспериментальная часть.....	47
2.1. Характеристики исходных веществ.....	47
2.2. Получение полимерных волокон.....	49
2.3. Введение биоактивных добавок в волокна.....	50
2.4. Методы исследования.....	51
2.4.1. Динамометрия.....	51
2.4.2. Определение степени набухания полиэфирных волокон в адсорбционно-активных средах.....	53
2.4.3. Определение объемной пористости волокон.....	53
2.4.4. Дифференциальная сканирующая калориметрия.....	53
2.4.5. Рентгеноструктурный анализ.....	54
2.4.5.1. Малоугловое рентгеновское рассеяние.....	54
2.4.5.2. Рассеяние рентгеновских лучей в больших углах.....	57
2.4.6. Структурно-морфологические исследования.....	58
2.4.7. Определение содержания наполнителей.....	59
2.4.8. Гидролитическая деструкция полиэфирных волокон в среде фосфатного буфера.....	60
2.4.8.1. Исследование влияния йода на деструкцию поли(ϵ -капролактона).....	61
2.4.8.2. Изучение кинетики выделения бриллиантового зеленого из полилактидных волокон.....	61

2.4.9. Исследование биоактивных свойств наполненных волокон.....	61
2.4.9.1. Микробиологические испытания	62
2.4.9.2. Гистологические исследования <i>in vivo</i>	62
Глава 3. Обсуждение результатов.....	63
3.1. Особенности формирования пористой структуры в полиэфирных волокнах в процессе крейзинга.....	63
3.1.1. Крейзинг аморфных волокон полилактида.....	63
3.1.2. Крейзинг кристаллических волокон поли(ϵ -капролактона).....	71
3.1.3. Автоколебательный характер распространения шейки в волокнах поли(n -диоксанона).....	75
3.2. Биоактивные волокна на основе биоразлагаемых полиэфиров....	81
3.2.1. Получение наполненных волокон.....	81
3.2.2. Механические свойства полученных волокнистых материалов....	84
3.2.3. Влияние структурно-механической модификации и наполнителя на скорость гидролитической деструкции полиэфирных волокон.....	86
3.2.3.1. Исследование процесса деструкции поли(ϵ -капролактона) под действием йода.....	91
3.2.4. Биоактивные свойства полученных волокнистых материалов.....	98
4. Заключение.....	102
4.1. Основные итоги выполненного исследования.....	102
4.2. Рекомендации по использованию полученных результатов.....	103
4.3. Перспективы дальнейшей разработки темы.....	104
5. Выводы.....	105
6. Список литературы.....	107

Список сокращений

n-ДО – *n*-диоксанон

L-МК – L-молочная кислота

D-МК – D-молочная кислота

L-ПЛ – поли(L,L-лактид)

D-ПЛ – поли(D,D-лактид)

D,L-ПЛ – поли(D,L-лактид)

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

PBS – натрий-фосфатный буфер (10 мМ Na₂HPO₄, 0.15 М NaCl; pH 7.4)

ε-КЛ – ε-капролактон

6-ГКК – 6-гидроксикапроновая кислота

ААС – адсорбционно-активная среда

АСМ – атомно-силовая микроскопия

БЗ – бриллиантовый зеленый

БУРР – рассеяние рентгеновских лучей в больших углах

ГПХ – гель-проникающая хроматография

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

МК – молочная кислота

ММ – молекулярная масса

ММР – молекулярно-массовое распределение

МПА – мясопептонный агар

МУРР – малоугловое рентгеновское рассеяние

ПА-6 – полиамид-6

ПБС – полибутилен сукцинат

ПВХ – поливинилхлорид

ПДО – поли(*n*-диоксанон)

ПКЛ – поли(ε-капролактон)

ПЛ – полилактид

Поли(D,L-ЛА-со-ГЛ) – сополимер D, L-лактида с гликолидом

ПП – полипропилен

ПС – полистирол

ПЭВП – полиэтилен высокой плотности

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия

ПЭТФ – полиэтилентерефталат

СДЛС – система доставки лекарственных средств

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТГФ – тетрагидрофуран

ТЕМПО – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Введение

Актуальность темы. Создание новых материалов с прогнозируемыми и контролируруемыми функциональными свойствами в настоящее время является актуальным направлением в самых различных областях знаний (химия, медицина, экология и др.). Возможно несколько подходов для решения такой задачи: синтез новых полимеров, что достаточно сложно, или направленная модификация существующих материалов. Для проведения модификации в полимеры вводят добавки, обладающие определенными функциональными свойствами. Однако для достижения определенного уровня дисперсности компонентов требуются особые подходы к улучшению их совместимости.

В последнее десятилетие в качестве основы изделий биомедицинского назначения и упаковки получили распространение биоразлагаемые сложные полиэфиры алифатического ряда, к которым относятся полилактид (ПЛ), поли(ϵ -капролактон) (ПКЛ), поли(n -диоксанон) (ПДО). Введение функциональных добавок в подобные гидрофобные полимеры в значительной степени осложнено, и обычно необходимо использовать специальные подходы, в основе которых лежат либо химическая модификация компонентов, либо введение веществ-компатибилизаторов, повышающих их совместимость. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка доступного метода получения волокнистых композиционных материалов на основе биоразлагаемых полимеров, который позволит в широких пределах варьировать химическую природу и содержание функциональной добавки, а также обеспечивать требуемый уровень механических свойств.

Степень разработанности темы. Одним из подходов к решению проблемы совместимости компонентов в композитах является использование полимеров с нанопористой структурой. Для получения подобных пористых матриц можно использовать фундаментальное свойство твердых стеклообразных и частично кристаллических полимеров приобретать структуру, содержащую систему ориентированных фибрилл, разобщенных в пространстве микропустотами (порами), при приложении растягивающего

напряжения в присутствии адсорбционно-активных сред (ААС) по механизму крейзинга. Средние размеры диаметров пор и фибрилл формирующейся структуры обычно находятся в области 5-25 нм, что открывает широкие возможности для введения в объем пористой матрицы функциональных добавок в наноразмерном состоянии без использования компатибилизаторов независимо от природы добавки.

Необходимо отметить, что особенности процесса крейзинга и влияние на него различных факторов достаточно подробно изучены и описаны в литературе преимущественно для пленочных материалов на основе крупнотоннажных промышленных полимеров (полиэтилентерефталат (ПЭТФ), полипропилен (ПП), полиэтилен высокой плотности (ПЭВП), поливинилхлорид (ПВХ), полиамиды и др.). Протекание крейзинга в полимерных волокнах остается малоизученным и, в основном, систематические исследования проведены только для волокон ПЭТФ. В данной работе развитую методологию крейзинга впервые предлагается использовать для проведения структурно-механической модификации аморфных и частично кристаллических волокон из биоразлагаемых полиэфиров для создания в них пористой структуры и введения биоактивных добавок.

Цель работы заключалась в установлении особенностей структурно-механического поведения и процессов порообразования в волокнах биоразлагаемых сложных полиэфиров алифатического ряда (полилактид, поли(ϵ -капролактон) и поли(n -диоксанон)) при одноосной деформации на воздухе и в водно-этанольных средах для создания на их основе волокнистых материалов с необходимым комплексом механических и функциональных свойств и варьируемым временем разложения.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие **задачи**:

1. Определить механизмы развития деформации полиэфирных волокон на воздухе и в водно-этанольных средах и установить условия формирования в них пористой структуры;

2. Получить волокна, содержащие биоактивные вещества различной природы (бриллиантовый зеленый (БЗ), фуксин, йод), и изучить их функциональные свойства методами микробиологических и гистологических *in vivo* исследований;

3. Установить влияние структуры волокна, природы и концентрации наполнителя на механические свойства и скорость гидролитической деструкции волокон в натрий-фосфатном буфере (PBS) при 37 °С как модельной среде, имитирующей условия живого организма.

Объекты исследования включают изотропные ненаполненные (толщина 750-780 мкм), а также ориентированные и наполненные биоактивными добавками (бриллиантовый зеленый, фуксин, йод) волокна на основе аморфного полилактида и частично кристаллических поли(ϵ -капролактона) и поли(*n*-диоксанона) (толщина 380-500 мкм).

Научная новизна работы:

1. Впервые проведено исследование процессов одноосной деформации волокон из биоразлагаемых полиэфиров в адсорбционно-активных средах. Установлены оптимальные условия развития деформации волокон ПЛ и ПКЛ по механизму крейзинга. Определены параметры возникающей пористой структуры (объемная пористость, диаметр пор и фибрилл) в зависимости от условий деформирования. Получены наполненные волокна путем введения функциональных добавок в пористую структуру либо на стадии ее формирования, либо пропитыванием;

2. Изучено влияние пористой структуры и природы наполнителей (БЗ, йод) на механические свойства и скорость гидролитической деструкции волокон ПЛ и ПКЛ. Впервые показано ускорение деструкции полиэфиров в присутствии молекулярного йода и предложены возможные механизмы этих процессов;

3. Впервые обнаружено, что в диапазоне относительно невысоких скоростей растяжения (1-75 %/мин) развитие шейки в волокнах ПДО на воздухе имеет автоколебательный характер. Показано, что одновременно с развитием шейки происходит формирование поверхностных крейзов, что

приводит к образованию в образце чередующихся зон с закрытой и открыто-пористой структурами;

4. Продемонстрирована антимикробная активность полиэфирных волокон с БЗ по отношению к грамотрицательным бактериям *Escherichia coli* и грибковой культуре *Candida albicans*.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что установлены механизмы развития больших деформаций и изучена эволюция структуры в волокнах аморфного ПЛ и частично кристаллических ПКЛ и ПДО в процессе одноосной деформации на воздухе и в водно-этанольных средах. Определены параметры (объемная пористость, диаметры пор и фибрилл) нанопористой структуры в волокнах ПЛ и ПКЛ, формирующейся по механизму крейзинга. Впервые описано и изучено явление распространения шейки в режиме автоколебаний при растяжении волокон ПДО на воздухе в интервале относительно низких скоростей растяжения 1-75 %/мин. Сформулированы методологические подходы, позволяющие создавать волокнистые материалы с требуемой функциональностью и ускоренными сроками разложения за период наблюдений от 1 недели до 3 месяцев.

Практическая значимость работы. С использованием методологии крейзинга получены пористые и композиционные волокна на основе биоразлагаемых ПЛ, ПКЛ и ПДО, содержащие термодинамически несовместимые с этими полимерными матрицами биоактивные добавки (БЗ, фуксин, йод) без использования стабилизирующих и модифицирующих добавок. Обнаруженное явление формирования зон с открыто-пористой структурой в волокнах ПДО в процессе их растяжения на воздухе может быть использовано для получения функциональных материалов методом импрегнации. Испытания *in vivo* показали, что ПЛ волокна, содержащие молекулярный йод, не формируют воспалительной инфильтрации окружающих тканей в зоне имплантации по сравнению с ненаполненными волокнами. Результаты работы могут представлять практический интерес в области

создания рассасывающихся шовных материалов с биологической активностью и варьируемым временем разложения.

Методология и методы исследования основаны на использовании комплексного подхода к решению поставленных задач и применении современных экспериментальных методов изучения структуры и свойств полимерных материалов. Исследования структурно-механической модификации полимерных волокон проводили с использованием процесса одноосной деформации при широком варьировании скорости растяжения, состава ААС, а также природы и концентрации функционального наполнителя, для получения материалов с необходимым комплексом механических и функциональных свойств и варьируемым временем разложения. В работе использовали такие современные экспериментальные методы исследования, как динамометрия, оптическая микроскопия, методы рассеяния рентгеновского излучения в больших (БУРР) и малых углах (МУРР), дифференциально-сканирующая калориметрия (ДСК), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), гель-проникающая хроматография (ГПХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности формирования пористой структуры в волокнах на основе аморфного ПЛ и частично кристаллических ПКЛ и ПДО в процессе их одноосного растяжения на воздухе и в водно-этанольных средах.
2. Механизм распространения шейки в волокнах ПДО при растяжении на воздухе в диапазоне относительно невысоких скоростей растяжения (1-75 %/мин).
3. Метод получения наполненных волокон на основе пористых полилактида, поли(ϵ -капролактона) и поли(n -диоксанона) с требуемым комплексом механических и биоактивных свойств.
4. Структурно-механическая модификация волокон по механизму крейзинга и введение йода в качестве регулятора скорости гидролитической деструкции полилактида и поли(ϵ -капролактона).

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии во всех этапах работы от постановки задачи, планирования и выполнения экспериментов до обсуждения, анализа и обобщения экспериментальных данных и написания научных работ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждена тем, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием современных подходов и методов. Результаты работы были представлены на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, Россия, 2018, 2019 и 2020 г.г.), Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы» (Кабардино-Балкарская Республика, Россия, 2018 и 2019 г.г.), IV International Conference on Bio-based Polymers and Composites (Балатонфюред, Венгрия, 2018 г.), VII Бакеевской Всероссийской конференции с международным участием «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокompозиты» (санаторий «Красная Пахра», Россия, 2018 г.), Международной конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, Россия, 2018 и 2019 гг.), Междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, Россия, 2018 и 2019 гг.), The 50th IUPAC General Assembly & 47th IUPAC World Chemistry Congress (Париж, Франция, 2019 г.), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, Россия, 2019 г.), VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Физикохимия полимеров и процессов их переработки» (Иваново, Россия, 2019 г.), The 10th Conference on Green Chemistry and Nanotechnologies in Polymer Chemistry (Рига, Латвия, 2019 г.), Virtual Conference on Chemistry and its Applications, (Reduit, Маврикий, 2020 г.), Восьмой Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2020» (Москва, Россия, 2020 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в

диссертационном совете МГУ по специальности и индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus), а также 20 тезисов в сборниках докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (140 наименований). Работа изложена на 121 странице, содержит 50 рисунков, 6 схем и 11 таблиц.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Биоразлагаемые полимерные материалы

Полимерные материалы широко применяются во всех отраслях промышленности и производства, где успешно заменяют такие материалы, как стекло, бумага, металл и т.д. Наиболее распространенные полимеры обычно получают путем синтеза из нефтехимических продуктов. Их преимуществами являются высокая скорость производства и низкая себестоимость, хорошие физико-механические характеристики, термостойкость и барьерные свойства. Однако имеются и некоторые недостатки: истощение запасов газа и нефти, длительный срок разложения, существенные выбросы углекислого газа в процессе производства, что является одним из факторов глобального потепления. В последние годы темпы роста производства полимерных материалов непрерывно возрастают. Одновременно с этим возникает проблема утилизации полимерных отходов по истечении срока службы изделий и материалов, получаемых на их основе [1].

Полимерные отходы с длительным периодом разложения в естественных условиях составляют серьезную угрозу как источник загрязнения окружающей среды. В настоящее время вторичной переработке подвергается только 30% отходов, около 30% сжигается и 40% не утилизируется [1].

Наиболее эффективным способом сокращения отходов выступает разработка материалов на основе биоразлагаемых полимеров. Подобные материалы сохраняют эксплуатационные характеристики только в период потребления, а затем претерпевают биологические и физико-химические превращения под воздействием различных факторов окружающей среды (света, воды, температуры) и легко вовлекаются в процессы метаболизма природных биосистем (бактерий, грибов, дрожжей) [1, 2].

Основные преимущества биоразлагаемых полимеров: возможность переработки на стандартном оборудовании, низкий барьер пропускания кислорода и водяного пара, стойкость к разложению в условиях эксплуатации,

быстрое и полное разложение при специально созданных или естественных условиях – отсутствие проблем с утилизацией отходов, независимость от нефтехимического сырья.

К некоторым недостаткам биоразлагаемых полимеров можно отнести их высокую стоимость и ограниченные возможности для крупнотоннажного производства.

В настоящее время самая «массовая» сфера применения биоразлагаемых пластиков – тара и упаковка для пищевых продуктов. Другая важная область использования биоразлагаемых полимеров – получение биосовместимых материалов для новейших медицинских технологий [1–4].

1.2. Биоразлагаемые сложные полиэфиры алифатического ряда: механизмы разложения

В настоящее время в мире проводятся интенсивные исследования в области синтеза и модификации биоразлагаемых сложных полиэфиров, которые зарекомендовали себя как нетоксичные материалы с хорошими физико-механическими характеристиками и регулируемыми сроками разложения. Наиболее востребованными для изготовления изделий биомедицинского назначения являются сложные полиэфиры алифатического ряда такие, как полилактид (ПЛ), поли(ϵ -капролактон) ПКЛ, поли(*n*-диоксанон) (ПДО), а также различные сополимеры их исходных мономеров (лактонов) [5]. На основе этих полимеров и сополимеров получают рассасывающиеся хирургические шовные нити, системы доставки лекарственных средств (СДЛС), раневые покрытия, сердечно-сосудистые и ортопедические крепежные элементы, матрицы для тканевой инженерии и др. [5–7].

Разложение материалов на основе этих полимеров и сополимеров в организме протекает преимущественно по механизму гидролиза сложноэфирных связей. При нормальных условиях организм можно рассматривать как строго контролируемую водную среду с постоянной температурой 37 °С и близким к нейтральному значению рН 7.4. Однако при имплантации чужеродного материала последний может энергично вступать в

сложные реакции, которые могут ускорить процесс его разложения. Гидролиз протекает под действием воды, ферментов и различных ионов (H^+ , HO^- , Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , SO_4^{2-}), содержащихся в биологических жидкостях. Продуктами гидролиза являются безопасные соединения, которые включаются в метаболизм и выводятся из организма [5, 8].

Основными факторами, определяющими разложение полимеров, являются: химический состав, молекулярная масса (ММ), степень кристалличности, надмолекулярная структура, размеры изделия, растворимость и рН среды, температура среды, степени пористости изделия, наличие наполнителя (для композитов) и т.п. [2, 6].

Разрушение полимерных изделий является следствием двух физических процессов: растворения и диффузии. В связи с этим различают два основных механизма разложения: поверхностный и объемный (рис. 1) [8, 9].

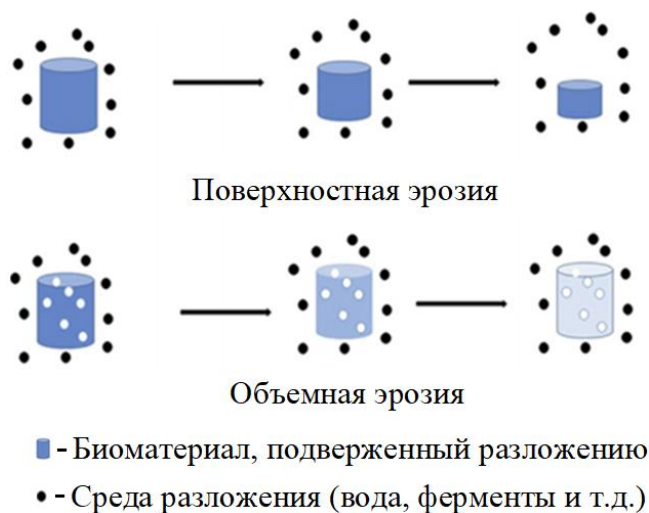


Рисунок 1. Поверхностный и объемный механизмы разложения имплантатов на основе биоразлагаемых полимеров [8].

При поверхностном разрушении (или эрозии) гидролиз полимера происходит в основном на его границе со средой, тогда как диффузия среды в объем имплантата протекает в незначительной степени. Продукты гидролиза растворяются в окружающей среде и, таким образом, удаляются из зоны реакции, не оказывая каталитического воздействия на разложение. При идеальном поверхностном разрушении скорость деструкции прямо пропорциональна общей площади поверхности имплантата. Поверхностному

разрушению более подвержены имплантаты на основе таких полимеров, как полиангидриды и сложные поли(орто-эфиры) [6, 8, 9].

Второй механизм – объемная деградация, в ходе которого деструкция протекает однородно по всему материалу. При объемном разрушении молекулы среды проникают (диффундируют) в полимерную матрицу быстрее, чем происходит деструкция. Вследствие этого гидролиз полимера протекает одновременно и на его поверхности, и в объеме. Скорость объемной деструкции пропорциональна общему объему изделия. При протекании процесса разрушения преимущественно с поверхности, продукты разложения попадают в окружающую среду и транспортируются по всему телу. Однако в случае объемной деградации продукты деструкции могут накапливаться и оказывать каталитическое влияние на разложение (автокатализ). Зачастую это приводит к формированию больших полостей в объеме материала, нарушению его структурной целостности и потере механической стабильности и, в итоге, к разрушению. Объемный механизм разложения является доминирующим для ПЛ, ПКЛ и ПДО [6, 8–10].

В работе [10] авторы разработали теоретическую модель, позволяющую прогнозировать механизм деструкции нерастворимых в воде биоразлагаемых полимерных матриц. Модель показывает, что все биоразлагаемые полимеры могут подвергаться как поверхностной, так и объемной деструкции. Доминирующий механизм деструкции будет определяться значением коэффициента диффузии воды в объем матрицы (D), скоростью разложения функциональных групп макромолекул полимера (k) и размерами матрицы (L). Переход от объемной деградации к поверхностной может быть достигнут при увеличении размера изделия или при увеличении соотношения $k/D_{\text{эфф}}$, где $D_{\text{эфф}}$ – эффективный коэффициент диффузии воды, $\text{см}^2 \text{с}^{-1}$, а k – константа скорости, которая учитывает различия в реакционной способности функциональных групп, с^{-1} . Это означает, что очень большие матрицы подвергаются поверхностной эрозии независимо от типа полимера, из которого они сделаны. Маленькие матрицы, напротив, подвергаются поверхностной

эрозии только тогда, когда значение коэффициента диффузии воды в объем матрицы мало или реакционная способность функциональных групп в отношении гидролиза высока.

На рис. 2 приведены значения критических толщин ($L_{\text{крит}}$) для разлагаемых полимеров различных классов, полученные авторами в рамках составленной модели [10].

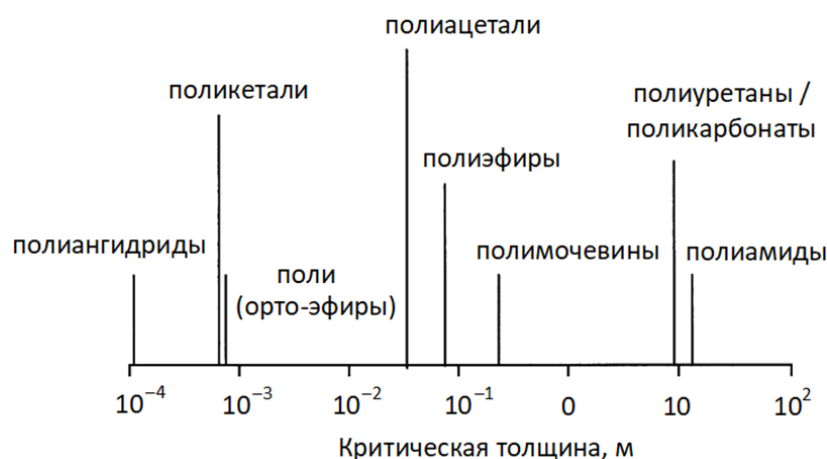


Рисунок 2. Критическая толщина, которую полимерное устройство должно превысить, чтобы подвергнуться поверхностной эрозии [10].

Из рис. 2 следует, что даже для матриц из быстро разлагающихся полимеров невозможно реализовать поверхностную эрозию, если их размеры меньше $L_{\text{крит}}$, независимо от того, насколько реакционноспособными являются функциональные группы макромолекул. Если толщина матрицы больше $L_{\text{крит}}$, она будет подвергаться поверхностной эрозии, в противном случае – объемной.

Полиангидриды, будучи быстро разлагающимися полимерами, начинают подвергаться поверхностной эрозии уже в микрометровом масштабе ($L_{\text{крит}} = 75$ мкм), в то время как медленно разлагающиеся полимеры, например, полиамиды должны иметь толщину в несколько метров ($L_{\text{крит}} = 13.4$ м), чтобы подвергнуться поверхностной эрозии. Значения $L_{\text{крит}}$ для ПЛ и ПКЛ, рассчитанные в рамках данной модели, составили 7.4 см и 1.3 см, соответственно [10]. Однако авторы справедливо уточняют, что их теория является оценочной и не учитывает особенности гидролитической деструкции, например, связанные с кристалличностью полимерного материала, автокаталитическим характером процесса для некоторых полимеров, др.

1.2.1. Полилактид

Одним из самых перспективных на сегодняшний день биоразлагаемых полимеров является полилактид (ПЛ) – линейный, гидрофобный, полимер, входящий в группу алифатических сложных полиэфиров (рис. 3) [11].

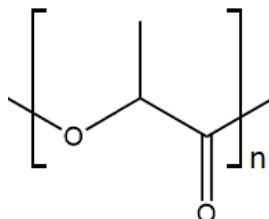


Рисунок 3. Структурная формула повторяющегося звена ПЛ [11].

Для его производства используется возобновляемое растительное сырье (маниок, картофель, сахарный тростник, кукуруза, рис и др.), что делает его альтернативой полимерам, получаемым из нефтехимического сырья [12, 13]. По статистике на рынок всех биоразлагаемых пластмасс 43% приходится на ПЛ, а мировое его потребление растет с каждым годом в среднем на 20% [14].

Высокомолекулярный ПЛ не растворяется в воде и этаноле при комнатной температуре, но обладает хорошей растворимостью в хлороформе, ацетоне, ТГФ и др. органических растворителях [6, 15, 16].

Одно из главных преимуществ ПЛ – это возможность его переработки практически всеми методами, применяемыми для промышленных крупнотонажных полимеров (экструзия, литье под давлением, пневмоформование и др.). Из этого полимера изготавливают различные бытовые изделия: упаковочные пленки, одноразовую посуду, средства личной гигиены, автомобильные коврики и др. [3, 17, 18].

В последние годы ПЛ все больше используется для биомедицинских целей (преимущественно в ортопедии). Низкая токсичность и превосходная биологическая совместимость делают ПЛ привлекательным для фармацевтической промышленности, в том числе для создания пролонгированных систем, а также трехмерных матриц, костных имплантатов, штифтов, стентов, изделий для челюстно-лицевой хирургии, материалов с памятью и т. д. [1, 6, 19, 20].

Исходным мономером для синтеза ПЛ выступает молочная кислота (МК), которая может существовать в двух оптически активных формах (L-МК и D-МК) из-за наличия в ее молекуле асимметрического атома углерода (рис. 4). Эти формы являются зеркальным отображением друг друга [1].

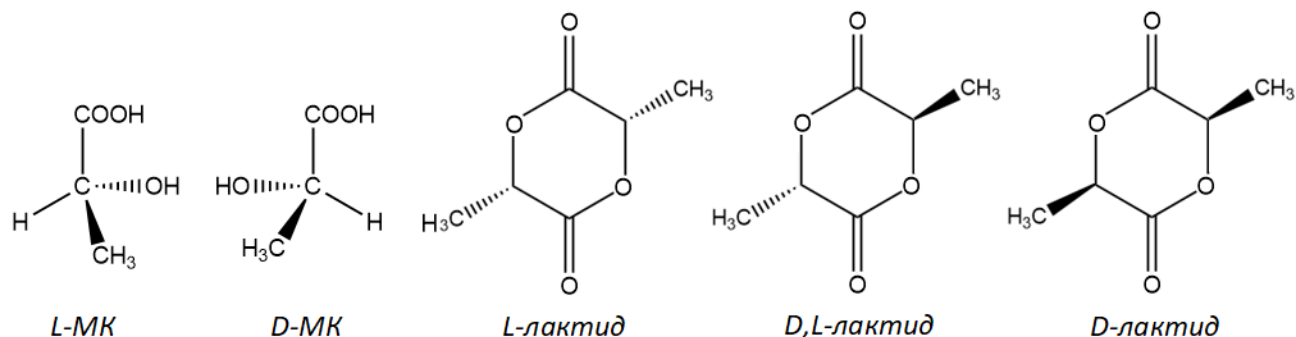


Рисунок 4. Оптические изомеры МК и лактида [5, 21].

При дегидратации МК легко образует циклический димер – лактид, из которого также осуществляют синтез ПЛ. Лактид может существовать в виде оптически активных D- и L-форм (D-лактид и L-лактид) и неактивной мезо-формы (D,L-лактид) (рис. 4) [20].

В настоящее время существует несколько способов получения ПЛ (рис. 5) [6, 16, 22].

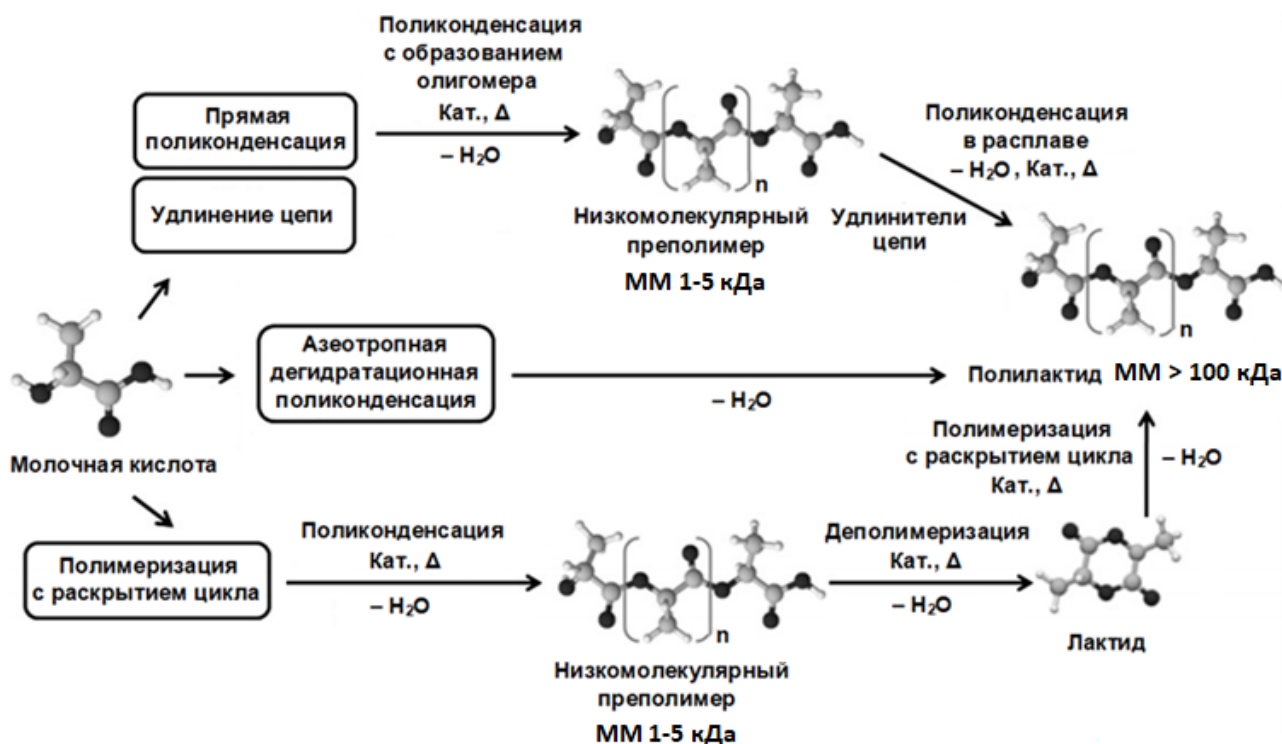


Рисунок 5. Способы получения ПЛ [16].

Первый способ – прямая гомополиконденсация – наименее дорогостоящий путь синтеза, но получить высокомолекулярный продукт при этом не удастся из-за сложностей отвода низкомолекулярного побочного продукта процесса – воды (ММ 1-5 кДа) [5, 23]. Удаление воды методом азеотропной поликонденсации позволяет синтезировать ПЛ с достаточно высокой ММ (до 300 кДа) из МК напрямую.

В основе следующего метода получения высокомолекулярного ПЛ лежит использование удлинителей цепи. Из продукта поликонденсации МК отдельно получают олигомер с концевыми гидроксильными группами и отдельно – с концевыми карбоксильными. Полученные олигомеры подвергают конденсации между собой с получением полимера, причем ММ продукта складывается из ММ прореагировавших олигомеров [6].

Более распространенным способом производства высокомолекулярного ПЛ (ММ > 100 кДа) является полимеризация лактида с раскрытием цикла в присутствии катализатора – чаще октаноата олова (II) [24, 25]. Для контроля ММ образующегося полимера применяют низкомолекулярные спирты.

Предполагается, что на первом этапе образуется комплекс между мономером и инициатором, что сопровождается перестройкой ковалентных связей (схема 1). Затем, мономер присоединяется через атом кислорода карбонильной группы к металлу инициатора, и его циклическая структура раскрывается [18].

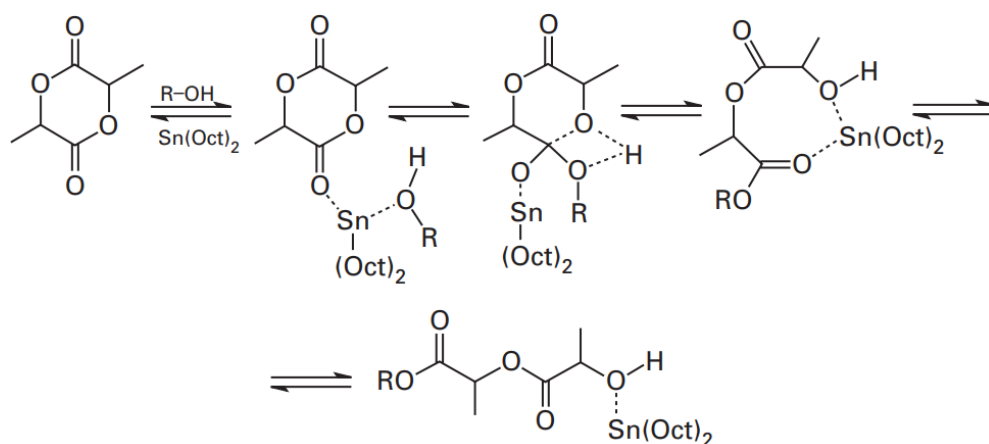


Схема 1. Механизм реакции полимеризации лактидов по координационному механизму в присутствии октаноата олова (II) и предельного спирта [18].

Структура, степень кристалличности и механические свойства ПЛ в значительной степени зависят от его стереохимического строения и стереорегулярности, которые определяются стереохимическим составом мономеров, их природой и температурой полимеризации. Высокочистые L- и D-формы лактидов дают поли(L,L-лактид) (L-ПЛ) и поли(D,D-лактид) (D-ПЛ). Мезо-лактид дает аморфный поли(D,L-лактид) (D,L-ПЛ) [23].

Чистые L-ПЛ и D-ПЛ имеют равновесную температуру плавления кристаллической структуры 207 °С, но обычно температура перехода лежит в диапазоне 170-180 °С (вследствие наличия примесей, дефектных кристаллов и возможной рацемизации). Введение стереохимических дефектов в высококристаллический L-ПЛ существенно понижает температуру плавления, степень кристалличности и температуру стеклования полимера (табл. 1) [6, 16].

Таблица 1. Температуры плавления и стеклования смесей L- и D,L-ПЛ [6].

Содержание D,L-ПЛ в смеси с L-ПЛ, %	T _{ст} , °С	T _{пл} , °С
0	63	178
5	59	164
10	56	150
15	56	140

При комнатной температуре L-ПЛ – жесткий, частично кристаллический полимер со степенью кристалличности от 37 до 80% [6]. Полимер демонстрирует высокие значения прочности на разрыв (50-70 МПа) и модуля упругости (2.7-4.2 ГПа), но низкое удлинение (2-4%), что делает его пригодным для изготовления ортопедических фиксирующих изделий (рис. 6, кривые 1 и 2).

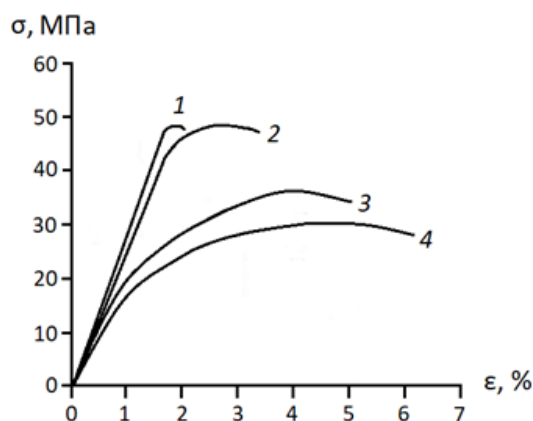


Рисунок 6. Кривые растяжения образцов: 1 – L-ПЛ (300 кДа); 2 – L-ПЛ (100 кДа); 3 – L,D-ПЛ (550 кДа); 4 – L,D-ПЛ (107 кДа) [25].

D,L-ПЛ – аморфный полимер, механические характеристики которого немного уступают кристаллическому L-ПЛ. Модуль упругости варьируется от 1 до 3.5 ГПа, а прочность на разрыв составляет 40-44 МПа при деформации 5-7% (рис. 6, *кривые 3 и 4*) [8, 25, 26].

Таким образом, аморфный ПЛ при температурах ниже температуры стеклования представляет собой хрупкий полимер [3, 27–29]. Причина повышенной хрупкости состоит в быстром протекании процесса физического (структурного) старения полимера при его хранении. В ходе структурного старения происходит молекулярная реорганизация, которая приводит к появлению упорядоченных доменов. Подобное упорядочение вызывает уменьшение свободного объема и ограничивает способность материала накапливать и рассеивать энергию при механическом напряжении. Как следствие, величина разрывного удлинения быстро снижается от 300 до 6% при комнатной температуре в течение нескольких суток, оставаясь после этого практически постоянной. Физическое старение является обратимым процессом и может быть устранено термической обработкой полимера при температуре несколько выше стеклования с последующей закалкой. Такая обработка увеличивает молекулярную подвижность полимерных цепей, свободный объем и устраняет упорядоченные или более организованные домены, образующиеся при старении. Резкое охлаждение «замораживает» это менее упорядоченное структурное состояние и препятствует реорганизации [28].

Другие способы устранения хрупкости ПЛ включают добавление в полимер пластификаторов, проведение высокотемпературной ориентационной вытяжки или смешение с другими полимерами с высокой ударной вязкостью (например, с ПКЛ) [27]. Пластично деформирующиеся материалы могут быть получены путем сополимеризации лактидов с ϵ -капролактоном (ϵ -КЛ), триметиленкарбонатом (ТМК) и другими мономерами [25].

Важнейшая особенность ПЛ – способность к деструкции под воздействием факторов окружающей среды. Продукты его распада представляют собой естественные метаболиты, которые могут безопасно перерабатываться в одно-

и многоклеточных организмах. В организме человека или животного ПЛ первоначально разлагается в результате гидролиза, а образовавшиеся МК и растворимые олигомеры метаболизируются до углекислого газа, который удаляется с помощью дыхательной системы организма, и воды. Разложение ПЛ в почве происходит в присутствии выделяемых микроорганизмами ферментов. В результате нерастворимый в воде полимер распадается на водорастворимые органические кислоты и олигомеры, которые превращаются в углекислый газ, воду и биомассу [6, 14, 16].

На скорость разложения ПЛ оказывают влияние различные структурные и физико-химические факторы: размеры изделия, ММ, стереохимический состав, рН среды, надмолекулярная структура, степень кристалличности и др. [5].

В водных растворах разложение высокомолекулярного ПЛ происходит через случайный разрыв сложноэфирных связей, который контролируется четырьмя основными параметрами: величиной константы скорости реакции, количеством поглощенной воды, коэффициентом диффузии продуктов разложения в объеме полимера и их растворимостью в реакционной среде [30].

Разложение ПЛ протекает в несколько стадий [30]:

1. Диффузия молекул воды преимущественно в аморфные области ПЛ. Кристаллические области полимера демонстрируют высокую устойчивость к гидролизу, поскольку доступ молекул воды в эти области затруднен;

2. Гидролитическое расщепление сложноэфирных групп макромолекул, локализованных в аморфных областях полимера. В ходе этого процесса наблюдается некоторое увеличение степени кристалличности;

3. Снижение ММ и образование водорастворимых соединений с их последующим удалением. Важно отметить, что только водорастворимые олигомеры, расположенные ближе к поверхности матрицы, покидают ее, в то время как олигомеры в объеме остаются «захваченными». В дальнейшем, олигомеры в объеме будут разлагаться до МК, что приведет к снижению рН и ускорению разложения (автокатализ);

4. Разложение кристаллической фазы полимера по автокаталитическому механизму с участием продуктов разложения [30, 31].

Существенное влияние на закономерности деструкции ПЛ оказывают ММ и степень кристалличности. Срок деструкции высокомолекулярного L-ПЛ составляет до нескольких лет, тогда как для низкомолекулярного – всего несколько недель. В сравнении с ними для деструкции аморфного высокомолекулярного D,L-ПЛ требуется от 12 до 16 месяцев (табл. 2) [6].

Таблица 2. Сравнение механических свойств и сроков разложения различных биоразлагаемых гомополимеров и сополимеров.

Полимер	Модуль Юнга, ГПа	Предел прочности при растяжении, МПа	Удлинение при разрыве, %	Срок разложения, мес.
L-ПЛ (полукристаллический)	2.7-4.2 [25, 26]	50-70 [25, 26]	2-4 [25]	> 24 [26]
D,L-ПЛ (аморфный)	1-3.5 [26]	40-44 [25]	5-7 [25]	от 12 до 16 [26]
85/15 Поли(D,L-ЛА-со-ГЛ)* (аморфный) – <i>сополимер D,L-лактида и гликолида</i>	0.135-2.0 [8, 32]	–	3-10 [32]	5-6 [32]
75/25 Поли(D,L-ЛА-со-ГЛ) (аморфный)				4-5 [32]
65/35 Поли(D,L-ЛА-со-ГЛ) (аморфный)				3-4 [32]
50/50 Поли(D,L-ЛА-со-ГЛ) (аморфный)				1-2 [32]
Полигликолид (ПГЛ)	6.0-7.0 [26]	218 [25]	15-20 [32]	от 2 до 12 [8]
Поли(ε-капролактон) (ПКЛ)	0.2-0.4 [26]	10.5-27 [11, 26]	> 700 [33]	от 24 до 60 [26]
Поли(n-диоксанон) (ПДО)	1.5 [34]	48 [34]	500-600 [34]	от 6 до 12 [35]

Особенности гидролитической деструкции пленок на основе высокомолекулярного L-ПЛ исследовали в работе [36]. В качестве гидролитически активной среды использовали буфер PBS с pH 7.4 ± 0.1 . Эксперимент проводили при 37 °С в течение 3 лет. Обнаружено, что гидролиз протекает однородно по поперечному сечению пленки, главным образом по механизму объемной эрозии. Температуры плавления и стеклования пленок увеличиваются до года, а через два года фиксировали их снижение. Также

установлено, что степень кристалличности монотонно возрастает по мере увеличения времени разложения.

Механизм и скорость деструкции ПЛ зависит от pH среды [37]. Минимальную скорость разложения наблюдали при pH 4.5, что указывает на катализ процесса кислотами и основаниями [30, 37]. В сильнокислой среде (pH ≤ 2) преобладает механизм разложения, включающий отщепление концевых звеньев цепи, а в щелочной (pH > 8) – отщепление димера МК. В слабокислых или близких к нейтральному средах имеет место случайное расщепление сложноэфирных групп и олигомеризация. Нагрев выше температуры стеклования приводит к резкому росту скорости разложения ПЛ [31], что часто используют для ускорения процесса гидролиза и изучения его кинетических особенностей в более короткие сроки.

1.2.2. Поли(ϵ -капролактон)

Поли(ϵ -капролактон) (ПКЛ) также является представителем класса биоразлагаемых сложных полиэфиров алифатического ряда (рис. 7) [4].

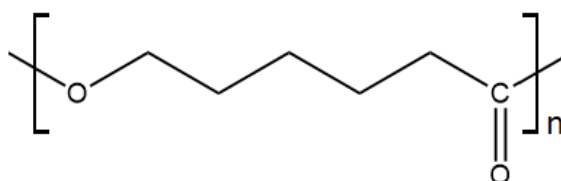


Рисунок 7. Структурная формула повторяющегося звена ПКЛ [4].

ПКЛ, в отличие от ПЛ, производится только из нефтехимических продуктов. Это частично кристаллический (степень кристалличности 50-69%), линейный, гидрофобный, термопластичный полимер с температурой стеклования аморфной фазы (-65)-(-60) °С и температурой плавления кристаллической фазы 59-64 °С.

Высокомолекулярный ПКЛ не растворяется в воде и этаноле при комнатной температуре, но обладает хорошей растворимостью в хлороформе, дихлорметане, четыреххлористом углероде и др. органических растворителях [4, 38].

ПКЛ привлекает внимание благодаря своим ценным свойствам, таким как биосовместимость, биоразлагаемость, относительно низкая стоимость (самая

низкая на рынке по сравнению с другими полиэфирами-аналогами), высокие ударная вязкость и термостабильность, превосходные реологические и вязкоупругие свойства, простота переработки. Он демонстрирует редкое свойство образовывать смеси с большим числом полимеров как природного (крахмал, хитозан и др.), так и синтетического (поливинилхлорид (ПВХ), полиуретаны, полиэтиленгликоль и др.) происхождений [38–40].

ПКЛ получил одобрение от FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для использования в биомедицинских целях, включающих разработку СДЛС с контролируемым высвобождением, нервных проводников, трехмерных каркасов для тканевой инженерии, микрокапсул, имплантатов длительного действия и др. [41–47].

ПКЛ не проявляет цитотоксических эффектов, способен к биodeградации в организме, однако, выраженная гидрофобность и недостаточная смачиваемость затрудняют адгезию и пролиферацию клеточных элементов на поверхности тканеинженерных конструкций, изготовленных из этого полимера [48, 49]. Для увеличения гидрофильности используют такие подходы, как аминолит, плазменная обработка поверхности и др. [50]. Увеличения гидрофильности также достигают сополимеризацией ϵ -КЛ с другими мономерами или путем смешения гидрофильных полимеров с ПКЛ [49].

Исходными мономерами для синтеза ПКЛ выступают 6-гидроксикапроновая кислота (6-ГКК) и ϵ -КЛ.

Существуют два основных способа синтеза ПКЛ – это гомополиконденсация 6-ГКК и полимеризация ϵ -КЛ с раскрытием цикла [51].

Гомополиконденсацию 6-ГКК проводят под вакуумом для более эффективного удаления воды, выделяющейся в качестве побочного продукта в ходе реакции. Процесс протекает в отсутствие катализатора при возрастающей температуре от 80 до 150 °С и завершается за 6 часов. Этот способ синтеза ПКЛ применяется очень редко [51].

Также в литературе описан ферментативный способ синтеза. Использование липазы *Candida Antarctica* медленно (в течение 48 ч) приводит к

образованию олигомера со средней степенью полимеризации около 63 и дисперсностью 1.6 [39]. Однако данный метод имеет ряд недостатков и не получил широкого распространения.

Полимеризация ϵ -КЛ с раскрытием цикла по координационному механизму, в отличие от гомополиконденсации и ферментативного синтеза, дает высокомолекулярный полимер с низкой дисперсностью (около 1.1) и, как следствие, выступает в качестве основного способа получения ПКЛ (схема 2) [8, 39]. Для проведения полимеризации было исследовано множество различных катализаторов, но наиболее эффективным среди них оказался октаноат олова (II) [38].

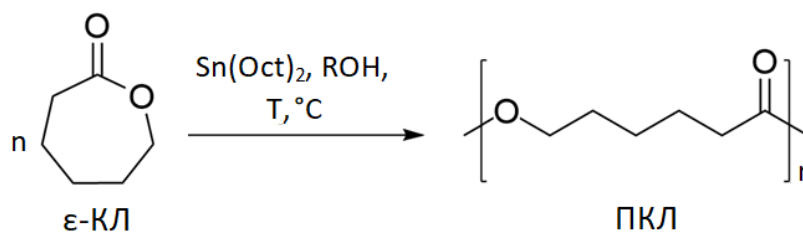


Схема 2. Полимеризация ϵ -КЛ с раскрытием цикла [38].

Высокомолекулярный ПКЛ характеризуется низким значением предела прочности при растяжении (10.5-27 МПа), но демонстрирует чрезвычайно высокое удлинение при разрыве (более 700%) (табл. 2) [8].

ПКЛ – относительно медленно разлагающийся полимер. Срок деструкции изделий из чистого ПКЛ находится в диапазоне от 2 до 5 лет (табл. 2) в зависимости от ММ, степени кристалличности и др. параметров [22, 38, 39]. Для увеличения скорости разложения ϵ -КЛ сополимеризуют с другими лактонами, в частности, с δ -валеролактоном или D,L-лактидом [52].

Важно отметить, что ПКЛ не подвергается ферментативному разложению в организме человека или животного из-за отсутствия подходящих для этой цели ферментов, а разлагается в результате гидролиза. Полимер может подвергаться биоразложению под влиянием различных бактерий и грибов [51].

Гидролитическая деструкция частично кристаллического ПКЛ происходит в два этапа (рис. 8) [4].

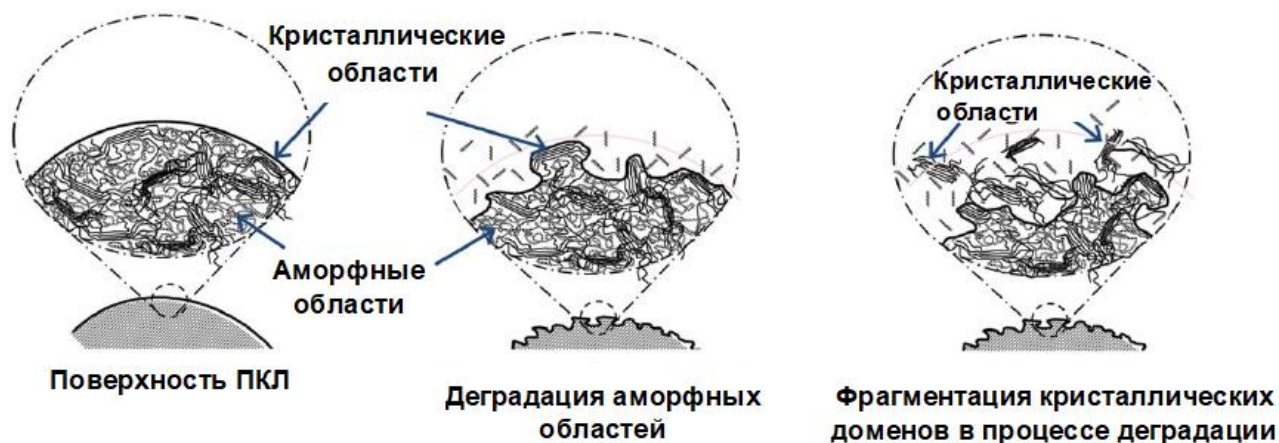


Рисунок 8. Гидролитическая деструкция частично кристаллического ПКЛ [4].

Первый этап – неферментативная гидролитическая деструкция через статистический разрыв – начинается с диффузии молекул воды в аморфные области, за которой следует расщепление локализованных в них сложноэфирных связей. Это приводит к снижению ММ, но некоторому увеличению степени кристалличности.

На втором этапе происходит разрушение кристаллических доменов низкомолекулярного полимера (ММ менее 3 кДа) и его полная резорбция в результате клеточной активности (внутриклеточная деградация) с участием фибробластов, макрофагов и гигантских клеток, что приводит к фрагментации и снижению механических свойств. Процесс катализируется кислотами, образующимися в ходе гидролиза (автокатализ). Продуктом деструкции ПКЛ является 6-ГКК, которая, в конечном итоге, метаболизируется до углекислого газа и воды [4, 53].

Экспериментально установлено, что скорость деструкции ПКЛ (*in vitro* и *in vivo*) возрастает с уменьшением ММ [54]. Причем в условиях *in vivo* этот процесс протекает быстрее, чем в *in vitro*.

Скорость разложения ПКЛ зависит от pH среды. При значениях pH выше 11 и ниже 3 происходит значительное ускорение разложения полимера [54].

A. Larranaga и др. [55] исследовали разложение ПКЛ пленок в среде PBS при 37 °C в течение 135 дней. ПКЛ практически не потерял массу за этот период и сохранил свои механические свойства, но произошло некоторое снижение среднечисловой ММ (M_n) с 78 до 70 кДа.

В работе [56] изучали деструкцию подкожно имплантированных ПКЛ капсул у кроликов в течение 30 месяцев. Авторы наблюдали постепенное снижение M_n (50 кДа – начальное значение; 35 кДа спустя 4 месяца; 17 кДа через 12 месяцев) и увеличение степени кристалличности. Величина потери массы составила 16% спустя 15 месяцев.

1.2.3. Поли(*n*-диоксанон)

Поли(*n*-диоксанон) (ПДО) представляет собой синтетический, биоразлагаемый полиэфир-эфир алифатического ряда (рис. 9) [35].

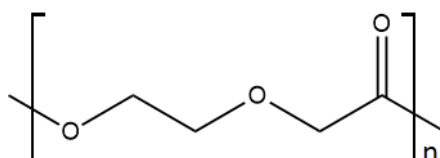


Рисунок 9. Структурная формула повторяющегося звена ПДО [35].

Это частично кристаллический полимер со степенью кристалличности 50-55%. Температура плавления полимера составляет 110 °С. Наличие простой эфирной связи и дополнительных метиленовых групп в химической структуре повторяющегося звена придает полимеру более высокую гибкость (температура стеклования составляет -8 °С) по сравнению с ПГЛ и ПЛ (табл. 2) [35, 57].

Высокомолекулярный ПДО не растворяется в воде и этаноле при комнатной температуре, но обладает хорошей растворимостью в хлороформе, гексафторизопропанол, тетрагидрофуране и др. органических растворителях [35].

ПДО получил одобрение от FDA для использования в биомедицинских целях и впервые был представлен компанией Ethicon в 1981 году в виде рассасывающейся хирургической мононити [58].

Изделия на основе этого полимера обладают высокой прочностью (табл. 2), гибкостью, памятью формы, что позволяет использовать его для создания шовных нитей, СДЛС, устройств для фиксации костей или тканей, крепежных элементов и т.д. ПДО не проявляет цитотоксических эффектов, обладает превосходной биосовместимостью, а также демонстрирует хороший уровень адгезии и пролиферации клеточных элементов на поверхности тканеинженерных конструкций [35, 58, 59].

В качестве исходного мономера для синтеза ПДО выступает *n*-диоксанон (*n*-ДО) [35]. Наиболее распространенный способ получения высокомолекулярного ПДО состоит в проведении полимеризации *n*-ДО с раскрытием цикла по координационному механизму в присутствии октаноата олова (II) (схема 3) [35, 57].

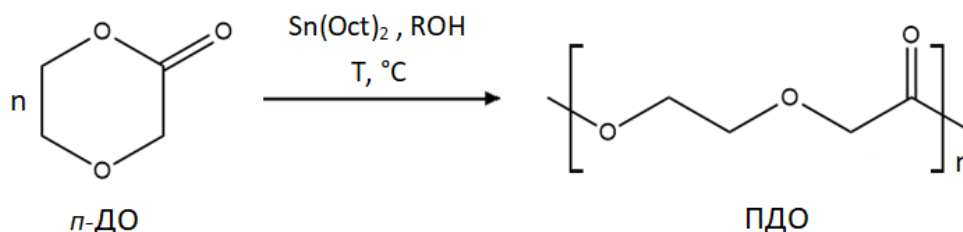


Схема 3. Полимеризация *n*-ДО с раскрытием цикла [57].

Особенностью синтеза ПДО является высокая чувствительность реакции к примесям, особенно гидроксильного характера, которые ведут к реакциям переэтерификации и олигомеризации мономера. Для получения полимера с высокой ММ используют мономер с чистотой не менее 99.99%, что делает процесс синтеза достаточно дорогостоящим [35, 60].

Использование липазы *Candida Antarctica* позволяет получать ПДО с ММ до 58 кДа [35].

ПДО имеет более низкий модуль упругости (~1.5 ГПа) по сравнению с ПЛ, но превосходит по этому показателю ПКЛ. Прочность на разрыв составляет около 48 МПа, а удлинение при разрыве – 500-600% (табл. 2) [34, 61].

Полимер может разлагаться в организме в течение 6-12 месяцев, при этом в тканях, окружающих имплантат, не наблюдается значительной воспалительной реакции на инородное тело. Продуктами разложения являются этиловый спирт и глиоксилат. Последний выводится с мочевой кислотой или ферментируется до глицина, катаболизируемого в воду и углекислый газ. Скорость разложения ПДО зависит от ММ, степени кристалличности, надмолекулярной структуры, рН среды и др. параметров [35, 62].

В работах [63, 64] образцы ПДО нитей выдерживали в среде PBS с рН 7.4 при температуре 37 °С в течение 150 дней (более 20 недель) и 70 дней (10 недель), фиксируя при этом изменения потерь массы, рН среды и

средневязкостной ММ после каждой недели. Величина потери массы составила всего лишь 3% спустя 10 недель и 60% – спустя 20 недель. Высокую устойчивость ПДО к гидролизу в сравнении с такими полимерами, как ПГЛ и ПЛ, которые при тех же условиях демонстрируют гораздо более высокие значения потерь массы, связывают с особенностями его химической структуры. В структуре повторяющегося звена ПДО имеется простая эфирная связь, отличающаяся повышенной устойчивостью к гидролизу.

В процессе деструкции происходило линейное снижение ММ (183 кДа – начальное значение; 9 кДа – спустя 10 недель), что, вероятно, указывает на случайный характер разрыва связей основной цепи. Кроме этого, наблюдали некоторое увеличение степени кристалличности с 58 до 66%.

Обнаружено, что рН постепенно снижается во времени и достигает величины 5.6 спустя 10 недель гидролиза (рис. 10). Это указывает на то, что продуктами разложения являются кислоты с низким молекулярным весом. Подобные изменения рН и ММ свидетельствуют о том, что более короткие и растворимые цепи (олигомеры) образуются только спустя 7 недель гидролиза.

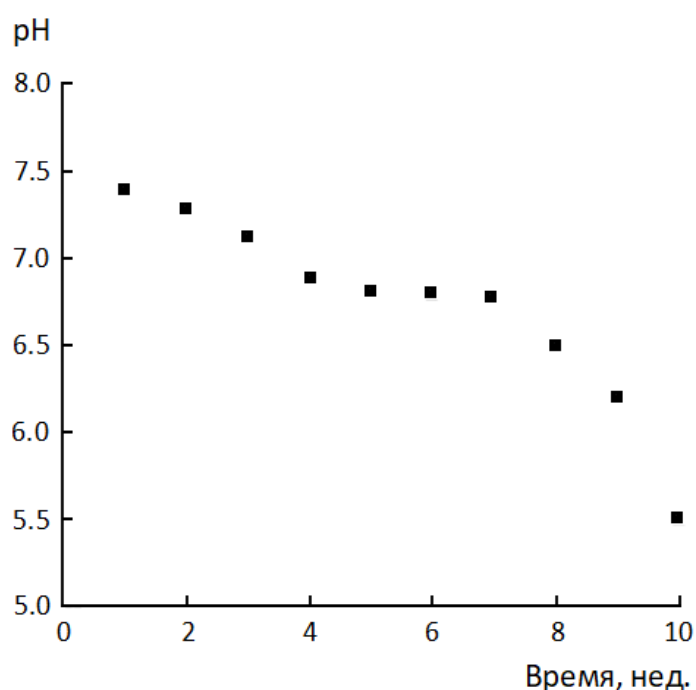


Рисунок 10. Изменение pH среды в процессе гидролиза ПДО нитей в среде PBS с pH 7.4 при температуре 37 °C в течение 10 недель [63].

На начальной стадии процесса разложения гидролизуются сложноэфирные группы, расположенные в аморфных областях. Случайный разрыв связей приводит к образованию длинных, нерастворимых в окружающей среде цепей. При этом сегменты цепи, которые остаются неразрушенными в аморфной области, приобретают большую подвижность. Эти сегменты могут реорганизоваться, что приведет к появлению новых кристаллов и увеличению степени кристалличности [63–65]. После 7 недели длинные фрагменты распадаются на более короткие цепи, которые диффундируют через аморфные области и растворяются в окружающей среде, что приводит к потере массы и снижению рН [63].

1.3. Медицинские применения биоразлагаемых полиэфиры в виде волокон

Биоразлагаемые сложные полиэфиры находят широкое применение для разработки различных изделий медицинского назначения. В частности, в виде тонких волокон они используются в качестве СДЛС, трехмерных матриц, рассасывающихся хирургических шовных нитей, раневых повязок и др. [66].

Волокна на основе ПЛ или сополимеров лактидов с другими лактонами используются для получения нетканых материалов, больничной одежды, СДЛС, хирургических шовных нитей (преимущественно сополимеры), а также трёхмерных матриц для тканевой инженерии [67]. Однако существует ряд причин, ограничивающих использование ПЛ в виде гомополимера в хирургии для ушивания мягких тканей. В первую очередь следует отметить, что только L-МК способна перерабатываться живыми организмами. Согласно FDA, L-МК официально признана безвредной пищевой добавкой, в то время как D-МК может оказывать вредное воздействие на метаболизм человека и вызывать ацидоз и декальцификацию [20]. С этой точки зрения L-ПЛ считается более подходящим по сравнению с D,L-ПЛ для использования в биомедицинских целях. С другой стороны, кристаллический высокомолекулярный L-ПЛ выступает менее удобным в переработке, а материалы на его основе характеризуются длительными сроками разложения, по сравнению с аморфным D,L-ПЛ (табл. 2). Таким образом, L-ПЛ в настоящее время практически не

используется для изготовления на его основе хирургических шовных нитей. Этот полимер является предпочтительным для разработки ортопедических устройств. Для создания же, например, СДЛС чаще используют именно D,L-ПЛ с небольшим (2-10%) содержанием D-изомерных звеньев [6, 68]. При рассмотрении D,L-ПЛ также обнаруживаются существенные недостатки, а именно, длительный срок разложения и повышенная хрупкость [26, 27].

В настоящее время, используя процесс сополимеризации L-лактида с гликолидом, получают рассасывающиеся шовные нити под торговой маркой Vicryl (Викрил) с коротким периодом рассасывания и хорошими механическими характеристиками (схема 4) [69–72].

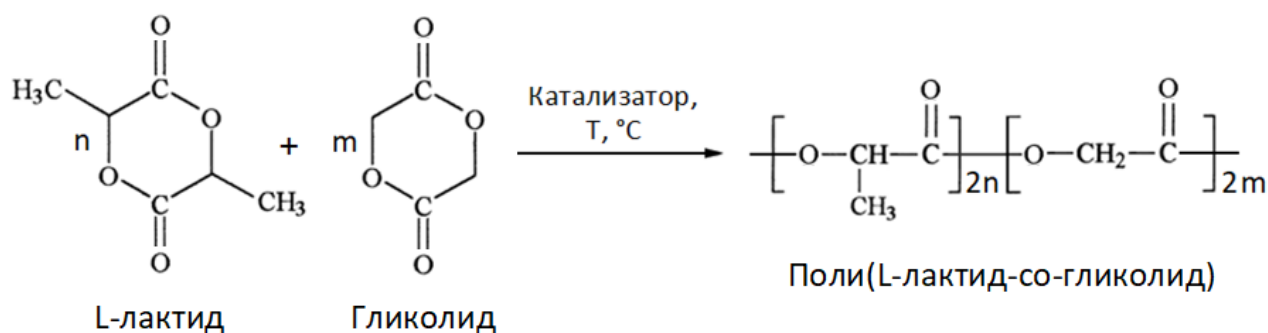


Схема 4. Синтез сополимера L-лактида с гликолидом [73].

Материал предназначен для аппроксимации мягких тканей и наложения лигатур, включая офтальмологические операции [74]. Вызывает минимальную первоначальную воспалительную реакцию в тканях [6]. Благодаря наличию гликолидных звеньев в сополимере срок его разложения значительно сокращается по сравнению с гомополимером L-ПЛ (табл. 2) [32]. Рассасывание происходит в результате гидролиза с образованием гликолевой и молочной кислот [72, 73]. Полное рассасывание обычно наступает через 56-70 дней [74].

Волокна на основе ПКЛ или сополимеров ε-КЛ с другими лактонами используются для разработки СДЛС, хирургических шовных нитей (сополимеры), матриц для тканевой инженерии и др. изделий. В виде гомополимера ПКЛ не используется для изготовления шовных нитей по причине его длительного срока разложения (табл. 2). Для получения нитей с коротким периодом рассасывания ε-КЛ сополимеризуют с другими лактонами, например, с гликолидом (схема 5) [8, 75].

Monocryl (Монокрил) – синтетический рассасывающийся шовный материал на основе сополимера ϵ -КЛ и гликолида [59, 75].

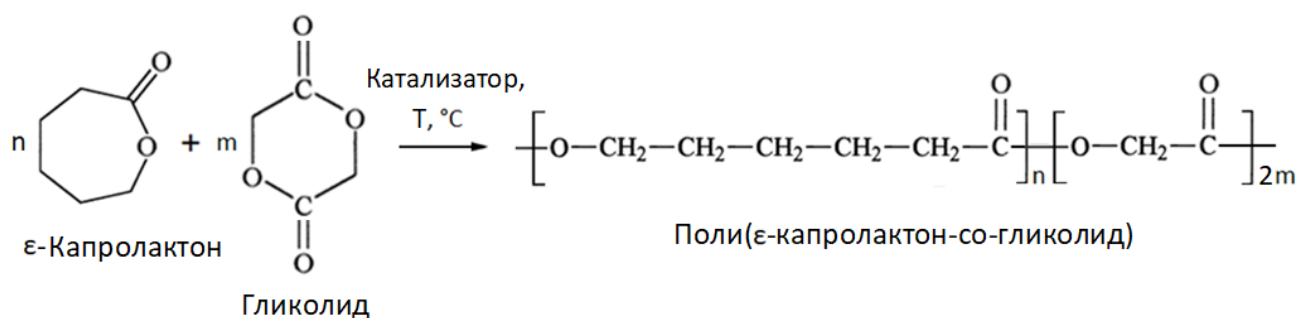


Схема 5. Синтез сополимера ϵ -капролактона с гликолидом [75].

Материал предназначен для использования в хирургии для аппроксимации мягких тканей и наложения лигатур. Преимуществами данного материала являются биологическая инертность с минимальной тканевой реакцией на материал, превосходные манипуляционные свойства, надежность узлов. Окончательное рассасывание шовного материала происходит посредством гидролиза. Продуктом разложения является адипиновая кислота, которая затем ассимилируется в организме. Полное рассасывание происходит в течение 90-120 дней [76].

В виде волокон ПДО используется в медицине преимущественно как долгосрочный шовный материал, оказывающий идеальную поддержку раны для периодов заживления более четырех недель. Материал известен под торговыми марками «PDS II» и «MonoPlus» и предназначен для использования при всех типах аппроксимации мягких тканей, включая сшивание подлежащих дальнейшему росту сердечно-сосудистых тканей у детей. При сравнении некоторых видов шовных материалов, используемых для сшивания кожи (PDS II, ПП, полиамид-6 (ПА-6) и Викрил), именно PDS II характеризовался наименьшими проявлениями раздражающего действия. Продуктами разложения являются этиловый спирт и глиоксилат. Полное рассасывание происходит в течение 180-210 дней [62, 77].

Рассасывающиеся хирургические шовные нити также получают на основе сополимера L-лактида и *n*-ДО (содержание звеньев L-лактида составляет 15%) [68].

1.4. Функциональные волокна. Проблема введения добавок в полимеры

В настоящее время актуальным фундаментальным и прикладным направлением науки о полимерах является разработка новых функциональных волокон с ценными свойствами на основе биоразлагаемых полимеров. Традиционные подходы получения волокнистых материалов с улучшенными характеристиками направлены на разработку методов синтеза новых биоразлагаемых полимеров, а также на модификацию существующих промышленных волокон. Синтез новых полимеров представляет собой сложную задачу, решение которой, как правило, требует привлечения сложного оборудования и значительных экономических затрат. В связи с этим особое внимание привлекает возможность проведения направленной модификации существующих волокон и создания новых типов функциональных материалов.

Для получения композитных волокон на основе биоразлагаемых полимеров с ценными характеристиками и контролируемыми сроками разложения в исходные полимеры вводят функциональные добавки [78, 79]. Однако процессы введения добавок в такие гидрофобные полиэфиры, как ПЛ, ПКЛ и ПДО в значительной степени осложняются проблемами совмещения полимера и добавки (включая добавки биомедицинского назначения, лекарственные препараты, фосфаты кальция, антибактериальные вещества и пр.).

Таким образом, преодоление термодинамической несовместимости является важной проблемой создания композиционных материалов. К настоящему моменту известны различные методы решения данной проблемы [80, 81]. В целом все подходы можно разделить на методы смешения компонентов в растворе или расплаве; методы синтеза одного из компонентов в присутствии другого или совместный синтез (например, золь-гель технология, матричный синтез); а также некоторые специальные подходы (например, ионная имплантация, плазмохимический синтез, биосинтез). Введение термостойких наполнителей, например, фосфатов кальция, алюмосиликатов и др. в расплав осуществляют путем использования специальных веществ для

повышения совместимости компонентов (так называемые компатибилизаторы) и подбором оптимальных режимов смешения [82, 83]. Термически нестойкие вещества (многие лекарственные препараты) обычно вводят путем диффузии при набухании полимерных материалов в нетоксичных средах, например, в сверхкритическом CO_2 [84], либо путем импрегнирования пористых полимерных материалов [85, 86] (мембранных материалов, полученных методами фазовой инверсии, вспениванием и пр.)

Несмотря на большое разнообразие существующих методов получения таких материалов, все они требуют особых путей повышения совместимости и взаимной дисперсности компонентов и часто использования сложного технологического оборудования. Особую актуальность приобретает разработка относительно доступного метода получения композиционных материалов на основе биоразлагаемых полимеров, который позволит в широких пределах варьировать химическую природу и содержание функциональной добавки при сохранении ценных свойств.

1.5. Крейзинг как метод введения функциональных добавок в полимерные пленки и волокна

Одним из подходов к решению проблемы совместимости компонентов в композитах выступает использование полимерных матриц с нанопористой структурой. Для получения таких матриц можно использовать фундаментальное свойство твердых стеклообразных и частично кристаллических полимеров самопроизвольно диспергироваться на систему ориентированных фибрилл, разобщенных в пространстве микропустотами (порами), при приложении растягивающего напряжения в присутствии ААС по механизму крейзинга. Средние размеры диаметров пор и фибрилл формирующейся структуры обычно лежат в области 5-25 нм, что открывает широкие возможности для введения в объем пористой полимерной матрицы различных функциональных добавок в наноразмерном состоянии без использования компатибилизаторов [87].

1.5.1. Деформирование полимерных материалов по механизму классического крейзинга

Деформация полимера по механизму классического крейзинга происходит путем зарождения и развития особых зон пластически деформированного полимера – крейзов. Этот вид крейзинга характерен преимущественно для аморфных полимеров в стеклообразном состоянии. Динамометрическая кривая растяжения и общий характер эволюции структуры в зависимости от степени вытяжки стеклообразного полимера в ААС представлены на рис. 11 [88, 89].

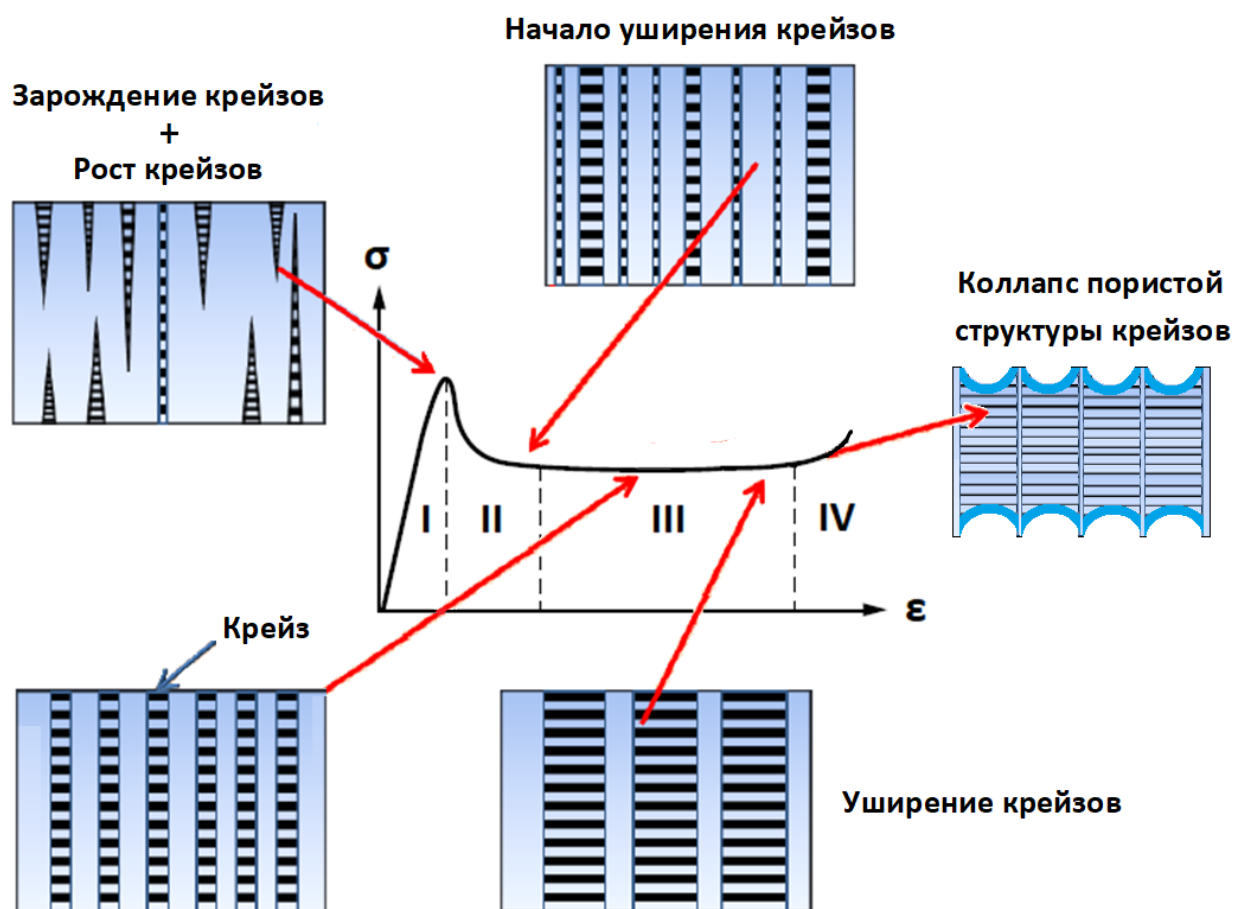


Рисунок 11. Кривая растяжения стеклообразного полимера в ААС и схематическое изображение отдельных стадий крейзинга: I - область зарождения крейзов, II - область роста крейзов, III - область уширения крейзов, IV - область коллапса фибриллярно-пористой структуры крейзов [89].

На первых этапах растяжения полимера (в области предела текучести) (рис. 11, область I на динамометрической кривой) на поверхности деформируемого образца образуется определенное количество крейзов (стадия

зарождения крейзов). Их формирование происходит на концентраторах напряжения (дефектах), присущих поверхности любого реального твердого тела. Чем выше напряжение, тем большее количество поверхностных дефектов инициирует зарождение крейзов.

Образовавшиеся крейзы при дальнейшей деформации растут через все сечение полимерного образца в направлении, нормальном оси растягивающего напряжения, сохраняя постоянную и весьма малую (доли мкм) ширину (стадия роста крейзов). В этом смысле они подобны истинным трещинам разрушения. Процесс продолжается до тех пор, пока растущие крейзы не пересекут поперечное сечение образца. Этому моменту соответствует выход кривой на плато (рис. 11, область II на динамометрической кривой). Однако, когда крейз «перерезает» все поперечное сечение полимера, образец не распадается на отдельные части, а остается единым целым. Это связано с тем, что противоположные стенки такой своеобразной трещины соединены тончайшими нитями (фибриллами) ориентированного полимера (рис. 12а,б) [90].

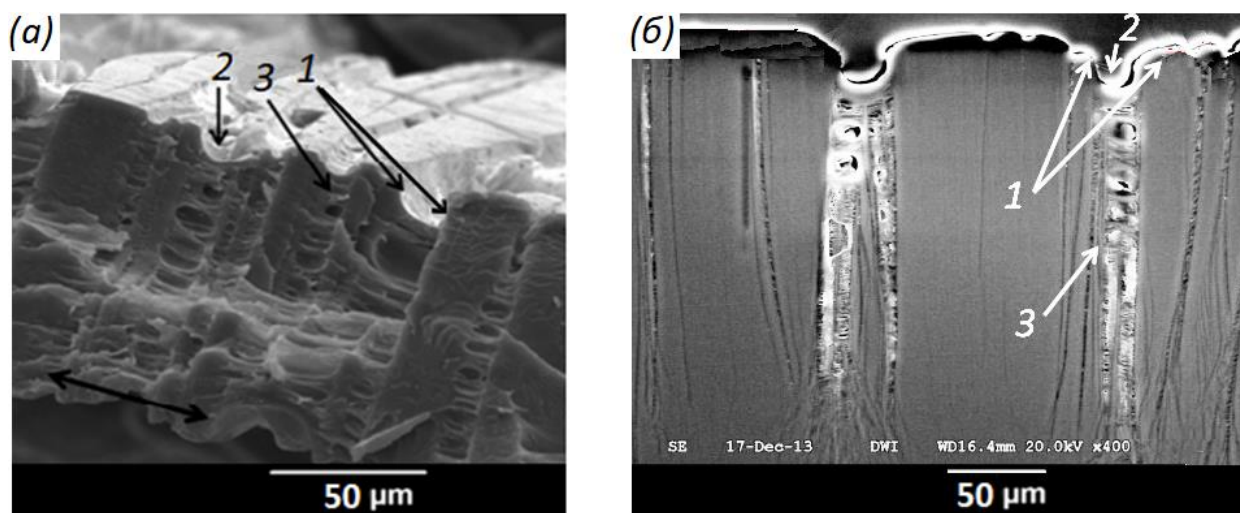


Рисунок 12. СЭМ-микрофотографии сколов образцов пленки (а) и волокна (б) на основе ПЭТФ, деформированных на 100% в изопропанолe: 1 – стенки крейза, 2 – крейз, 3 – фибриллы. Стрелкой показано направление растяжения [89, 91].

В таком образце имеется множество областей пластически деформированного, фибриллизованного материала, содержащего микропустоты [92, 93].

В присутствии поверхностно-активных жидких или газообразных (например, сверхкритических) сред процесс крейзообразования облегчается. Вероятность проникновения активной жидкости в вершину крейза зависит от соотношения скоростей ее поверхностной диффузии и увеличения длины крейза. Скорость диффузии в большей мере определяется вязкостью жидкости. При высокой скорости деформирования образца проникновение ААС в вершину может не «успевать» за ростом крейза. В этом случае процесс крейзинга будет развиваться, как в отсутствие жидкости. Отсюда следует, что критическими параметрами развития крейзов и реализации пористой структуры в деформированном полимере являются скорость вытяжки, масштабный фактор образцов (особенно их толщина) и вязкость среды, в которой осуществляется вытяжка [94].

Затем начинается следующая стадия крейзинга – уширение, когда проросшие через все сечение образца крейзы увеличивают свои размеры в направлении оси растяжения (рис. 11, *область III на динамометрической кривой*). На этой стадии происходит переход основного количества блочного полимера в ориентированное (фибриллизованное) нанопористое состояние. При этом скорость уширения, также, как и скорость роста, зависит от уровня внешней нагрузки и природы жидкой среды.

Таким образом, при невысоких степенях растяжения в полимере возникают крейзы, края которых соединены тонкими фибриллами. Эти фибриллы разобщены в пространстве, вследствие чего система запасает избыток межфазных поверхностей раздела. Такая система термодинамически неустойчива, но ее можно стабилизировать ААС, понижающей поверхностную энергию полимера. С увеличением длины фибрилл и при их сближении под действием механического напряжения в результате тепловых соударений происходит нарушение адсорбционного слоя на поверхности отдельных фибрилл. Такие участки фибрилл получают возможность сближаться на расстояние действия межмолекулярных сил и вследствие этого слипаться (коагулировать) друг с другом (стадия коллапса фибриллярно-пористой

структуры крейзов). Указанный процесс ведет к уменьшению площади межфазной поверхности, является термодинамически выгодным и поэтому происходит самопроизвольно (рис. 11, область IV на динамометрической кривой). Для этой стадии характерно заметное уменьшение поперечного сечения деформируемого образца, сопровождающееся снижением его пористости, среднего размера пор и удельной поверхности. Другими словами, полимер претерпевает своеобразный структурный переход от рыхлой структуры к более компактной [88, 90].

1.5.2. Деформирование полимерных материалов по механизму делокализованного крейзинга

Делокализованный механизм крейзинга обычно реализуется для частично кристаллических полимеров при их деформировании в ААС в области температур, превышающих температуру стеклования аморфной фазы. Неупругая деформация в этом случае из-за сильных различий в свойствах кристаллической и аморфной фаз осуществляется в первую очередь путем раздвижения кристаллитов вследствие роста микропустот в разрыхленных аморфных областях. Очевидно, что при такой деформации существует только стадия уширения этих областей по всему объему одновременно и отсутствуют стадии зарождения и роста, характерные для классического крейзинга.

При деформировании кристаллических полимеров по механизму делокализованного крейзинга невозможно наблюдать за изменением соотношения между ориентированной и неориентированной частями полимера. Вследствие резкого увеличения числа зон локальной деформации и уменьшения их размеров весь образец оказывается вовлеченным в неупругую деформацию. Поскольку аморфная составляющая кристаллического полимера делокализована по его объему, развитие пористости, зарождающейся в этих областях, тоже будет делокализовано по всему объему. Именно делокализация неупругой деформации по всему объему и дала название этому виду крейзинга. Пористость развивается одновременно по всему объему, что является основным отличием делокализованного крейзинга от классического [95, 96].

В работе [97] с помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) исследовали «нативную» структуру полимера (образовавшуюся сразу после деформации, когда полимер содержит стабилизирующую ААС и в условиях, исключающих усадку деформированного образца).

На АСМ-изображении (рис. 13) представлена структура ПЭВП, деформированного по механизму делокализованного крейзинга: на поверхности четко видны ламели, ориентированные в основном перпендикулярно оси вытяжки [98].

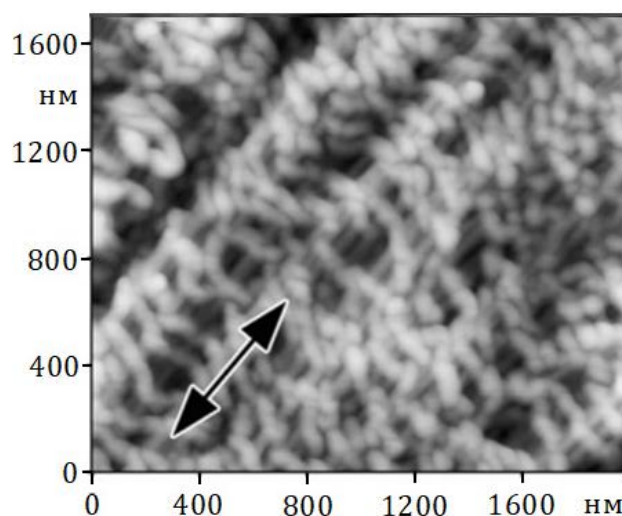


Рисунок 13. АСМ-изображение поверхности пленки ПЭВП, растянутой на 200% в водно-этанольном растворе. Стрелками указано направление растяжения [98].

Толщина ламелей составляет около 50 нм. Между ламелями находятся фибриллы, ориентированные строго вдоль оси вытяжки. Длина фибрилл или расстояние между соседними ламелями вдоль оси вытяжки варьируется в интервале 50-150 нм.

Метод АСМ был использован также в работе [99] для более детального описания структурных изменений, происходящих в процессе деформации пленок ПЭВП в ААС по механизму делокализованного крейзинга на различных степенях удлинения. На основе АСМ-изображений авторами была предложена следующая схема развития деформации (рис. 14).

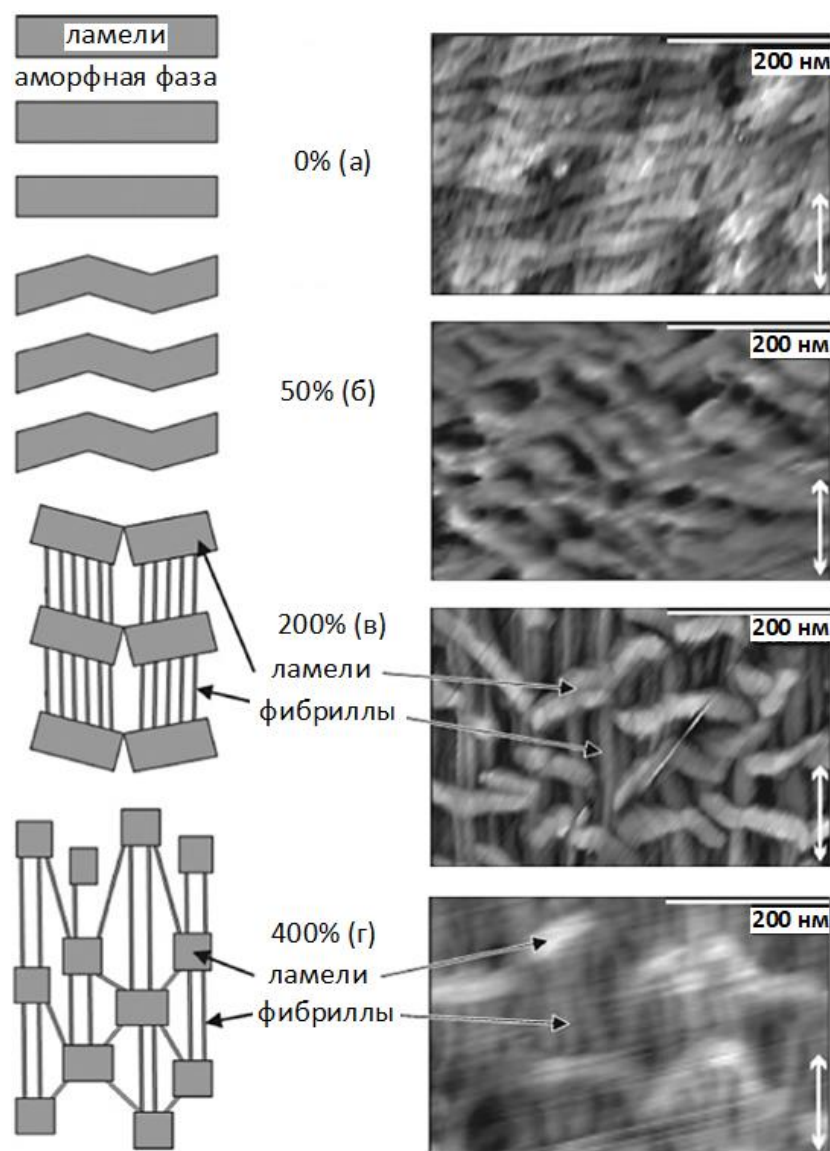


Рисунок 14. АСМ-изображения исходного ПЭВП (а) и растянутого на 50% (б), 200% (в) и 400% (г) в водно-этанольном растворе. Стрелками на изображениях обозначены направления растяжения. Схема, построенная на основе изображений, показана в левой части рисунка [99].

Видно, что в процессе делокализованного крейзинга происходит развитие фибриллярно-пористой структуры в межламеллярном пространстве полимера путем раздвижения ламелей и уширения аморфных областей [100].

Таким образом, крейзинг может быть реализован для широкого круга как аморфных стеклообразных, так и кристаллических полимеров и сопровождается образованием высокодисперсной фибриллярно-пористой структуры [100, 101]. Размеры пор и фибрилл в крейзах можно регулировать, изменяя степень вытяжки полимера, природу ААС, температурно-силовые

режимы вытяжки, степень предварительной ориентации и структуру исходного полимера [102].

1.5.3. Особенности крейзинга полимерных волокон

В работах [92, 103-106] авторы исследовали особенности крейзинга полимерных волокон на основе аморфного ПЭТФ в ААС. Установлено, что процесс деформирования волокон протекает по механизму классического крейзинга с развитием в образце пористости за счет возникновения и роста крейзов с их характерной фибриллярно-пористой структурой (рис. 15) [92, 103].

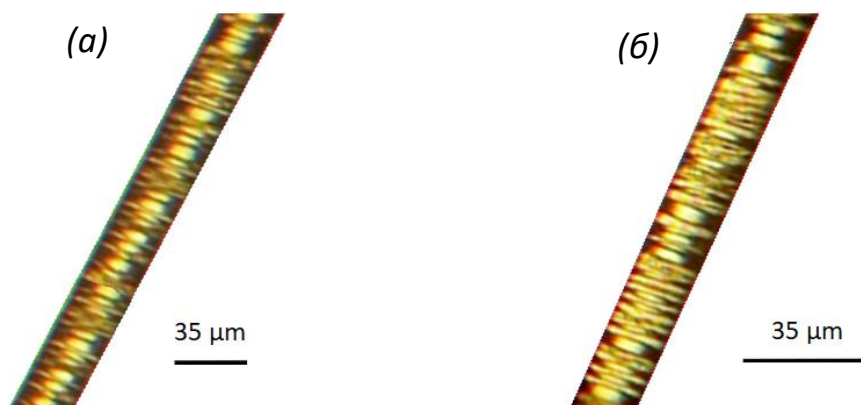


Рисунок 15. Оптические микрофотографии волокна ПЭТФ на различных степенях его удлинения в ААС (*n*-бутанол), полученные в режиме прямого наблюдения: $\varepsilon=10\%$ (а) и $\varepsilon=30\%$ (б) [103].

Основной отличительной особенностью крейзинга волокон является раннее развитие стадии коллапса термодинамически неустойчивой высокодисперсной структуры крейзов (рис. 16) [103].

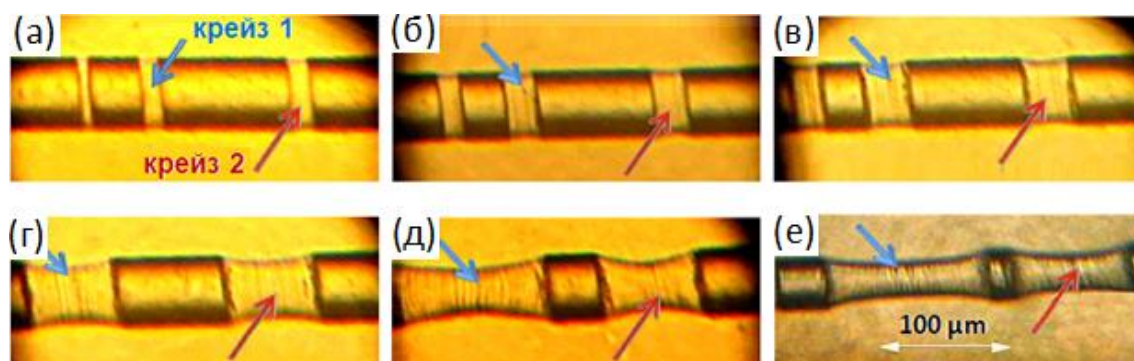


Рисунок 16. Оптические микрофотографии волокна ПЭТФ на различных степенях его удлинения в ААС (*n*-бутанол), полученные в режиме прямого наблюдения: $\varepsilon=50\%$ (а); $\varepsilon=75\%$ (б); $\varepsilon=100\%$ (в); $\varepsilon=150\%$ (г); $\varepsilon=175\%$ (д); $\varepsilon=250\%$ (е) [103].

Коллапс высокодисперсной пористой структуры начинается в процессе растяжения волокна в ААС на стадии уширения крейзов и происходит за счет коагуляции получивших достаточную подвижность при уширении фибрилл. Данный процесс протекает при увеличении степени вытяжки вплоть до полной монолитизации пористой структуры крейзов и формирования монолитных микрошеек (рис. 16, *a-e*).

Исследования показали, что в результате предварительного зарождения крейзов в образцах на воздухе при их дальнейшем деформировании в ААС происходит значительное увеличение плотности крейзов. Растяжение волокон с высокой плотностью крейзов в ААС протекает по механизму крейзинга исключительно за счет формирования в полимере пористости вплоть до высоких степеней вытяжки (до 200%) без наступления стадии коллапса (рис. 17, *a-г*).

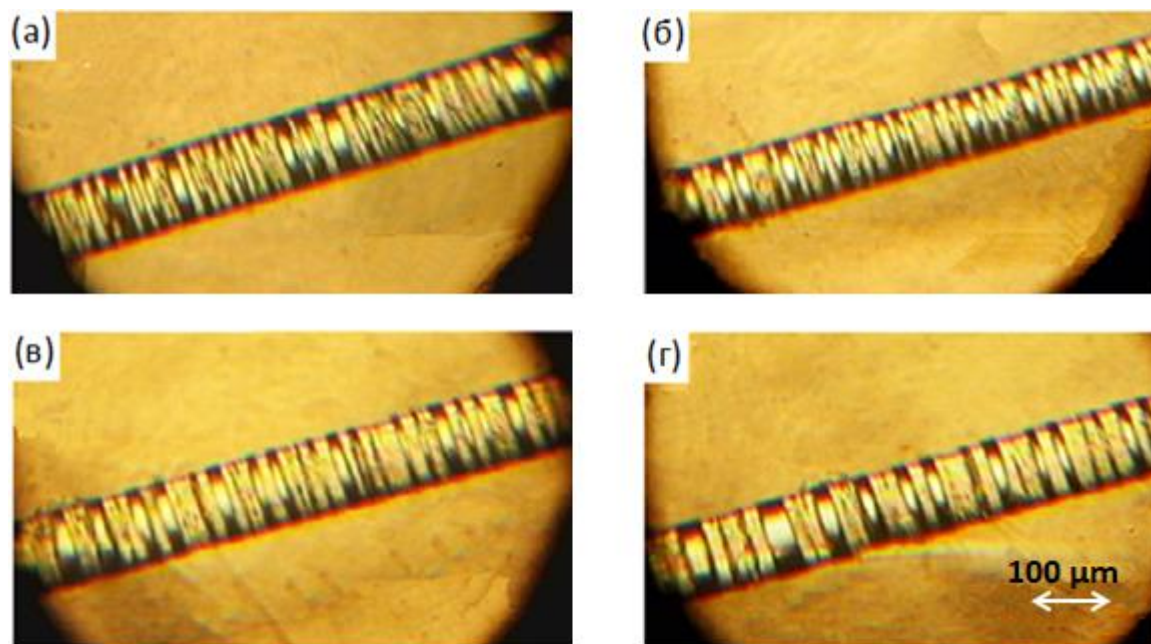


Рисунок 17. Оптические микрофотографии волокна ПЭТФ на различных степенях его удлинения в жидкой ААС (*n*-бутанол) с применением метода предварительного зарождения крейзов на воздухе: $\epsilon=100\%$ (*a*); $\epsilon=130\%$ (*б*); $\epsilon=160\%$ (*в*); $\epsilon=200\%$ (*г*) [103].

В работе [107] волокна на основе частично кристаллических ПП и ПЭВП деформировали при комнатной температуре в ААС (в *n*-гептане) по механизму делокализованного крейзинга. Растянутые волокна не содержали видимых

трещин, как это характерно для классического крейзинга. Установлено, что пористость волокон увеличивается с ростом степени деформации и достигает максимальной величины (40%) при степени деформации 100% для волокон ПЭВП и 150% для волокон ПП. Размеры пор для полученных пористых волокон лежат в диапазоне 5-8 нм.

1.5.4. Прикладные аспекты крейзинга

Крейзинг является методом получения пористых полимерных материалов. Важно отметить, что путем крейзинга очень легко регулировать такие важные параметры получаемых пористых адсорбентов и мембран, как пористость, удельную поверхность, эффективный диаметр пор [108]. В исследовании [109] стабильные мезопористые материалы были получены путем растяжения пленок ПЭВП в ААС (*n*-гептан) по механизму делокализованного (межкристаллитного) крейзинга. Такие материалы характеризуются хорошими механическими и изоляционными свойствами и могут использоваться в качестве водонепроницаемых, защитных и упаковочных материалов.

Другая область использования крейзинга связана с получением наполненных материалов. Действительно, крейзинг рассматривают в качестве относительно простого метода введения в структуру полимерных материалов веществ любой природы, даже термодинамически несовместимых с полимером (антипирены, бактерицидные вещества, красители и др.) [110].

Основные преимущества крейзинга по сравнению с традиционными методами введения функциональных добавок в пленки и волокна заключаются в следующем [110]:

1. Возможность использования в качестве исходного материала для изготовления композитов широкого круга полимеров, выпускаемых в промышленных масштабах.

2. Для фиксации добавки в структуре полимерного материала какое-либо сильное межмолекулярное взаимодействие между полимером и функциональной добавкой не является необходимым, поэтому ассортимент вводимых добавок расширяется практически неограниченно. В частности, так

как процесс осуществляется при низких (комнатных) температурах, нет ограничений при введении термолабильных добавок.

3. Возможно введение в полимерные волокна любой комбинации модифицирующих добавок (например, антипирена и красителя и т.д.) за одну технологическую операцию [110].

Таким образом, использование крейзинга открывает принципиальную возможность получения нанокомпозитов в виде полимерных пленок и волокон, имеющих высокие механические показатели с одной стороны и разнообразные ценные свойства (электропроводность, негорючесть, электростатические характеристики и т.д.), придаваемые целевыми добавками, - с другой.

В волокна на основе ПЭТФ по механизму классического крейзинга вводили бактерицидные вещества катомин и алтозан [110], а также хлорид цинка $ZnCl_2$ [92] (антибактериальные эффекты обусловлены ионами Zn^{2+}). Полученные результаты (рис. 18) свидетельствуют о высокой бактерицидной активности полученных материалов.

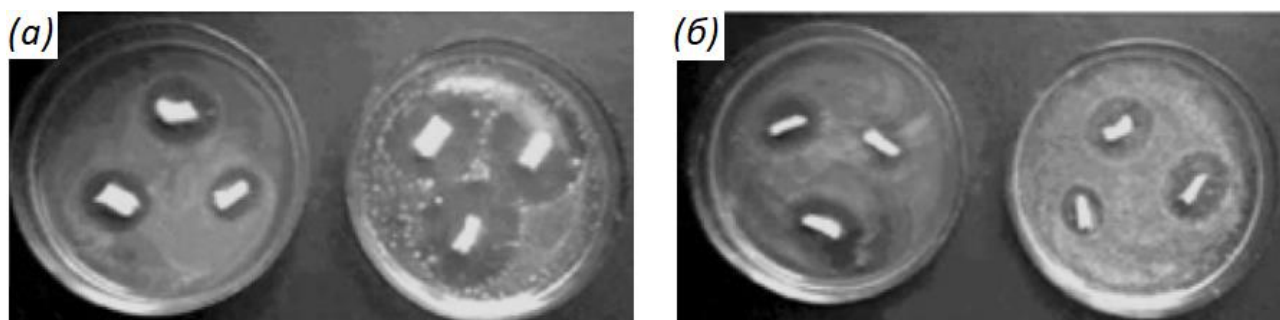


Рисунок 18. Чашки Петри с культурами *Staphylococcus aureus* (а) и *Pseudomonas aeruginosa* (б) в присутствии модифицированных путем крейзинга волокон ПЭТФ, содержащих алтозан (слева) и катомин (справа) [110].

В исследовании [111] авторами предложена технология для производства модифицированного ПЭТФ-волокна по механизму крейзинга. В качестве модификатора применялись антипирены.

Также были проведены исследования по разработке подходов к получению нанокомпозитов, в которых вводимый в крейзованную полимерную матрицу второй полимер обладает высокой электропроводностью. Полимерные пленки (ПЭВП и ПЭТФ) деформировали по механизму крейзинга, в процессе которого

в развивающуюся нанопористую структуру вводили соответствующие мономеры (ацетилен и анилин). Последующая полимеризация введенных мономеров *in situ* и допирование полученных продуктов позволили получить ряд нанокомпозитов, которые успешно сочетают в себе прекрасную электропроводность, свойственную полиацетилену и полианилину, с высокими механическими показателями, характерными для ПЭВП и ПЭТФ [110].

Следует отметить еще одну потенциальную область использования крейзинга полимеров. С его помощью можно придавать полимерным пленкам и волокнам поперечный микрорельеф [112]. Возможность создания регулярного микрорельефа крейзов на полимерных пленочных подложках используют для изменения контактного угла смачивания их поверхностей [113], а также в технологии получения жидкокристаллических дисплеев [88].

1.6. Постановка задачи исследования

Из проведенного анализа можно сделать вывод, что особенности процесса крейзинга достаточно подробно изучены и описаны в литературе преимущественно для пленочных материалов на основе крупнотоннажных промышленных полимеров (ПЭТФ, ПП, ПЭВП, полиамиды и др.). Протекание крейзинга в полимерных волокнах остается слабо изученным и, по сути, систематические исследования проведены только для волокон ПЭТФ.

В связи с этим, в данной работе, хорошо развитую методологию крейзинга впервые предлагается использовать для проведения структурно-механической модификации аморфных и частично кристаллических волокон из различных биоразлагаемых полиэфиров (ПЛ, ПКЛ, ПДО) для создания в них пористой структуры и введения функциональных добавок, обладающих биоактивными свойствами. Другой важный вопрос, требующий систематического изучения, связан с установлением влияния структурно-механической модификации по механизму крейзинга и вводимой добавки на особенности протекания гидролитической деструкции полимера.

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1. Характеристики исходных веществ

Объектами исследования в данной работе выступали изотропные ненаполненные, а также ориентированные и наполненные биоактивными добавками (БЗ, йод, фуксин) волокна на основе аморфного ПЛ и частично кристаллических ПКЛ и ПДО.

Исходные образцы были получены из гранул ПЛ марки 4032D (“Nature Works”, США), ПКЛ (“Sigma-Aldrich”, США) и ПДО (“Медин-Н”, Россия). Молекулярно-массовые и физические характеристики исходных гранул полимеров, из которых были изготовлены волокна, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Характеристики исходных гранул полимеров.

Полимер	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n	Плотность, г/см ³	$T_{ст}, ^\circ C$	$T_{пл}, ^\circ C$	$\chi, \%$
ПЛ (2% D изомера)	89	160	1.80	1.24	60	167	1.3
ПКЛ	112	169	1.51	1.145	-60	60	55
ПДО	$M_v = 350-450 \times 10^{-3}$			1.25	-7	108	50

χ – степень кристалличности (по данным ДСК)

В качестве биоактивных добавок выбраны эффективные, легкодоступные, достаточно дешевые и традиционно применяемые в российской медицине антисептические препараты, имеющие яркую окраску: красители анилинового ряда – БЗ и фуксин, молекулярный йод. Также полимерные волокна наполняли нитратом серебра $AgNO_3$, из которого путем облучения ультрафиолетовым (УФ) излучением получали наночастицы серебра, обладающие антибактериальными свойствами [114].

Бриллиантовый зелёный (БЗ), (ч.д.а., “Русхим”), $C_{29}H_{34}N_2O_4$ – синтетический анилиновый краситель трифенилметанового ряда (рис. 19).

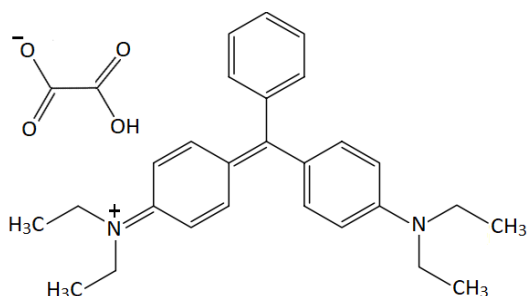


Рисунок 19. Структурная формула БЗ [115].

Бриллиантовый зелёный представляет собой золотисто-зеленый порошок. Плотность при 20 °С: 0.82 г/см³. Температура плавления (разложения): 210 °С. Растворимость БЗ в воде при 25 °С составляет 10 г/100 г, а в этаноле – 5 г/100 г. Хорошо растворяется в хлороформе. Растворы БЗ в этих растворителях имеют интенсивный зелёный цвет. Является высокоактивным и быстродействующим антисептиком в отношении грамположительных бактерий [115–117].

Фуксин (солянокислый розанилин), (ч.д.а., “Химмед”), C₂₀H₂₀ClN₃ – синтетический анилиновый краситель трифенилметанового ряда (рис. 20).

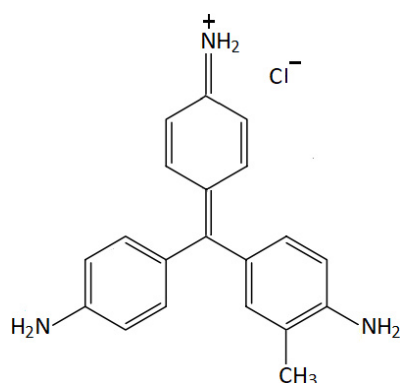


Рисунок 20. Структурная формула фуксина [115].

Представляет собой кристаллический порошок с металлическим блеском. Плотность при 20 °С: 0.78 г/см³. Температура плавления (разложения): 200 °С. Растворимость фуксина в воде при 25 °С составляет 0.4 г/100 г, а в этаноле – 3 г/100. Растворы фуксина имеют темно-красный цвет. Фуксин активен против грамположительных бактерий [115, 118, 119].

Йод (х.ч., “Русхим”), I₂ – тёмно-фиолетовые кристаллы со слабым металлическим блеском. Плотность при 20°С: 4.94 г/см³. Температура плавления: 113.5 °С. Температура кипения: 184.4 °С. Легко возгоняется. Растворимость йода в воде при 25 °С составляет 0.034 г/100 г, а в этаноле – 27.17 г/100 г. Растворы йода в воде и этаноле имеют бурый цвет. Молекулярный йод проявляет антимикробную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [120, 121].

Нитрат серебра (х.ч., “Химмед”), AgNO₃ – бесцветные кристаллы. Плотность при 20 °С: 4.35 г/см³. Температура плавления: 210 °С. Растворимость

в воде при 25 °С составляет 250 г/100 г, а в этаноле 3.1 г/100 г. Наночастицы серебра демонстрируют достаточно выраженную антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий [122].

Этанол 94%-ный (“Химмед”), C_2H_6O . Водно-этанольные растворы с концентрацией этанола менее 94 мас. % готовили путем разбавления концентрированного раствора дистиллированной водой. Использовали как растворитель для приготовления растворов красителей и компонент ААС.

Хлороформ (х.ч., “Химмед”), $CHCl_3$ – бесцветная летучая жидкость с характерным эфирным запахом. Плотность при 20 °С: 1.483 г/см³. Температура плавления: – 63.5 °С. Температура кипения: 61.2 °С. Использовали в качестве растворителя для количественного анализа (спектрофотометрия).

Тетрагидрофуран (ТГФ) (х.ч., “Химмед”) C_4H_8O – бесцветная летучая жидкость с характерным эфирным запахом. Плотность при 20 °С: 0.89 г/см³. Температура плавления: –108.4 °С. Температура кипения: 66 °С. Использовали в качестве растворителя для ГПХ-исследования.

Натрий-фосфатный буфер (PBS) марки Am-E404-100 (Biotechnology Grade, Helicon) состава 10 мМ Na_2HPO_4 , 0.15 М $NaCl$; рН 7.4±0.1. Использовали в качестве гидролитически активной среды в экспериментах по исследованию деструкции полиэфирных волокон.

2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО) (х.ч. “Sigma-Aldrich Russia LLC”), $C_9H_{18}NO$ – кристаллический порошок красного цвета. Растворяется практически во всех органических растворителях. Растворимость в воде при 20 °С составляет 1.16 г/100 г. Плотность при 40 °С: 0.912 г/см³. Температура плавления: 40 °С. Использовали в качестве ингибитора.

2.2. Получение полимерных волокон¹

Изотропные волокна ПЛ, ПКЛ и ПДО диаметром 750-780 мкм были изготовлены из гранул полимеров по расплавной технологии в двухшнековом микрокомпаундере DSM Xplore 5 ml Microcompounder (Нидерланды) путем продавливания расплава полимера через круглую фильеру диаметром 1 мм. На

¹ Автор выражает благодарность к.х.н. Деминой В.А. за помощь в получении полиэфирных волокон

выходе из экструдера волокна охлаждались струей воздуха и наматывались с постоянной скоростью на катушку приемного устройства.

Условия, при которых проводили формование волокон, приведены в табл. 4.

Таблица 4. Технологические параметры формования полимерных волокон.

Полимер	Температура переработки, °С	Скорость вращения шнеков экструдера, мин ⁻¹	Диаметр фильеры, мм
ПЛ	190	30	1
ПКЛ	100	26	
ПДО	125	31	

Молекулярно-массовые и физические характеристики полученных волокон практически не отличались от характеристик исходных гранул полимеров.

2.3. Введение биоактивных добавок в волокна

Процедуру введения добавок в волокна осуществляли как непосредственно в процессе создания пористой структуры по механизму крейзинга (ПЛ), так и путем импрегнации в предварительно сформированную и стабилизированную пористую структуру (ПКЛ и ПДО).

Наполненные ПЛ волокна получали путем прямого ориентационного растяжения изотропно-аморфных волокон в водно-этанольных растворах различных антибактериальных препаратов (табл. 5) до высоких степеней деформации 600-700% со скоростью растяжения 25%/мин. Процесс деформации осуществляли как в ручном устройстве (рис. 2.3), так и с помощью универсальной разрывной машины Thümler (Германия).

Таблица 5. Составы растворов, использованных для модификации волокон.

Биоактивная добавка	Массовая доля этанола в водно-этанольном растворе, %	Процентная концентрация добавки в водно-этанольном растворе
БЗ	50	0.5
		5
Фуксин	50	0.5
Йод	94	3
		10
Нитрат серебра*	94	4

*Нитрат серебра – прекурсор, использованный для синтеза металлического серебра.

Этот же процесс использовали для получения мультиокрашенных (т.е. содержащих два несмешивающихся и разделенных красителя) ПЛ волокон. Для

этой цели, на начальном этапе изотропное волокно деформировали в спиртовом растворе фуксина до степени деформации 100%. Затем, высушенное и, заполненное первым компонентом волокно, переносили в спиртовой раствор второго компонента – БЗ и снова деформировали на 100%.

Биоактивные волокна на основе ПКЛ и ПДО получали путем импрегнации (пропитка) пористых матриц, сформированных в процессе одноосной деформации исходных волокон в водно-этанольном растворе (ПКЛ) и на воздухе (ПДО), спиртовыми растворами наполнителей.

Изотропное ПКЛ волокно предварительно выдерживали в водно-этанольном растворе с содержанием этанола 94 мас.% (далее – «этанол») в течение 4 ч до достижения равновесной степени набухания (4 мас.%). Набухший образец, на следующей стадии, растягивали в этаноле до степени деформации 80-100% (до формирования шейки) со скоростью растяжения 25%/мин. Для изготовления композитов со стабильной пористой матрицей деформированные волоконные образцы перед введением добавок предварительно отжигали в изометрических условиях при 30 °С в течение 30 мин. Отжиг (термофиксация) предотвращает усадку и приводит к стабилизации пористой структуры, которая может быть заполнена функциональной добавкой.

В качестве пористых ПДО матриц для пропитки использовали волокна, деформированные на воздухе до степени деформации 250% в режиме автоколебаний со скоростью растяжения 25%/мин.

На заключительной стадии пористые волокна ПКЛ и ПДО выдерживали в спиртовых растворах с биоактивными добавками при комнатной температуре в течение 1 ÷ 24 ч.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Динамометрия

Исследование механических свойств волокон, а также подбор оптимальных условий (скорость растяжения и состав водно-этанольной смеси) для создания в них пористой структуры проводили методом динамометрии с помощью универсальной разрывной машины Thümler (Германия).

Полиэфирные волокна диаметром 750-780 мкм и с длиной рабочей части 20 мм были одноосно деформированы при комнатной температуре (22-24 °С, относительная влажность около 50%) на воздухе и в водно-этанольных растворах различного состава (содержание этанола варьировали от 0 до 95 мас.%). Механическое поведение волокон оценивали в диапазоне скоростей от 1 до 100%/мин. Были построены зависимости напряжения (σ , МПа) от степени деформации (ϵ , %), из которых определяли основные механические характеристики: предел вынужденной эластичности (предел текучести) ($\sigma_{в.э}$, МПа), напряжение развития деформации на плато ($\sigma_{ст}$, МПа), модуль упругости (E , ГПа) и разрывные характеристики – напряжение (σ_r , МПа) и удлинение (ϵ_r , %). Для каждой величины было определено среднее значение. В каждой ААС исследовали серию из трех-пяти полимерных образцов. Полученные значения механических параметров усредняли, относительная погрешность их величин не превышала 10-15%.

Для волокон ПЛ после деформации в ААС и высушивания определяли разрывную нагрузку в простом узле в соответствии с методикой, описанной в ГОСТ 31620-2012.

Обратимость деформации ПКЛ волокон исследовали в режиме «растяжение-усадка». Для этой цели набухшее в этаноле изотропное волокно растягивали в той же среде со скоростью растяжения 5 %/мин до определенной степени деформации (50 и 100%), а затем проводили разгрузку. После каждого цикла образец выдерживали в свободных условиях в течение 30 мин.

Величину относительной усадки в продольном направлении λ определяли как отношение обратимой деформации, отнесенное к значению предварительной деформации образца, по формуле:

$$\lambda = \frac{l - l_{\text{усад.}}}{l - l_0} \times 100\% \quad (1)$$

где l_0 – начальная длина образца, l – длина деформированного образца; $l_{\text{усад}}$ – длина образца после усадки [123].

2.4.2. Определение степени набухания полиэфирных волокон в адсорбционно-активных средах

Способность полиэфирных волокон к набуханию исследовали, выдерживая образцы в водно-этанольных средах различного состава при комнатной температуре. Через определенные промежутки времени определяли приращение массы и степени набухания. Взвешивание исходных и набухших образцов осуществляли на электронных весах AND ER182A (точность ± 0.0001 г). Равновесную степень набухания определяли как:

$$w = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100\% \quad (2)$$

где m и m_0 – масса набухшего и исходного образцов соответственно [106].

2.4.3. Определение объемной пористости волокон

Величину эффективной объемной пористости оценивали по изменению геометрических размеров образцов после деформации в водно-этанольных средах, т.е. как отношение приращения объема образца в процессе деформации к исходному объему:

$$\frac{\Delta V}{V_0} = \frac{V - V_0}{V_0} \times 100\% \quad (3)$$

где V и V_0 – конечный и начальный объем полимерного образца соответственно. Объем определяли из геометрических размеров. Толщину (диаметр) образцов измеряли на цифровом микрометре (Syntek, China). Ошибка измерения не превышала 3% [123].

2.4.4 Дифференциальная сканирующая калориметрия²

Теплофизические свойства образцов (температуру плавления, теплоту плавления, степень кристалличности) определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на приборе Metler – TA4000 (ячейка DSC–30) в температурном интервале (-70) – (+200) °С со скоростью нагрева 10 °С/мин. Полученные термограммы обрабатывали с помощью программного

² Автор выражает благодарность к.х.н. Гроховской Т.Е. за помощь в проведении эксперимента.

обеспечения приборов «Metler-TC11». Степень кристалличности (α) полимерных образцов рассчитывали по формуле:

$$\alpha = \frac{\Delta H_{\text{пл}} - \Delta H_{\text{крист}}}{\Delta H_{\text{пл}}^*} \times 100\% \quad (4)$$

где: $\Delta H_{\text{пл}}$ - энтальпия плавления исследуемого образца;

$\Delta H_{\text{крист}}$ – энтальпия кристаллизации исследуемого образца;

$\Delta H_{\text{пл}}^*$ – энтальпия плавления образца со степенью кристалличности 100% (93.0 Дж/г для ПЛ [124], 139.5 Дж/г для ПКЛ [125] и 141.2 Дж/г для ПДО [126]).

2.4.5. Рентгеноструктурный анализ

2.4.5.1. Малоугловое рентгеновское рассеяние³

Эволюцию структуры волокон в процессе растяжения на воздухе и в ААС исследовали методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) в режиме «*in situ*» на установке ДИКСИ в Курчатовском комплексе синхротронно-нейтронных исследований. Длина волны излучения составляла 0.16 нм, расстояние до детектора Dectris Pilatus3R 1M – 2.4 м. Времена экспозиций для образцов составили 180 (для ПЛ и ПКЛ) и 300 с (для ПДО). В качестве эталонного образца использовали бегенат серебра. Размер пикселя на картине рассеяния - 172 мкм.

Исходные изотропные волокна деформировали в устройстве для ручного растяжения образцов на воздухе или в водно-этанольном растворе до различных степеней деформации. При достижении каждого реперного значения сразу же проводили рентгеновскую съемку.

Кривые распределения интенсивности МУРР в меридиональном и экваториальном направлениях (I, отн. ед.) в зависимости от величины вектора рассеяния (q , нм^{-1}) строили путем фотометрирования рентгенограмм, полученных на камере с точечной коллимацией пучка. Для этой цели применяли программу «Image». Подобранные интервалы интегрирования (высота и длина) в программе Image для всех полимеров составили $\pm 0.125 \text{ нм}^{-1}$ и $0.038\text{-}1.2 \text{ нм}^{-1}$.

³ Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Бакирову А.В. за помощь в проведении эксперимента.

Вектор рассеяния q рассчитывали по формуле [106]:

$$q = \frac{4\pi \sin(\phi)}{\lambda} \quad (5)$$

где ϕ – угол рассеяния; λ – длина волны рентгеновского излучения.

Полученные кривые распределения нормировали на интенсивность первичного пучка, поглощение и экспозицию, толщину образца.

Величину большого периода L рассчитывали из экваториальных кривых распределения по формуле Вульфа–Брэгга [106]:

$$L = \frac{\lambda}{\phi_{\max}} \quad (6)$$

ϕ_{\max} – угол, соответствующий максимуму на кривой.

Размеры пор и фибрилл были рассчитаны методом МУРР, используя подходы Гинье и Порода, как это описано в работе [123].

Для определения размеров пустот в направлении растяжения меридиональные кривые распределения МУРР строили в координатах Гинье (зависимость $\ln I - q^2$). В качестве примера на рис. 21 приведена такая кривая для образца ПКЛ растянутого на 50% в этаноле.

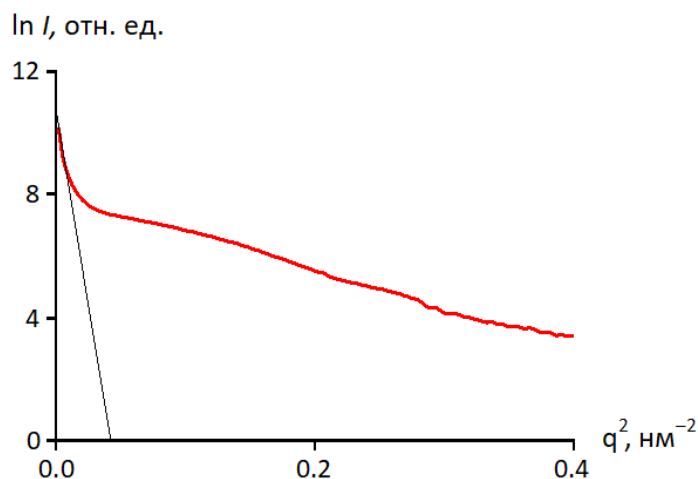


Рисунок 21. Кривая рассеяния рентгеновского излучения в малых углах в меридиональном направлении (в координатах Гинье) для образца ПКЛ растянутого на 50% в этаноле.

Как видно из рис. 21 в области малых углов (q^2 менее 0.2 нм^{-2}) кривая рассеяния в координатах Гинье описывается прямой, наклон которой пропорционален размеру пустот в направлении растяжения.

Размеры пор (H_y) в меридиональном направлении (в направлении растяжения) определяли по формуле:

$$\ln I(q_y) = \ln I_0 - H_y^2 q^2 / 12 \quad (7)$$

где $I(q_y)$ – интенсивность меридионального рассеяния; I_0 – коэффициент, содержащий интенсивность первичного пучка, концентрацию частиц, рассеивающую способность частиц.

Инвариант кривой экваториального рассеяния Q ($Q = \int_{-\infty}^{+\infty} I q dq$) для системы параллельных фибрилл, заполняющих крейзы, можно представить как

$$Q = c(1 - c)V^*(\Delta\eta)^2 \quad (8)$$

Здесь c – объемная концентрация фибриллизованного материала в крейзах, $\Delta\eta$ – разность электронной плотности материала фибрилл и окружающей среды, V^* – объемная доля материала, занятая крейзами. При этом

$$V^* = \frac{\Delta V}{(\Delta V + V_0)(1 - c)} \quad (9)$$

где ΔV – изменение объема крейзованного образца по сравнению с нерастянутым.

Из приведенных соотношений, используя значения инварианта Порода Q , а также объема пустот $\Delta V/V_0$, образовавшихся при растяжении, находили объемную концентрацию фибриллизованного материала в крейзах c . Значение параметра c использовали для расчета объема фибрилл V_Φ , отнесенного к объему недеформированного образца:

$$V_\Phi = c \frac{\Delta V/V_0}{1 - \Delta V/V_0} \quad (10)$$

Площадь поверхности фибрилл S_Φ , соединяющих стенки крейзов, определяли методом Порода (модифицированного для ориентированных систем), анализируя концевую часть кривой экваториального рассеяния.

Кривая рассеяния в координатах Порода $Iq^3 - q^3$ (снятая в экваториальном направлении) для ПЛ волокна, деформированного на 30% в смеси с содержанием этанола 50 мас.%, представлена на рис. 22.

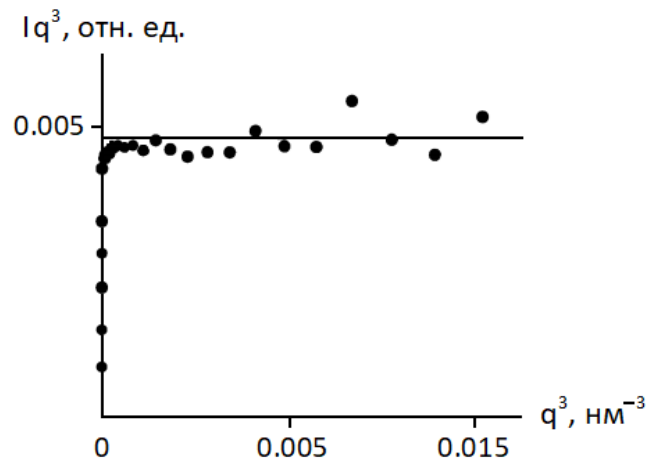


Рисунок 22. Зависимость Порода в координатах $Iq^3 - q^3$ для ПЛ волокна, деформированного на 30% в смеси с содержанием этанола 50 мас.%.

В области достаточно больших углов рассеяния произведение Iq^3 постоянно. Такой ход зависимости согласуется с теоретическими расчетами функции рассеяния системой ориентированных фибрилл $I \sim k/q^3$, где k – величина, пропорциональная площади поверхности фибрилл.

Величину площади поверхности фибрилл, отнесенную к объему исходного образца, рассчитывали по уравнению:

$$S_{\phi} = \frac{2\pi^2 k \lambda^2}{(\Delta\eta)^2} (1 + \Delta V/V_0) \text{ при } k = \lim_{q \rightarrow \infty} Iq^3 \quad (11)$$

Диаметр фибрилл определяли, используя значения удельного объема и удельной поверхности фибрилл:

$$D_{\phi} = 4V_{\phi}/S_{\phi} \quad (12)$$

Расстояние между центрами фибрилл R оценивали в предположении гексагональной упаковки фибрилл в микротрещине из соотношения:

$$R = D_{\phi}/1.21\sqrt{c} \quad (13)$$

2.4.5.2. Рассеяние рентгеновских лучей в больших углах⁴

Кристаллическую структуру волокон изучали методом рассеяния рентгеновского излучения в больших углах. Картины рассеяния получены на установке БИОМУРР: длина волны 0.145 нм, расстояние образец-детектор 153 мм, размер пикселя на картине рассеяния 172 мкм.

⁴ Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Зезину С.Б. за помощь в проведении эксперимента.

Размеры кристаллитов и степень кристалличности образцов определены из дифрактограмм, полученных на приборе DRON3M с монохроматором Si(111), источник рентгеновского излучения $\text{CuK}\alpha$ (Ni-фильтр), длина волны 0.154 нм. Для этого наиболее интенсивный рефлекс дифрактограммы полимера по стандартной методике и с помощью программы OriginPro 8 SR4 был разложен на две кривые Гаусса, одну из которых отнесли к аморфной фазе, а вторую – к кристаллической. Размер кристаллитов определяли по формуле Шеррера:

$$\bar{d}_{\text{крист}} = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (14)$$

где $k = 0.9$ – коэффициент формы частиц;

λ – длина волны рентгеновского излучения;

β – ширина наиболее интенсивного рефлекса на полувысоте;

θ – брэгговский угол отражения в максимуме интенсивности.

Степень кристалличности рассчитывали путем отнесения площади под кривой Гаусса для кристаллической фазы к общей площади пика рефлекса.

2.4.6. Структурно-морфологические исследования⁵

Структурно-морфологические исследования полиэфирных матриц, а также наполненных волокон исследовали методами оптической микроскопии на поляризационном микроскопе “Карл Цейсс Йена” (Германия).

Для исследования методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) образцы готовили по методике хрупкого разрушения в жидком азоте вдоль направления растяжения; хрупкие сколы прикрепляли к поверхности специального микроскопического столика при помощи двустороннего проводящего углеродного скотча и напыляли слоем золота толщиной 50-70 нм на установке “Giko IB-3”. Просмотр образцов осуществляли на микроскопе “EVO 40 XPV” (“Цейсс”, Германия).

Изучение образцов методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и получение картин рассеяния электронов осуществляли на микроскопе

⁵ Автор выражает благодарность к.т.н. Абрамчуку С.С. за помощь в проведении эксперимента.

“LEO 912 AB OMEGA”. Для этого ультратонкие срезы (100 нм) композита, полученные методом ультрамикротомирования алмазным ножом, помещали на медную сеточку, покрытую подложкой из коллодия.

Цифровую обработку микроскопических фотографий, а также определение размеров частиц дисперсной фазы проводили при помощи программы Altami Studio. Определение межплоскостных расстояний из электронограмм проводили по стандартному образцу золота, картину рассеяния электронов для которого получали в тех же условиях, что и для изучаемых образцов, по методике, описанной в работе [127].

2.4.7. Определение содержания наполнителей

Количественное определение содержания введенных в полимерные волокна функциональных компонентов проводили различными методами. Содержание БЗ в ПЛ определяли спектрофотометрическим методом на UV-vis спектрофотометре Cary 1E Varian. Скорость сканирования составляла 100 нм/мин. Для этого навески окрашенных волокон растворяли в хлороформе. Концентрации полученных растворов определяли по закону Бугера-Ламберта-Бера при длине волны 630 нм, используя метод построения градуировочного графика из серии стандартных растворов, как представлено на рис. 23.

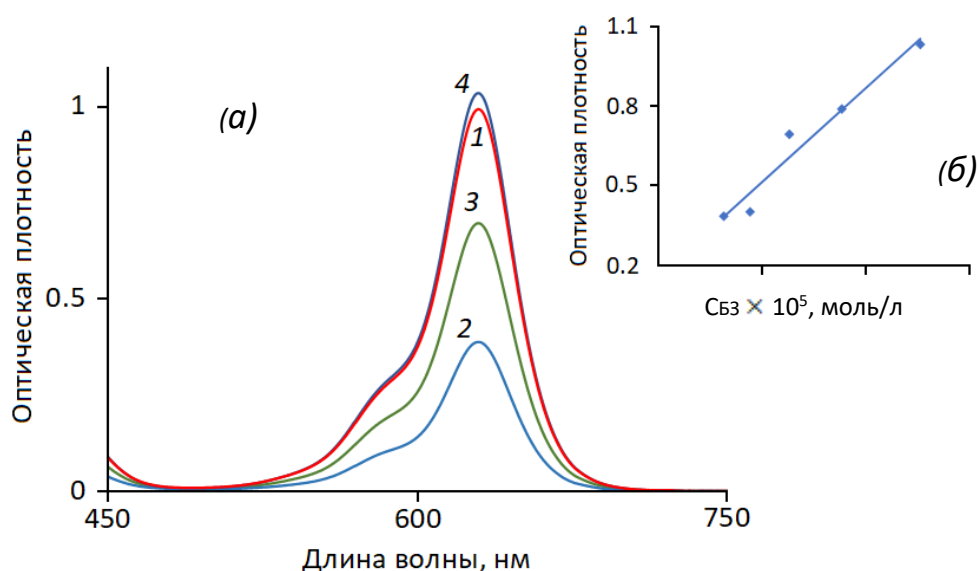


Рисунок 23. Оптические спектры поглощения растворов БЗ в хлороформе (а): 1 – после растворения волокна ПЛ, содержащего БЗ; 2-4 – стандартные растворы БЗ для построения калибровочного графика (б).

Содержание БЗ в волокнах ПКЛ и ПДО, а также йода во всех образцах определяли гравиметрическим методом как приращение массы исходного волокна после введения добавки и высушивания до постоянной массы:

$$q = \frac{m - m_0}{m} \cdot 100\% \quad (15)$$

где m – масса наполненного волокна, m_0 – масса исходного волокна без добавки. Измерения проводили не менее, чем на 3 образцах. Относительная погрешность определения содержания добавки составила 5-10%.

2.4.8. Гидролитическая деструкция полиэфирных волокон в среде фосфатного буфера⁶

Особенности гидролитической деструкции исходных изотропных, а также деформированных по механизму крейзинга в ААС ненаполненных и йодсодержащих волокон на основе ПЛ и ПКЛ изучали в среде PBS (рН 7.4±0.1). Буфер PBS является изотоническим и часто используется в качестве модельной среды для биологических исследований. Гидролиз проводили при температуре, соответствующей температуре тела человека, 37 °С. Раствор PBS еженедельно обновляли. Продолжительность эксперимента составила 8 (ПЛ) и 10 недель (ПКЛ).

Методом ГПХ контролировали изменение молекулярно-массовых характеристик полиэфирных волокон в процессе гидролитической деструкции. Образцы после выдерживания в растворе PBS многократно промывали дистиллированной водой и сушили в вакуумном шкафу (10⁻² мм рт. ст.) при 30 °С. Растворы полимеров в ТГФ (концентрация 2.5 мг/мл) нагревали до 40 °С и отфильтровывали (фильтр 0.5 мкм). Значения средних молекулярных масс и дисперсность (M_n , M_w , D) определяли на аналитическом хроматографе Water 510 с дифференциальным рефрактометром 410 и тремя ультрастирагелевыми колонками (10² нм, 10⁴ нм, линейная). В качестве элюента использовали ТГФ при 35 °С, скорость тока – 1 мл/мин. Хроматограммы рассчитывали по ПС-стандартам с помощью DataModule-730.

⁶ Автор выражает благодарность к.х.н. Гариной Е.С. за помощь в проведении эксперимента.

2.4.8.1 Исследование влияния йода на деструкцию поли(ε-капролактона)

Для определения влияния йода на деструкцию ПКЛ изотропные волокна (толщина 750-780 мкм) выдерживали в 10%-ном растворе йода в этаноле или в парах йода в течение 3÷24 ч. Часть волокон предварительно были выдержаны в 1%-ном этанольном растворе ингибитора цепных реакций, протекающих по свободнорадикальному механизму – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО⁷). Подобная обработка позволила получить образцы, содержащие 0.4 мас. % ТЕМПО. Изменение молекулярно-массовых характеристик образцов ПКЛ определяли методом ГПХ.

Исследование продуктов деструкции ПКЛ волокон под действием йода проводили с помощью метода ядерного магнитного резонанса⁸ (¹H-ЯМР). Спектры записывали на приборе “Bruker–Avance II – 300” с рабочей частотой 300 МГц в растворах CDCl₃ при температуре 30 °С.

2.4.8.2. Изучение кинетики выделения бриллиантового зеленого из полилактидных волокон

Процесс выделения водорастворимого наполнителя БЗ из объема волокон ПЛ в окружающую среду (буфер PBS) изучали при температуре 37 °С. Для проведения эксперимента полимерные образцы, содержащие БЗ, были помещены на дно термостатируемой и защищенной от света кварцевой кюветы с тефлоновой крышкой и сверху залиты известным объемом PBS (3.7 мл). В течение двух месяцев через определенные промежутки времени методом спектрофотометрии определяли концентрацию БЗ в растворе PBS и рассчитывали количество выделившегося наполнителя. В качестве раствора сравнения использовали исходный раствор PBS. Для построения градуировочного графика использовали растворы БЗ на основе PBS с известной концентрацией (от 0.3 до 3.0 мкг/мл).

2.4.9. Исследование биоактивных свойств наполненных волокон

⁷ Автор выражает благодарность д.х.н. Черниковой Е.В. за помощь в проведении эксперимента.

⁸ Автор выражает благодарность Пучкову А.А. за помощь в проведении эксперимента.

2.4.9.1 Микробиологические испытания⁹

Полиэфирные волокна с биоактивными наполнителями были исследованы на антимикробную активность на тест-штаммах грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и грибковой культуры *Candida albicans*. Культуры были получены из коллекции кафедры микробиологии МГУ. В качестве питательной среды использовали мясопептонный агар (МПА). Суточные культуры засеивали глубинным способом на чашки Петри (диаметр 90 мм) с МПА. На посевы накладывали отрезки модифицированных волокон длиной 2 см. Оценку антимикробной активности проводили спустя 24 ч путем измерения зон задержки роста микроорганизмов (в миллиметрах) вокруг образцов волокон.

2.4.9.2. Гистологические исследования *in vivo*¹⁰

Гистологические исследования *in vivo* проводили на крысах линии «Вистар» массой 220-250 г. Выделяли две группы экспериментальных животных: контрольная и опытная. Животные содержались в условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. За сутки до начала эксперимента у животных убирали пищу. Йодсодержащие ПЛ волокна имплантировали в мышечную ткань крысам опытной группы. В контрольном эксперименте использовали деформированные в ААС волокна ПЛ без йода. Все образцы имели одинаковую толщину ~380 мкм. Операцию проводили под общей анестезией (в/м “Золетил”). После проведения наркоза животному выбривали шерсть на спине между задними лапами. Остатки волос удаляли депилирующим кремом. Операционное поле обрабатывали 70%-ным этанолом. Делали разрез кожи длиной 3 см перпендикулярно позвоночнику. Края раны раздвигали с обнажением мышечной ткани. Исследуемое волокно вставляли в хирургическую иглу и прошивали мышцу на глубину 0.5 см, делая тройной узел. Рану зашивали хирургической нитью “Пролен 4/0”. Животное помещали в

⁹ Автор выражает благодарность к.б.н. Чердынцевой Т.А. за помощь в постановке эксперимента.

¹⁰ Автор выражает благодарность д.м.н. Темнову А.А. за помощь в постановке эксперимента.

виварий на 3 недели. Через 21 день животному проводили эвтаназию передозировкой наркотического средства. Кожу над раной рассекали и вырезали мышечную ткань на месте введения волокна с отступом 0.5 см. Ткань фиксировали 10%-ным раствором забуференного формалина. Из блоков готовили срез толщиной 5 мкм. Для микроскопического анализа срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи оптического микроскопа МИКМЕД-6.

Глава 3. Обсуждение результатов

3.1. Особенности формирования пористой структуры в полиэфирных волокнах в процессе крейзинга

3.1.1. Крейзинг аморфных волокон полилактида¹¹

Для формирования пористой структуры в волокнах ПЛ с целью дальнейшего введения в них биоактивных добавок в работе использовали методологию крейзинга, в основе которой лежит процесс ориентационного растяжения полимерных материалов в присутствии ААС. На начальной стадии, для подбора оптимальных условий процесса методом динамометрии были проведены систематические исследования деформационно-прочностных свойств аморфных волокон ПЛ (толщина 750-780 мкм) в процессе их одноосной деформации на воздухе и в водно-этанольных смесях различного состава (содержание этанола в смеси варьировали от 0 до 95 мас.%). Обнаружено, что на воздухе при степени деформации $2\pm 1\%$ в области предела текучести (48 МПа) на поверхности деформируемого волокна зарождаются крейзы (рис. 24а).

¹¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы результаты, изложенные в статьях автора: [128] Trofimchuk E.S., Nikonorova N.I., Moskvina M.A., Efimov A.V., Khavpachev M.A. Influence of liquid media on the craze initiation in amorphous polylactide // Polymer. 2018. Vol. 142. P. 43-47; [130] Khavpachev M.A., Trofimchuk E.S., Nikonorova N.I. A new approach to the production of bioresorbable suture materials with biological activity // Materials Science Forum. 2018. Vol. 935. P. 94-99; [131] Khavpachev M., Trofimchuk E., Nikonorova N., Garina E., Moskvina M., Efimov A., Demina V., Bakirov A., Sedush N., Potselev V., Cherdyntseva T., Chvalun S. Bioactive polylactide fibrous materials prepared by crazing mechanism // Macromolecular Materials and Engineering. 2020. Vol. 305. P. 2000163.

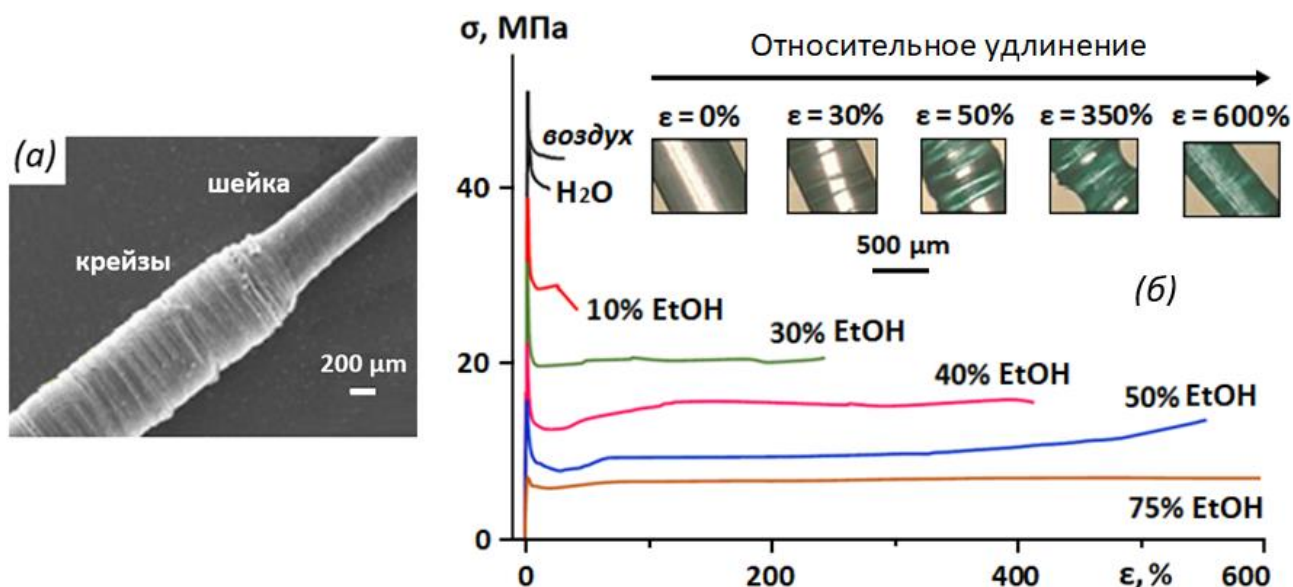


Рисунок 24. (а) – СЭМ-микрофотография участка ПЛ волокна на границе формирования шейки; (б) – Динамометрические кривые, полученные в процессе деформации ПЛ волокон на воздухе и в водно-этанольных смесях различного состава при постоянной скорости растяжения 10%/мин. Над кривыми показаны содержания этанола (EtOH) в масс. %. На вставках – оптические микрофотографии ПЛ волокна на различных степенях его удлинения в водно-этанольном растворе красителя – БЗ.

Дальнейшее удлинение приводит к появлению шейки в образце. Необходимо отметить, что максимальные значения разрывных удлинений волокон на воздухе в широком диапазоне скоростей (10-100%/мин) не превышали 30-35%.

Деформируемость ПЛ волокон значительно возрастает при переходе от деформации на воздухе к деформации в ААС (водно-этанольные среды) (рис. 24б). Методами оптической микроскопии установлено, что растяжение волокон в присутствии этих сред сопровождается развитием деформации с формированием крейзов. В таких условиях не наблюдается образования шейки, а крейзы проходят все стадии своего развития, а именно, инициирование, рост, уширение и коллапс (рис. 24б, вставки). До степени деформации ~50% крейзы зарождаются и прорастают через все поперечное сечение волокна. При дальнейшем растяжении происходит постепенный переход блочного полимера в крейзы и их уширение. В диапазоне $\epsilon=300-600\%$ происходит стадия коллапса

крейзов, которая сопровождается значительным уменьшением диаметра волокна (приблизительно в 2 раза). Пористость образцов, рассчитанная по изменению их геометрических размеров в процессе вытяжки, составила 24 об.% при $\varepsilon=50\%$ и 6 об.% - при $\varepsilon=600\%$.

Из анализа полученных кривых (рис. 24б) следует, что с ростом концентрации этанола в смеси до 75 мас.% происходит значительное снижение предела вынужденной эластичности ПЛ (до 6-8 МПа) по сравнению с процессом на воздухе (48 МПа) при одной и той же скорости деформации (10 %/мин). Отметим, что в этаноле процесс крейзообразования происходит менее эффективно, чем в водно-этанольных растворах. Связано это, вероятно, с более высокой степенью набухания ПЛ в этаноле (около 7 мас.%) по сравнению с водно-этанольными растворами (не более 3 мас.%) и влиянием пластификации на деформацию полимера, что приводит к подавлению развития крейзов.

При переходе к более высоким скоростям растяжения тенденция сохраняется, т.е. также наблюдается снижение величины предела текучести с увеличением концентрации поверхностно-активного компонента (этанола) в смеси (рис. 25а, кривые 1-3).

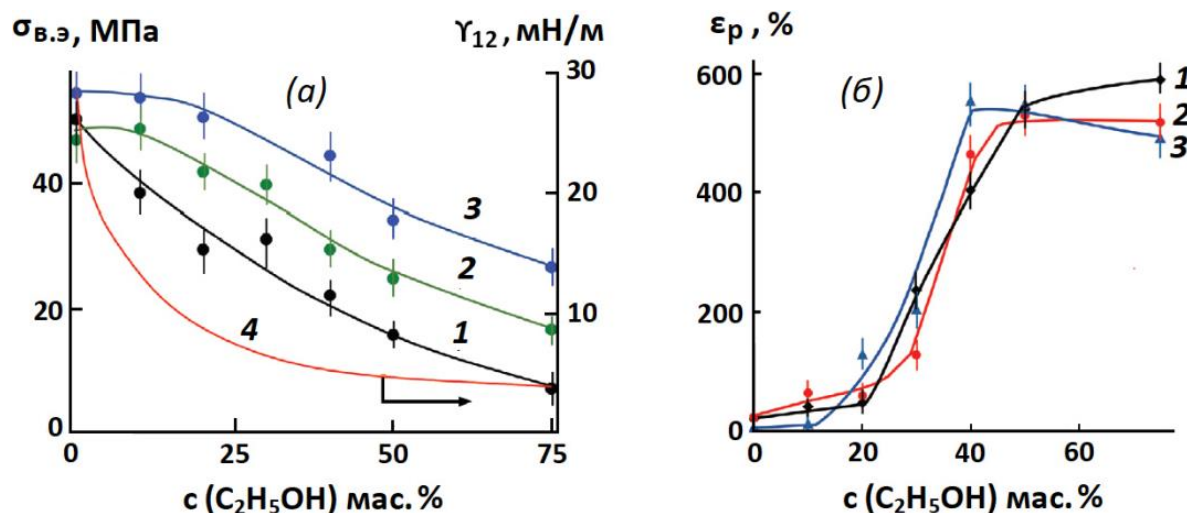


Рисунок 25. Зависимость величин предела текучести и межфазной поверхностной энергии на границе «ПЛ – жидкая среда» (а) и величины разрывного удлинения (б) от концентрации этанола в водно-этанольной смеси для скоростей деформирования 10 (1), 25 (2) и 75 %/мин (3).

Можно предположить, что основной причиной значительного падения напряжения развития деформации в жидкой среде явилось снижение величины межфазной поверхностной энергии полимера при контакте с ААС. Действительно, представленная на рис. 25а (кривая 4) зависимость межфазной поверхностной энергии на границе «жидкая среда – полимер» (рассчитана по уравнению Оуэнса-Вендта $\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2\sqrt{\gamma_1^d \gamma_2^d} - 2\sqrt{\gamma_1^h \gamma_2^h}$, где γ^d - дисперсионная и γ^h - полярная компоненты поверхностного натяжения полимера (индекс 1) и жидкой среды (индекс 2)) от содержания этанола в смеси изменяется так же, как и предел текучести ПЛ.

Другой обнаруженный эффект – резкий рост разрывных удлинений волокон ПЛ во всем диапазоне скоростей при достижении критической концентрации этанола в смеси ≥ 30 мас. % (рис. 25б).

Таким образом, исходя из анализа полученных механических характеристик ПЛ в зависимости от скорости растяжения и содержания этанола в смеси, для проведения деформации волокон по механизму классического крейзинга были определены следующие оптимальные условия: скорость растяжения – 25 %/мин, содержание этанола в смеси – не менее 50 мас. %. Дальнейшие исследования проводили на волокнах, деформированных при этих условиях.

Методом МУРР в режиме *in situ* (т.е. в процессе растяжения волокна) изучен процесс одноосной деформации волокон ПЛ на воздухе и водно-этанольных растворах и проведено подробное исследование эволюции возникающей структуры. На рис. 26 представлены кривые распределения интенсивности рентгеновского рассеяния для образцов волокон с различной степенью деформации, полученные на воздухе и в жидкой ААС, с соответствующими картинами МУРР. Полученные картины МУРР схожи с теми, что ранее наблюдали для аморфных стеклообразных полимеров, содержащих крейзы со специфической фибриллярно-пористой структурой [27, 29].

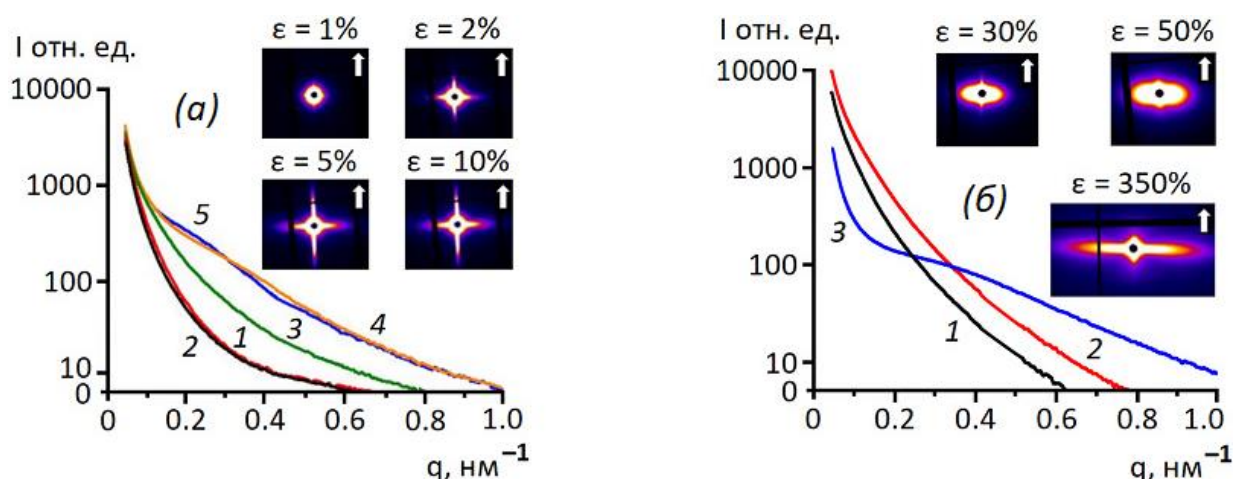


Рисунок 26. Кривые распределения интенсивности рассеяния рентгеновского излучения в экваториальном направлении и на вставках картины МУРР для волокон ПЛ (а) на воздухе (степень деформации: 1 – 0%; 2 – 1%; 3 – 2%; 4 – 5%; 5 – 10%) и (б) в водно-этанольной смеси (степень деформации: 1 – 30%; 2 – 50%; 3 – 350%). Стрелкой показано направление оси растяжения.

Предполагается, что меридиональная составляющая рассеяния обусловлена отражением рентгеновских лучей от стенок крейзов, расположенных перпендикулярно направлению растяжения («аномальное» рассеяние). Рассеяние в экваториальном направлении связано с дифракцией рентгеновских лучей на системе ориентированных в направлении растяжения и разобщенных в пространстве фибрилл, соединяющих противоположные стенки крейзов. Увеличение степени деформации до 5% на воздухе приводит к росту интенсивности и меридионального, и экваториального рассеяний (рис. 26а, вставки). Однако при дальнейшем росте степени деформации до 10% и вплоть до разрушения образца интенсивность рассеяния не увеличивается. Возможно, это связано с тем, что в этих условиях на воздухе в образце происходит формирование шейки, и процесс развития крейзов прекращается. На кривых распределения интенсивности рассеяния в экваториальном направлении для волокон со степенью деформации 5 и 10% обнаруживается плечо в области $0.25-0.30 \text{ нм}^{-1}$, что соответствует расстоянию между центрами фибрилл (суммарное значение диаметров пор и фибрилл) порядка 20-25 нм.

В случае проведения одноосного растяжения волокон ПЛ в водно-этанольном растворе картины МУРР в области степеней деформации от 15 до 250% также имеют схожие рефлексы в меридиональном и экваториальном направлениях (рис. 26б, *вставки*). Однако рассеяние в экваториальном направлении имеет более высокую интенсивность (примерно на порядок), чем для волокон, деформированных на воздухе. Кривые распределения интенсивности рассеяния в экваториальном направлении имеют гладкую форму с большей интенсивностью в области самых малых углов рассеяния (рис. 26б, *кривые 1 и 2*). Это указывает на диффузный характер экваториальной составляющей рассеяния, что свидетельствует об отсутствии упорядоченности в расположении фибрилл в крейзах ПЛ, а также на большой разброс в значениях диаметров фибрилл. В связи с этим, расчет структурных параметров методом МУРР затруднен.

Для образцов с высокими степенями деформации ($\geq 350\%$) картина рассеяния меняется – рефлекс на экваторе становится очень узким и длинным, а меридиональный штрих практически исчезает. Такие картины рассеяния характерны для систем, содержащих вытянутые поры. Можно предположить, что подобные анизотропные поры формируются при протекании процессов неполного коллапса фибриллярно-пористой структуры крейзов. На экваториальной кривой распределения интенсивности малоуглового рентгеновского рассеяния для этого образца (рис. 26б, *кривая 3*) появляется широкий дифракционный максимум в области $0.32-0.37 \text{ нм}^{-1}$. Это соответствует размеру области когерентного рассеяния 17-20 нм.

Теплофизические свойства образцов ПЛ изучали методом ДСК. На рис. 27а приведены кривые ДСК для исходного (неориентированного) волокна, материала шейки, полученного при деформировании на воздухе, и волокна, деформированного до степени деформации 600% в водно-этанольной смеси по механизму крейзинга.

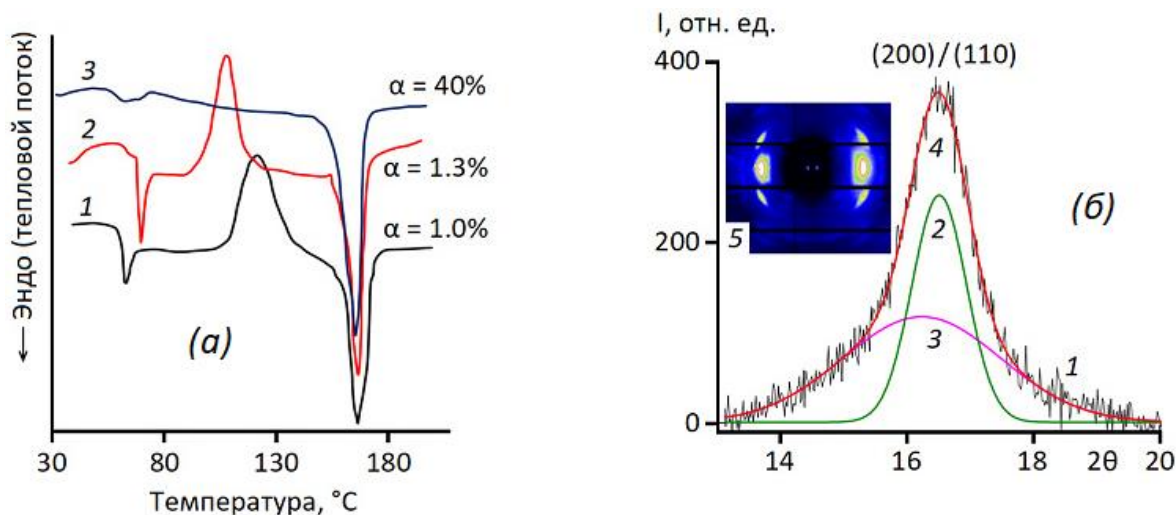


Рисунок 27: (а) – Кривые ДСК для изотропного ПЛ волокна (1), материала шейки, полученного при деформировании ПЛ волокна на воздухе (2) и ПЛ волокна, вытянутого на 600% в водно-этанольной смеси по механизму крейзинга (3); (б) – Дифрактограмма (1) с разложением на кривые Гаусса, относящиеся к кристаллическому рефлексу (2) и аморфному рассеянию (3), огибающая кривая (4), полученная сложением кривых Гаусса. На вставке (5) – картина рассеяния рентгеновских лучей в больших углах для волокна ПЛ, деформированного по механизму крейзинга.

Для неориентированного ПЛ волокна стеклование наблюдается в области 60-63 °С, кристаллизация происходит при 123 °С, после чего начинается процесс плавления, температурный пик которого лежит в области 167 °С. Для материала шейки характерен такой же вид кривой с некоторым увеличением температуры стеклования до 65-67 °С и снижением температуры кристаллизации до 107 °С, что характерно для высокоориентированного материала в шейке. Для изотропного ПЛ волокна и «воздушной» шейки степень кристалличности (α), определенная методом ДСК, не превышает 1.5%. В случае волокна, деформированного на 600% в водно-этанольном растворе, наблюдается иное поведение: температура стеклования снижается до 55-58 °С, что может быть связано с остаточным количеством ААС в волокне, «запечатанного» в процессе крейзинга. При этом процессы кристаллизации ПЛ при нагреве отсутствуют, а пик плавления сохраняет свое положение около 166 °С. Рассчитанная степень кристалличности для этого образца составила 40%.

Полученные результаты указывают на то, что одноосная деформация волокон ПЛ в ААС по механизму крейзинга при температуре, существенно ниже (на 35-40 °С) температуры стеклования, сопровождается кристаллизацией полимерного материала в фибриллах. Подобное явление можно объяснить локальным пластифицирующим воздействием жидкой ААС и повышенной подвижностью полимерного материала на границе «крейз-блочный полимер» при действии механического напряжения, что, вероятно, создает благоприятные условия для кристаллизации ПЛ.

Кристаллическая структура ПЛ волокна, сформировавшаяся в процессе крейзинга, была изучена методами рассеяния рентгеновского излучения в больших углах. На рис. 27б, представлена картина рассеяния от такого образца. На ней отчетливо видны дугообразные рефлексy на экваторе и под углом примерно 30°, соответствующие плоскостям (110)/(200) и (203), что указывает на наличие ориентированной упорядоченной кристаллической фазы с орторомбической решеткой α или α' формы. По литературным данным [129], для α фазы на рентгенограмме также должны существовать четко выраженные экваториальные рефлексy (010) и (210). При отсутствии или слабой выраженности этих рефлексов обычно говорят об образовании фазы α' .

Размер кристаллитов и степень кристалличности были определены из дифрактограммы кристаллического ПЛ волокна. Для этого полученный пик для рефлексa (200/110) по стандартной методике был разложен на две кривые Гаусса, относящиеся к аморфной и кристаллической фазам. Из кривой, соответствующей кристаллической фазе, по формуле 14 рассчитан размер кристаллитов, который составил 11 нм. Оценка степени кристалличности деформированного волокна ПЛ из рентгеновских данных составила 43%, что хорошо согласуется с результатами ДСК.

Таким образом, в работе установлено, что деформация волокон ПЛ в водно-этанольных растворах развивается по механизму классического крейзинга с образованием мезопористой структуры. Данный процесс сопровождается ориентацией и низкотемпературной кристаллизацией фибрилл.

3.1.2 Крейзинг кристаллических волокон поли(ϵ -капролактона)¹²

Исследование механического поведения ПКЛ волокон (толщина 750-780 мкм) на воздухе в диапазоне скоростей растяжения 5-75 %/мин показало, что при степени деформации 10-15% происходит формирование непористой шейки (рис. 28, кривая 1). При этом вид кривой и величина напряжения развития деформации практически не зависят от скорости растяжения.



Рисунок 28. Динамометрические кривые (начальные участки), полученные в процессе деформации ПКЛ волокон на воздухе (1) и в среде этанола (2) со скоростью растяжения 25%/мин.

При осуществлении деформации в жидких средах было установлено, что образование пористой структуры происходит только при растяжении волокон ПКЛ в этаноле, в водно-этанольных растворах происходит образование непористой шейки. Необходимо отметить, что процесс порообразования облегчается, если использовать волокна, предварительно набухшие в этаноле (степень набухания 4 мас.%). Подобную процедуру проводят для пленок ПЭ (предварительно выдерживают в среде *n*-гептана) для увеличения свободного объема в аморфных областях, что, в свою очередь, облегчает процесс образования пористой структуры по механизму делокализованного крейзинга.

Обнаружено, что при растяжении набухших ПКЛ волокон в этаноле при скорости растяжения $\leq 25\%$ /мин формирование шейки откладывается до

¹² При подготовке данного раздела диссертации использованы результаты, изложенные в статье автора: [132] Yarysheva A., Khavpachev M., Bagrov D., Bakirov A., Efimov A., Trofimchuk E., Chvalun S. Breathable materials and hybrid nanocomposites with antimicrobial activity based on porous poly(ϵ -caprolactone) obtained via environmental crazing // *Macromolecular Materials and Engineering*. 2020. Vol. 12. P. 202000636.

степени деформации 80-100% (рис. 28, *кривая 2*), а сам процесс деформации происходит однородно по всей длине образца без образования классических крейзов. При этом наблюдается увеличение объемной пористости образца по мере роста степени деформации и достигает своего максимального значения (28 об.%) к моменту формирования шейки (рис. 29, *кривая 1*).

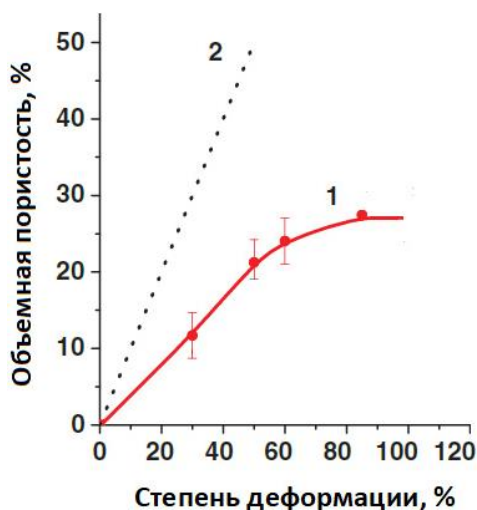


Рисунок 29. Зависимость объемной пористости для набухшего ПКЛ волокна от степени деформации при растяжении в этаноле (*кривая 1*). *Кривая 2* – «идеальный крейзинг».

Отметим, что до степени деформации 50% эта зависимость является линейной с тангенсом угла наклона 0.44 (в случае протекания деформации исключительно по механизму крейзинга тангенс угла наклона равен 1 (рис. 29, *кривая 2*)), а затем выходит на плато. Наблюдаемое отклонение от идеальной зависимости может указывать на протекание наряду с крейзингом сдвиговых деформаций. По достижении $\varepsilon > 100\%$ в образце формируется шейка, и процесс развития крейзинга прекращается.

Для волокон ПКЛ характерны большие усадки в процессе растяжения в этаноле (рис. 30). Деформация в этом случае в значительной степени обратима, а значение относительной усадки может достигать 70%. При этом характер этой кривой аналогичен тому, что ранее наблюдали для полиолефинов в ААС, когда одноосная деформация полимеров протекала по механизму делокализованного крейзинга [123]. Повторное растяжение ПКЛ после усадки протекает при более низких напряжениях, имеет характерный S-образный вид с

двумя пределами и совпадает с кривой первого растяжения, смещенной по оси деформаций на величину предварительного растяжения. Повторное растяжение приводит к восстановлению пористой структуры волокна.

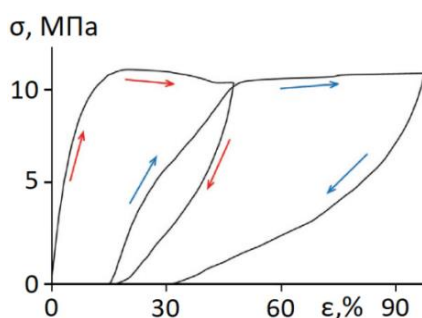


Рисунок 30. Динамометрическая кривая волокна ПКЛ в этаноле в циклическом режиме нагружения «растяжение-усадка». Скорость растяжения 5 %/мин.

Методом МУРР в режиме *in situ* изучен процесс одноосной деформации волокон ПКЛ на воздухе и водно-этанольных растворах и проведено подробное исследование эволюции возникающей структуры. На рис. 31 представлены кривые распределения интенсивности рентгеновского рассеяния и картины МУРР для образцов ПКЛ волокон с различной степенью деформации, полученные на воздухе и в среде этанола.

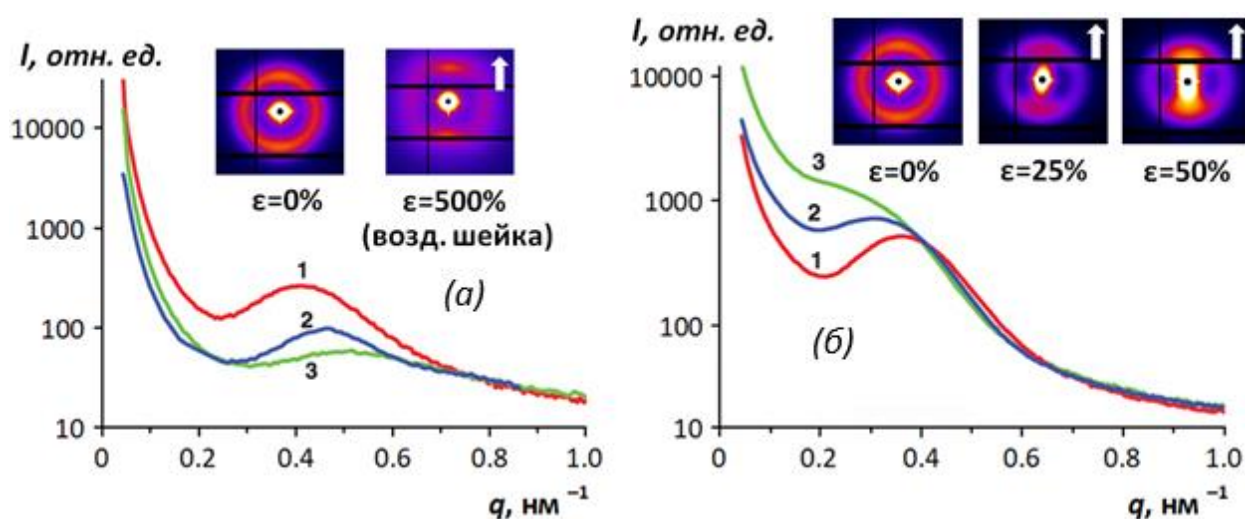


Рисунок 31: (а) – Кривые рассеяния рентгеновского излучения в малых углах для изотропного ПКЛ волокна (1) и ПКЛ волокна, растянутого на воздухе до степени деформации 500% (шейка) в меридиональном (2) и экваториальном (3) направлениях; (б) – Кривые меридионального распределения интенсивности рассеяния для изотропного волокна (1) и образцов ПКЛ волокон, растянутых в этаноле на 25 (2) и 50% (3). На вставках даны соответствующие картины МУРР.

Для исходного (неориентированного) ПКЛ волокна кривые рассеяния совпадают в экваториальном и меридиональном направлениях, т.е. волокно имеет изотропную структуру с большим периодом (БП) 15 нм (рис. 31а, кривая 1). Растяжение волокон приводит к изменению картины рассеяния. При деформировании на воздухе с образованием шейки ($\epsilon=500\%$) происходит формирование ориентированной структуры с ярко выраженными рефлексами в меридиональном направлении, совпадающем с направлением растяжения (рис. 31а, вставки). Из анализа картины МУРР для воздушной шейки можно сделать вывод, что она не содержит пор.

Одноосная вытяжка ПКЛ волокон в этаноле приводит к формированию в них пористой структуры, картина рассеяния от которой содержит экваториальный рефлекс от системы ориентированных и разобщенных фибрилл, и довольно мощное рассеяние в меридиональном направлении (в виде веера), по-видимому, как от системы кристаллитов, так и от пор, ориентированных перпендикулярно направлению растяжения (рис. 31б, вставки). При этом, несмотря на протекание значительных структурных изменений в ПКЛ волокнах в процессе растяжения, степень кристалличности полимера практически не изменяется (50-55%). Из кривых распределения интенсивности рассеяния в меридиональном направлении в этаноле (рис. 31б, кривые 2-3) видно, что с ростом степени деформации происходит сдвиг дифракционного максимума на кривой в область меньших углов, что связано с увеличением БП до 26 нм. Из этого можно предположить, что в процессе растяжения в этаноле происходит раздвижение кристаллитов ПКЛ и образование фибриллярно-пористой структуры по механизму делокализованного крейзинга. Наряду с крейзингом могут происходить процессы, связанные со сдвиговой деформацией. Размеры формирующихся пор, рассчитанные из данных МУРР методом Гинье, составляют 60-70 нм.

Таким образом, в работе установлено, что для формирования пористой структуры в волокнах ПКЛ необходимо использовать набухшие волокна и вести процесс растяжения в этаноле при скорости растяжения $\leq 25\%/мин.$

3.1.3 Автоколебательный характер распространения шейки в волокнах поли(*n*-диоксанона)¹³

В работе исследованы закономерности развития пластической деформации волокон ПДО (толщина 750-780 мкм) в процессе их растяжения на воздухе и в водно-этанольных средах. Обнаружено, что в диапазоне скоростей деформации 0.2-15 мм/мин (1-75%/мин) процесс развития шейки на воздухе имеет автоколебательный характер (рис. 32*а*). Это явление, которое ранее было описано для некоторых аморфных и частично кристаллических полимеров, для волокон ПДО обнаружено впервые.

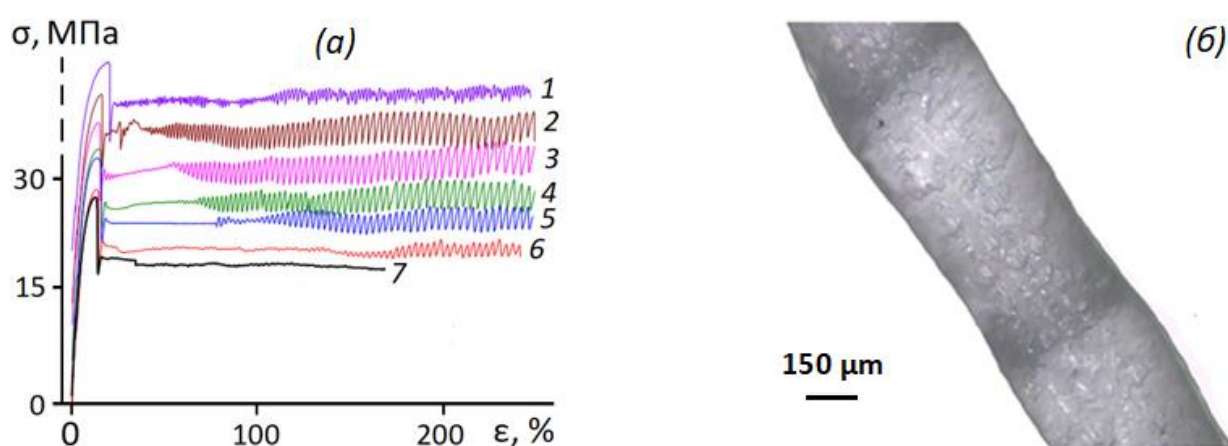


Рисунок 32: (а) – Динамометрические кривые волокон ПДО, полученные при различных скоростях растяжения, мм/мин: 0.2 (кривая 1); 1.0 (кривая 2); 5 (кривая 3); 7.5 (кривая 4); 10.0 (кривая 5); 15.0 (кривая 6); 20.0 (кривая 7). Кривые 1-6 сдвинуты вверх по оси y ; (б) – Оптическая микрофотография ПДО шейки, сформированной в процессе деформации изотропного волокна на воздухе в режиме автоколебаний.

Автоколебательный характер распространения шейки ранее наблюдали для различных аморфных стеклообразных (ПЭТФ, ПВХ, полибутилен сукцинат (ПБС)) и частично кристаллических (ПП, ПА-6, ПЭВП) полимеров при их одноосном растяжении на воздухе [134–137]. Суть данного явления состоит в

¹³ При подготовке данного раздела диссертации использованы результаты, изложенные в статье автора: [133]Хавпачев М.А., Трофимчук Е.С., Ефимов А.В., Никонорова Н.И., Демина В.А., Кечекьян А.С., Чвалун С.Н., Волынский А.Л. Получение пористых волокон поли(*n*-диоксанона) в процессе формирования шейки в режиме автоколебаний // Доклады Академии Наук. Химия, науки о материалах. 2020. Т. 495. С. 88–92.

том, что при некотором сочетании значений податливости (длины) уже образовавшейся шейки, скорости растяжения и условий теплоотвода растяжение полимеров начинает осуществляться не при стационарном напряжении, как это обычно имеет место при развитии шейки, а в условиях удивительно регулярно изменяющегося напряжения. Возникновение подобного неустойчивого (скачкообразного) характера распространения шейки связывают с локальным периодическим разогревом узкой зоны на границе шейки и блочной части при достижении адиабатических условий или со структурными изменениями полимера в этой пограничной зоне, например, с кристаллизацией или переходом из изотропного состояния в ориентированное.

На рис. 32*a* представлены кривые растяжения волокон ПДО, полученные в диапазоне скоростей растяжения 0.2-20 мм/мин (1-100%/мин). На начальных степенях деформации все они имеют вид, характерный для частично кристаллических полимеров, а именно, по достижении предела текучести (рекристаллизации) происходит некоторое снижение механического напряжения, и кривые выходят на стадию развития шейки. Величины предела текучести и стационарного развития деформации (плато) в исследованном диапазоне слабо зависят от скорости растяжения и составляют 26-31 и 18-22 МПа соответственно. При этом при скоростях от 0.2 до 15 мм/мин на стадии формирования шейки зависимость напряжения от деформации приобретает периодический пилообразный характер в режиме автоколебаний. Материал воздушной шейки приобретает необыкновенно красивую регулярную структуру, неоднородную по толщине, которая представляет собой чередование молочно-белых (участки волокна большего диаметра ~ 480 мкм) и темных полос (участки волокна меньшего диаметра ~ 430 мкм) (рис. 32*б*). Рост напряжения на кривой в каждом цикле деформации соответствует медленному распространению широкого участка шейки (замедление фронта шейки), а его спад – очень быстрой стадии роста узкого участка (ускорение шейки).

В работе была осуществлена съемка процесса растяжения волокна ПДО в оптическом микроскопе, что позволило определить скорости каждой из стадий

развития деформации. Так, при средней скорости растяжения 6 мм/мин стадия медленного развития деформации и роста напряжения протекала со скоростью 0.7 мм/мин, а стадия ускорения, на которой происходит уменьшение напряжения, характеризовалась скоростью 50 мм/мин. Необходимо отметить, что слабые колебания на кривой растяжения появляются практически сразу по достижении предела текучести (рис. 32а). Однако степень деформации, при которой начинаются более интенсивные и регулярные колебания, с ростом скорости растяжения постепенно сдвигается от 20 до 120%. При этом амплитуда колебаний механического напряжения проходит через свое максимальное значение порядка 4-4.5 МПа при скоростях 1-7.5 мм/мин. Эти колебания являются строго периодическими с одинаковыми амплитудой, длительностью периодов и формой временной зависимости напряжений (рис. 33а). При более низких или высоких скоростях растяжения амплитуда резко (в 1.5-2 раза) уменьшается, а колебания приобретают более сложный профиль периодичности (рис. 33б).

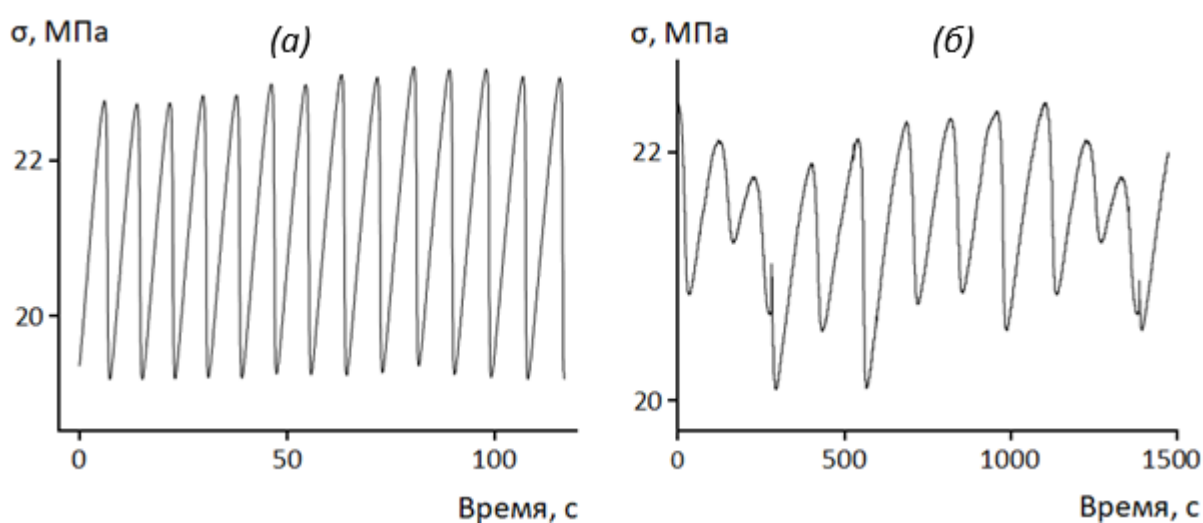


Рисунок 33. Профиль автоколебаний волокна ПДО при скорости деформации 5 (а) и 0.2 мм/мин (б).

Причины подобных изменений могут быть различными. Это может быть связано, например, с особенностями саморазогрева и отвода тепла в ПДО при разных скоростях – при очень низкой скорости растяжения 0.2 мм/мин отвод тепла в воздушной атмосфере более эффективен. В случае высоких скоростей, когда интенсивные колебания возникают уже при значительной длине шейки,

причина заключается, по-видимому, в увеличении податливости (отношение упругого изменения длины образца к приложенной силе) полимера.

На рис. 34 (кривая 1) показана зависимость частоты колебаний от скорости растяжения ПДО волокна. Видно, что ее величина линейно возрастает от 0.007 до 0.3 с, что соответствует уменьшению периода одного колебания от двух минут до нескольких секунд с увеличением скорости деформации. При этом, если умножить скорость растяжения на период колебания, получится расстояние, на которое происходит увеличение длины волокна ПДО при растяжении за один период колебания. И эта величина для всех скоростей, кроме наименьшей, является постоянной величиной порядка 800 мкм (рис. 34, кривая 2).

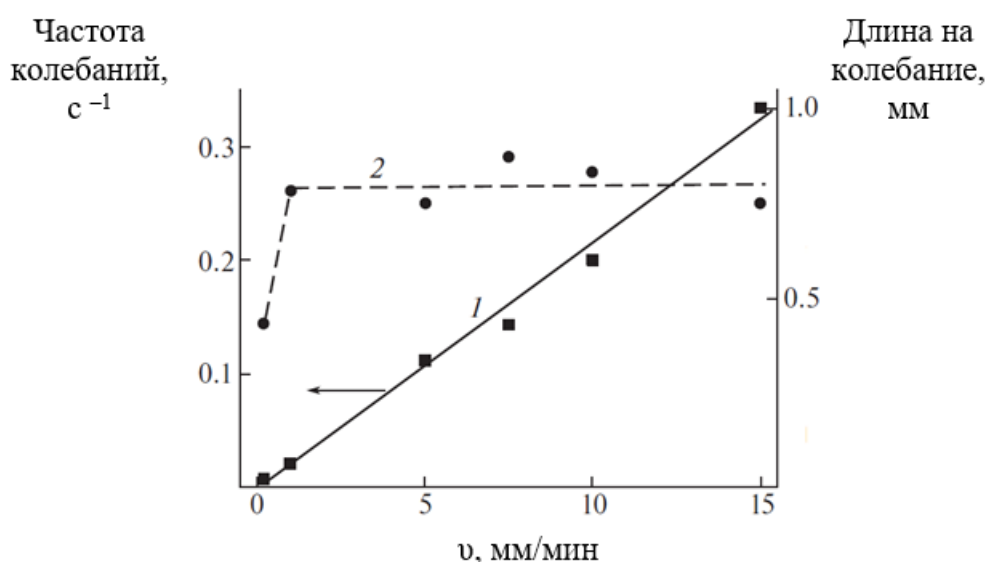


Рисунок 34. Зависимость частоты автоколебаний (кривая 1) и длины образца, на которую он увеличивается в процессе одного колебания (кривая 2), от скорости растяжения (v) ПДО волокна.

Действительно, из динамометрических кривых (рис. 32а) видно, что расстояние между двумя соседними зубцами «пилы» одинаково для разных скоростей.

Результаты структурно-морфологических исследований показали, что одновременно с развитием автоколебательной шейки в процессе одноосной деформации ПДО волокон на воздухе происходит формирование классических крейзов, которые уширяются, но не прорастают через поперечное сечение образца (глубина прорастания крейзов по данным СЭМ составляет 30-40 мкм) (рис. 35а).

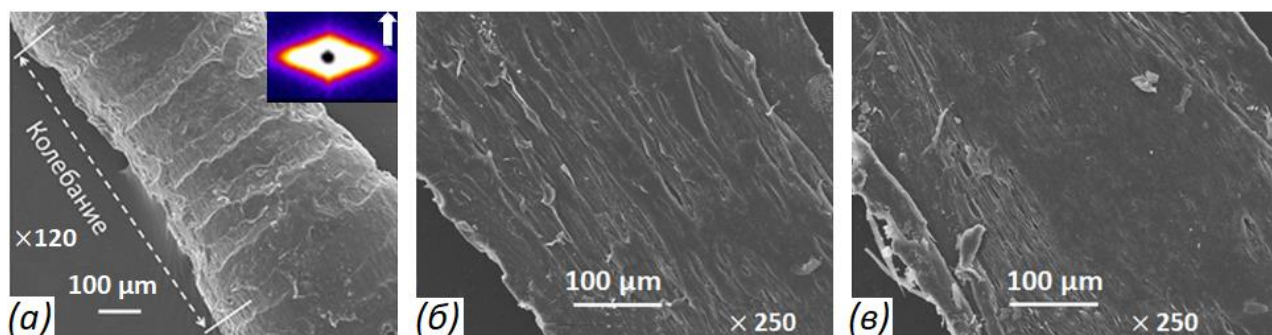


Рисунок 35. СЭМ-микрофотографии воздушной ПДО шейки в переходной зоне «широкая часть шейки – узкая часть шейки» (а) и поверхности узкого (б) и широкого (в) участков продольного среза шейки. На вставке приведена картина рассеяния МУРР для шейки, сформированной в режиме автоколебаний.

При изучении методом СЭМ продольного среза автоколебательной шейки были обнаружены анизотропные поры микронного уровня аналогично тем, что ранее описывали для других полимеров (рис. 35б,в) [138]. Их ширина составляет 0.3-12 мкм и длина – до 50 мкм. Детальный анализ изображений показал, что на узком участке поверхности продольного среза поры занимают приблизительно 50% от всей площади поверхности, а на широком участке – всего лишь 5%.

Исследование методом МУРР показало, что картина рассеяния волокна ПДО с автоколебательным рельефом имеет вид ромба, вытянутого вдоль экватора (рис. 35а, вставка), при этом интенсивность рассеяния на порядок выше, чем для изотропного волокна. Это указывает на наличие в деформированном образце пор. Используя данные МУРР, методом Гинье была проведена оценка ширины пор в шейке ПДО, величина которой оказалась в диапазоне 17-70 нм. Длина пор, определенная по полуширине экваториального рефлекса в направлении растяжения, составила 250-300 нм. Полученные результаты свидетельствуют о сосуществовании в деформированных на воздухе волокнах ПДО популяций пор как с размерами до 100 нм в крейзах, так и микронного уровня, преимущественно локализованных в объеме.

Важно отметить, что, ранее при работе с другими полимерными объектами исследователи неоднократно отмечали, что формирование пор в

условиях автоколебательного распространения шейки происходит исключительно в объеме полимерного материала, они являются недоступными с поверхности и имеют размеры микронного уровня [138].

В данной работе с целью контрастирования участков с открыто-пористой структурой был проведен эксперимент по пропитке автоколебательной шейки 4%-ным этанольным раствором нитрата серебра AgNO_3 в течение 24 ч с последующим проведением реакции восстановления серебра в объеме образца под воздействием ультрафиолетового излучения по реакции (рис. 36):

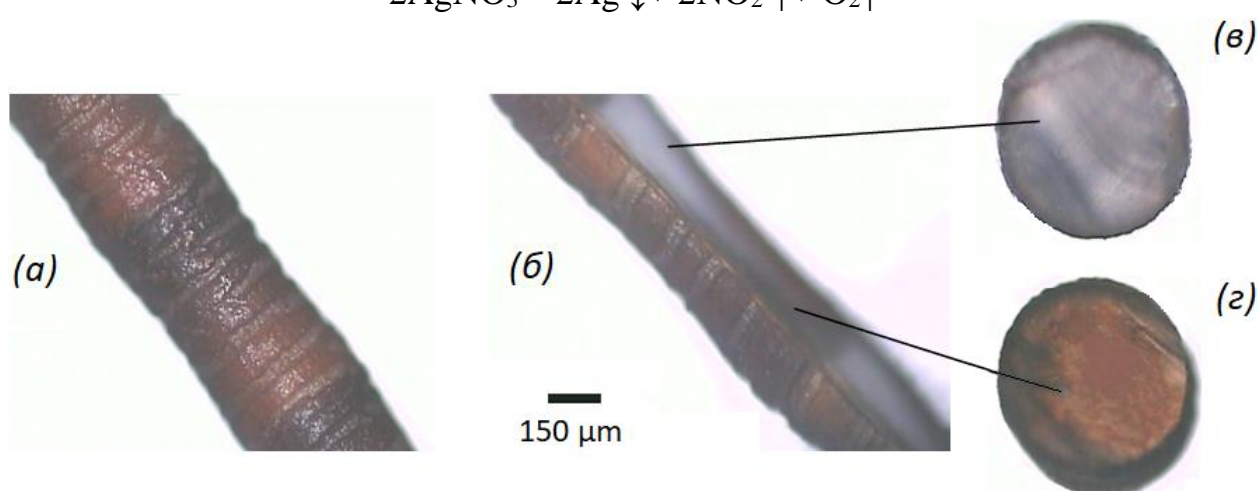
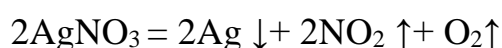


Рисунок 36. Оптические микрофотографии (а) поверхности, (б) продольного и (в, г) поперечных срезов участка волокна ПДО, содержащего серебро.

Следует отметить, что степень набухания ПДО в этаноле в течение суток составляет доли процента, что исключает возможность введения прекурсора в объем волокна посредством набухания. Оказалось, что узкие участки шейки, которые формируются на стадии ускорения деформации прокрашены по всей толщине волокна (рис. 36г), что указывает на их открыто-пористую структуру. Возможно, подобный эффект достигается благодаря тому, что одновременно с развитием автоколебательной шейки происходит уширение поверхностных крейзов, которые обеспечивают проникновение раствора к порам в объеме полимерного образца. Напротив, более широкие участки, содержащие относительно небольшое количество пор в объеме, содержат добавку только в приповерхностном слое (рис. 36в) толщиной порядка 50 мкм.

Деформационное поведение ПДО волокон в водно-этанольных растворах (степень набухания полимера не превышает 3%) оказалось иным. Растяжение в жидких средах приводит к хрупкому разрушению волокон, и их разрывное удлинение не превышает 60%. Этот факт может быть связан с гидролитической активностью ААС, слабой физической сеткой зацеплений макромолекул ПДО и эффективным теплоотводом в жидкой среде.

Таким образом, в данной работе впервые наблюдали одновременное протекание двух различных механизмов деформации (классический крейзинг и распространение шейки в режиме автоколебаний) в процессе одноосной деформации волокон ПДО на воздухе. Установлено, что сочетание этих двух процессов приводит к формированию зон с открыто-пористой структурой.

3.2 Биоактивные волокна на основе биоразлагаемых полиэфиrow

3.2.1 Получение наполненных волокон

Введение наполнителей в полимерные материалы, используя структурно-механические подходы, можно осуществлять как в процессе деформации по механизму крейзинга, так и путем импрегнации в предварительно сформированную и стабилизированную пористую структуру. Наполненные биоактивными добавками ПЛ волокна получали путем прямого ориентационного растяжения изотропных волокон в водно-этанольных растворах веществ, обладающих антисептическими свойствами (БЗ, фуксин, молекулярный йод) по механизму классического крейзинга (рис. 37).

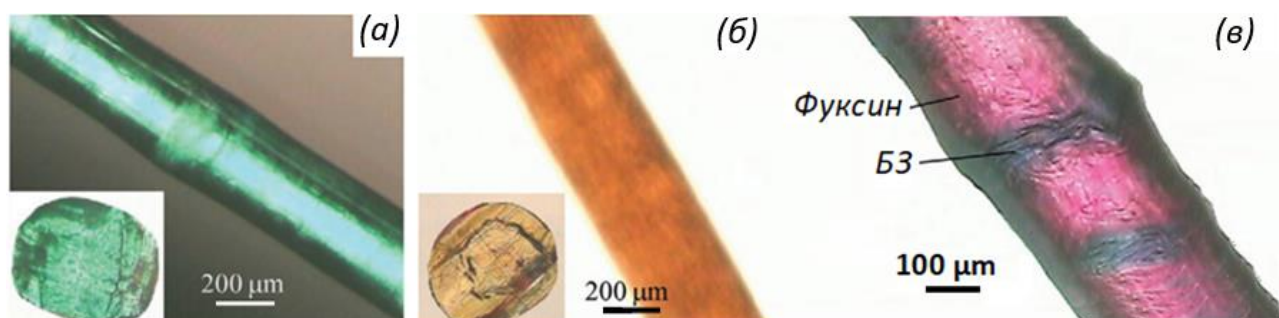


Рисунок 37. Оптические микрофотографии (тонкий поперечный срез и вид сбоку) волокон ПЛ, содержащих БЗ (а), молекулярный йод (б). Микрофотография волокна, содержащего одновременно БЗ (зелёные участки) и фуксин (розовые участки) приведена в части (в).

Растяжение проводили со скоростью 25%/мин до степени деформации 600-700%. Установлено, что в этом случае биоактивная добавка, растворенная в ААС, проникает в пористую структуру формирующихся крейзов. На высоких степенях удлинения, когда происходит коллапс фибриллярно-пористой структуры крейзов, наблюдается синерезис жидкой среды, а растворенная добавка оказывается «запечатанной» в объеме волокна.

Методом оптической микроскопии был изучен характер распределения добавок в волокнах. Из анализа полученных микрофотографий следует, что волокна ПЛ прокрашиваются по всему диаметру (рис. 37*а,б*), что указывает на формирование открыто-пористой структуры в процессе растяжения, доступной для молекул красителя. Важно отметить, что краситель строго локализован в пределах крейзов и полностью отсутствует в областях неориентированного полимера.

Также получены ПЛ волокна, содержащие два несмешивающихся и разделенных красителя – БЗ и фуксин (рис. 37*в*). В этом случае на первом этапе изотропное волокно растягивали в спиртовом растворе фуксина до степени деформации 100%. Затем, высушенное и, заполненное первым компонентом волокно, переносили в раствор второго компонента – БЗ и деформировали также на 100%. Следует отметить, что создание подобных многокомпонентных материалов возможно только при реализации механизма классического крейзинга, т.е. при одновременном существовании пористых крейзов и достаточного количества блочных областей. В этом случае последовательное растяжение волокна в растворах с различными функциональными веществами позволит на каждой стадии растяжения вводить новый компонент исключительно в крейзы, которые будут формироваться в оставшихся блочных частях, и не затрагивать уже деформированные области полимера.

Биоактивные волокна на основе ПКЛ и ПДО получали путем пропитки пористых матриц, сформированных в процессе деформации изотропных волокон в этаноле (ПКЛ) и на воздухе (ПДО), спиртовыми растворами антисептических препаратов (рис. 38, *а-г*). Пористую структуру

деформированных волокон ПКЛ после удаления жидкой среды предварительно стабилизировали, используя отжиг в изометрических условиях в течение 30 мин при температуре 30 °С.

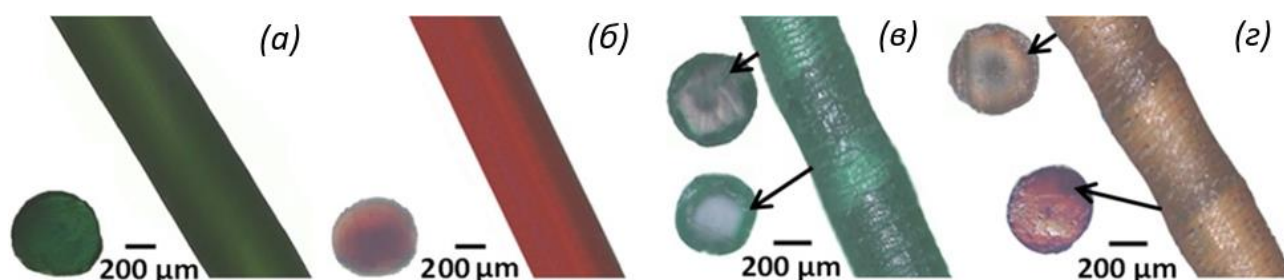


Рисунок 38. Оптические микрофотографии (тонкий поперечный срез и вид сбоку) волокон ПКЛ (*а, б*) и ПДО (*в, з*), содержащих БЗ (*а* и *в*) и молекулярный йод (*б* и *з*).

Оптимальное время выдерживания пористых матриц в спиртовых растворах с биоактивными добавками составляет 1 ч в растворе йода и 24 ч в растворе БЗ.

В работе получены волокна с содержанием второго компонента от 0.05 до 6.00 мас.% (табл. 6). Количество введенного наполнителя зависит от его природы и концентрации в исходном растворе.

Таблица 6. Способы получения и характеристики наполненных волокон.

Полимер	Способ введения добавок	Добавка	Концентрация добавки в ААС, мас. %	Содержание добавки в волокне, мас. %
ПЛ	в процессе классического крейзинга	БЗ	0.5	0.05
			5	0.8
		Йод	10	6
			3	1
		Фуксин + БЗ	0.5/0.5	–
ПКЛ	пропитка пористых волокон, сформированных в процессе делокализованного крейзинга	БЗ	5	1
		Йод	10	5
ПДО	пропитка пористых волокон, сформированных в процессе одноосной деформации на воздухе в режиме автоколебаний	БЗ	5	1.5
		Йод	10	4

Структурно-морфологические исследования ПЛ волокон, содержащих йод, были проведены методами электронной микроскопии (рис. 39).

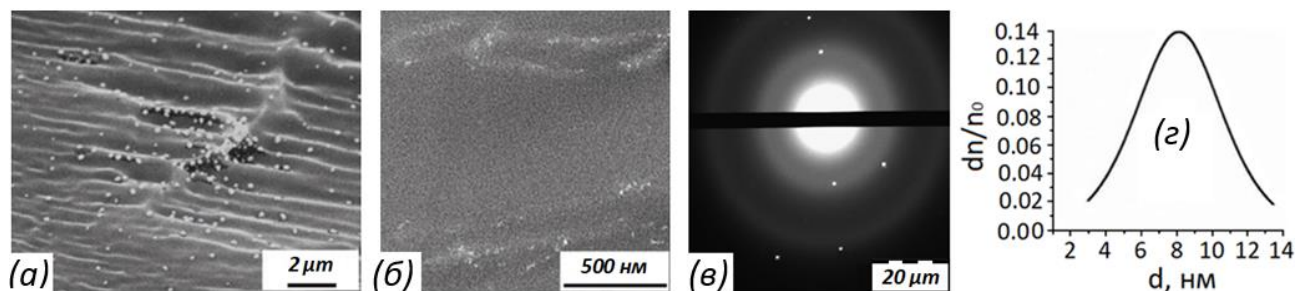


Рисунок 39. (а) СЭМ и (б) ПЭМ-микрофотографии хрупкого скола и ультратонкого среза ПЛ волокна, деформированного на 600% в 10%-ном водно-этанольном растворе йода; (в) – электронограмма, полученная от части йодсодержащего композита; (г) – распределение частиц йода по размерам в ПЛ матрице.

Дискретные кристаллические частицы йода размером 3-14 нм (рис. 39г) обнаружены во всем объеме полимерной матрицы. Эти частицы образуют по границам пор цепочечные структуры (рис. 39б). На СЭМ-микрофотографии (рис. 39а) видны более крупные частицы до 100 нм, которые, по-видимому, представляют собой агрегаты мелких частиц.

Были рассчитаны межплоскостные расстояния из полученной картины рассеяния электронов (рис. 39в), которые оказались равны 0.309, 0.244, 0.202 и 0.181 нм, что с достаточно хорошей точностью совпадает с табличными данными межплоскостных расстояний для йода [139].

Таким образом, структурно-механическая модификация биоразлагаемых алифатических сложных полиэфиров, сопровождающаяся формированием пористой структуры, позволяет одновременно вводить и диспергировать до нанометрового уровня второй компонент в полимерных волокнах, придавая им новые функциональные свойства.

3.2.2 Механические свойства полученных волокнистых материалов

Деформационно-прочностные свойства полученных волокон ПЛ исследовали методом динамометрии (рис. 40).

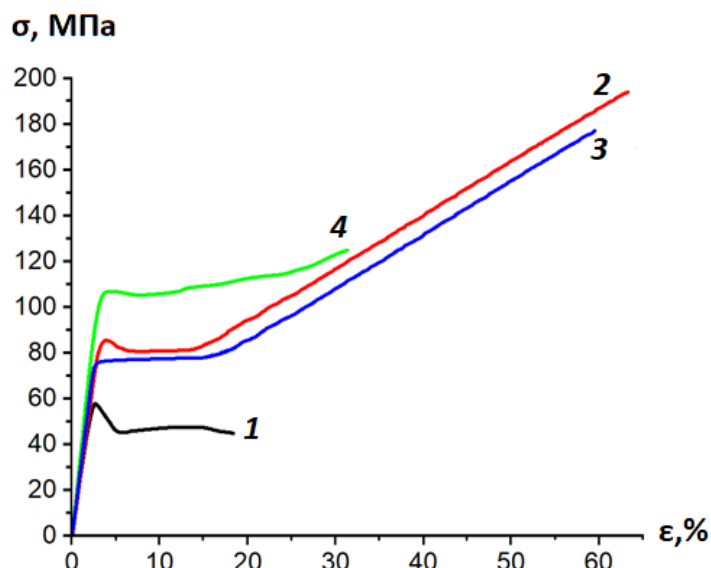


Рисунок 40. Динамометрические кривые, полученные в процессе одноосной деформации: 1 – изотропного ПЛ волокна ($\epsilon=0\%$); 2 – ПЛ волокна без добавки ($\epsilon=600\%$); 3 – ПЛ волокна с БЗ ($\epsilon=600\%$ и 0.8 мас. % БЗ); 4 – ПЛ волокна с йодом ($\epsilon=600\%$ и 6 мас. % йода).

Ориентация и, сопровождающая ее низкотемпературная кристаллизация в процессе крейзинга, для волокон ПЛ приводят к значительному повышению их прочности и устранению проблемы повышенной хрупкости. Действительно, из рис. 40 (кривая 2) следует, что прочность ориентированного кристаллического волокна возрастает в 4 раза относительно исходного (рис. 40, кривая 1) и достигает 200 МПа, сохраняя при этом достаточно хорошую деформируемость (разрывное удлинение $\sim 60\%$). Прочность подобных волокон в простом узле составила 80-120 Н при диаметре волокна 300-350 мкм (метрический размер 3-3.5), что в 2-3 раза выше требуемой прочности для синтетических монофиламентных шовных нитей.

Введение 0.8 мас.% БЗ в ПЛ волокна (и 1 мас.% в ПКЛ волокна) практически не оказывает влияния на механические свойства в процессе хранения вплоть до года (рис. 40, кривая 3). Введение 6 мас.% йода вызывает некоторое снижение прочности и разрывного удлинения волокон до 125 МПа и 31% соответственно (рис. 40, кривая 4). В процессе хранения йодсодержащие ПЛ волокна становятся хрупкими спустя 2-3 недели, что, вероятно, связано с протеканием реакций деструкции под действием йода.

3.2.3 Влияние структурно-механической модификации и наполнителя на скорость гидролитической деструкции полиэфирных волокон

Одна из важнейших задач при использовании биоразлагаемых полимеров – научиться контролируемо проводить их деструкцию. В работе изучено влияние структуры волокон, сформированной в процессе крейзинга, а также введенного функционального наполнителя (на примере йода) на скорость гидролитической деструкции полиэфирных волокон. В качестве объектов исследовали ПЛ волокна, деформированные в водно-этанольной смеси ($\epsilon=600\%$) по механизму классического крейзинга без добавки, а также йодсодержащие волокна (1 и 6 мас.% йода). Для таких волокон характерно наличие ориентированной структуры, содержащей вытянутые поры, которые образовались в результате неполного коллапса фибриллярно-пористой структуры крейзов. Исследовали также особенности деструкции ненаполненных и йодсодержащих (5 мас.% йода) ПКЛ волокон с открыто-пористой структурой, сформированной в процессе деформации по механизму делокализованного крейзинга ($\epsilon=100\%$). Для сравнения изучали деструкцию изотропных волокон в аналогичных условиях.

Сухие образцы помещали в натрий-фосфатный буфер (PBS) (10 мМ Na_2HPO_4 , 0.15 М NaCl ; pH 7.4), который является изотоническим и часто используется в качестве модельной среды для биологических исследований. Эксперимент проводили при температуре, соответствующей температуре тела человека, 37 °С.

Важно отметить, что за время эксперимента (8 недель для ПЛ и 10 недель для ПКЛ) внешний вид, молекулярно-массовые характеристики и механические свойства изотропных волокон ПЛ и ПКЛ практически не изменились.

Существенное изменение молекулярно-массовых характеристик волокон ПЛ, деформированных по механизму классического крейзинга, наблюдается уже через месяц проведения эксперимента, а именно, через 5 недель значения M_n и M_w снижаются в 1.6 и 1.3 раз соответственно, а дисперсность возрастает до 2.4 (рис. 41а и табл. 7).

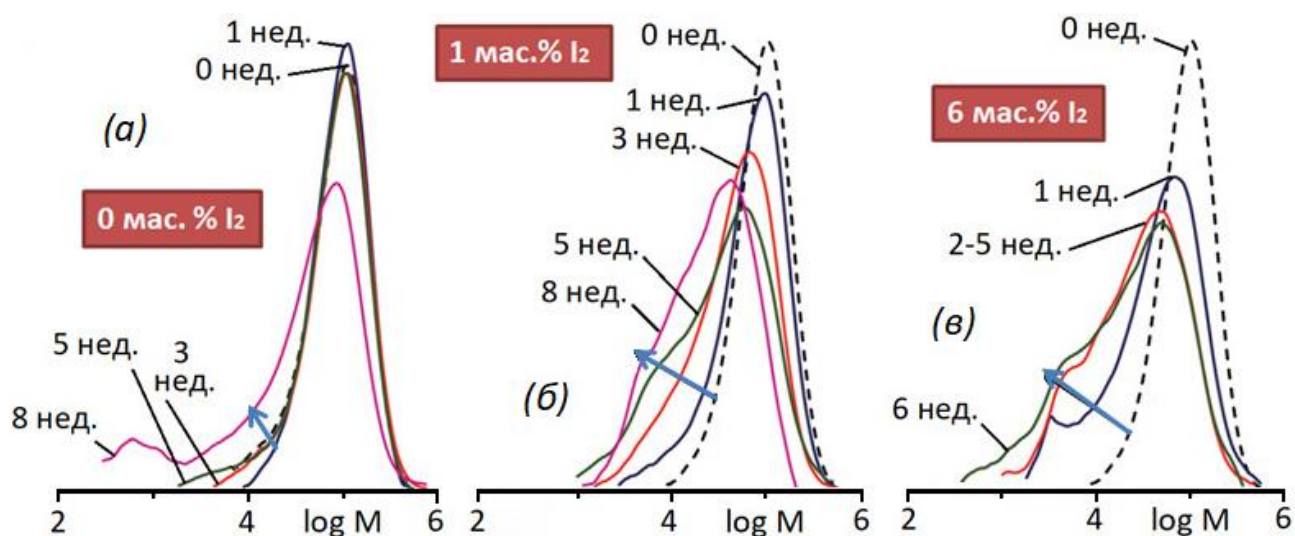


Рисунок 41. Кривые молекулярно-массового распределения (ММР) для волокон ПЛ со степенью деформации 600% и, содержащих 0 (а), 1 (б) и 6 мас.% (в) йода после их выдерживания в растворе PBS при 37 °С. Стрелкой указано увеличение времени гидролиза.

Таблица 7. Молекулярно-массовые характеристики (определены методом ГПХ) волокон ПЛ со степенью деформации 600% без йода и, содержащих разное количество йода (1 и 6 мас. %), после их выдерживания в растворе PBS при 37 °С.

Время гидролиза, нед.	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n
0 мас.% I ₂			
0	74.4	141.0	1.89
2	76.6	132.6	1.73
5	46.1	109.0	2.36
8	29.0	86.0	2.97
1 мас.% I ₂			
0	73.5	114.4	1.56
2	30.0	81.0	2.70
5	16.3	62.2	3.82
8	15.5	40.9	2.64
6 мас.% I ₂			
0	73.5	114.4	1.56
1	22.9	77.0	3.36
2-5	15.4	54.5	3.54
6	9.4	51.0	5.43

Через 8 недель происходит изменение вида кривой ММР – на ней появляется второй пик, относящийся к низкомолекулярной олигомерной фракции массой 500-1500 Да.

Введение наноразмерных частиц йода в структуру крейзов позволяет дополнительно регулировать скорость гидролитической деструкции ПЛ. Для волокон, содержащих только 1 мас.% йода, уже через 1 неделю начинает изменяться вид кривой ММР – она становится шире, а пик постепенно смещается в область более низких молекулярных масс (рис. 41б). На кривой, полученной через 5 недель, отчетливо видно плечо, которое можно отнести к появлению в образце отдельной низкомолекулярной фракции. При этом двукратное уменьшение M_n происходит уже через 2 недели. Сравнение величин средних ММ для волокон без йода и, содержащих 1 мас.% йода, через 8 недель выдерживания в PBS показало, что для йодсодержащих образцов они в 2 раза меньше (табл. 7).

Введение 6 мас.% йода в ПЛ волокно привело к неоднозначному эффекту. С одной стороны, для этого образца уже после 1 недели пребывания в растворе PBS была обнаружена низкомолекулярная фракция полимера 3000-4000 Да. С другой стороны, после 2 недель процесс гидролитического разложения замедлился – кривые ММР после 2-6 недель пребывания в PBS практически совпадают (рис. 41в, табл. 7). Это может быть связано с тем, что через 2 недели большая часть йода из волокна переходит в окружающий раствор, а йодсодержащее волокно практически теряет свою окраску. Отметим, что в случае волокон, содержащих 1 мас.% йода подобного значительного вымывания не наблюдается. Возможно, процессы коллапса для образцов, содержащих 1 и 6 мас.% йода протекали в разной степени завершенности. При более высокой концентрации частиц наполнителя коллапс пористой структуры волокна менее выражен, поэтому добавка оказывается более доступной для раствора PBS [130].

Весьма неожиданным оказалось то, что создание открыто-пористой структуры в волокнах ПКЛ по механизму делокализованного крейзинга не оказывает ускоряющего влияния на деструкцию – в течение 10 недель молекулярно-массовые характеристики полимера остались практически неизменными (рис. 42а, табл. 8). Введение йода резко снижает ММ полимера

еще до помещения в гидролитически активную среду, а именно, M_n и M_w снижаются в 19 и 3 раза соответственно. При этом отметим, что дальнейшее выдерживание волокон ПКЛ с йодом в среде PBS слабо влияет на характеристики полимера. Наиболее вероятно, это связано с быстрым вымыванием йода из открыто-пористой структуры волокна в фосфатный буфер.

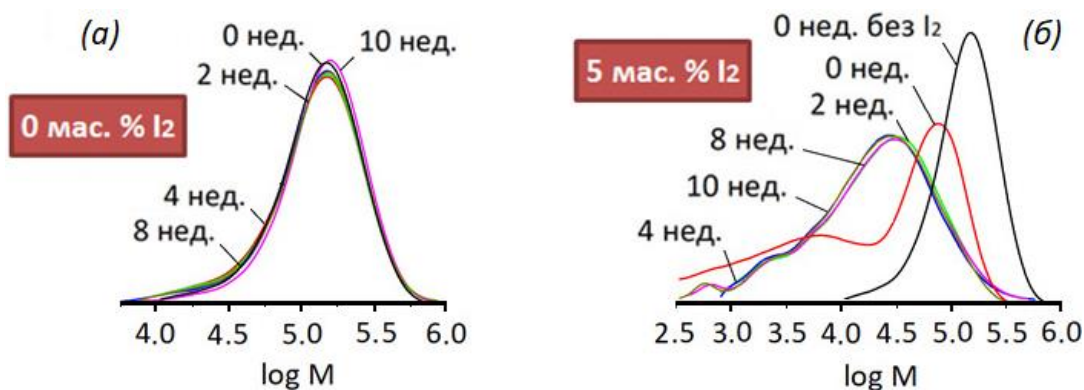


Рисунок 42. Кривые ММР для волокон ПКЛ со степенью деформации 100% и, содержащих 0 (а) и 5 мас.% (б) йода, после их выдерживания в растворе PBS при 37 °С.

Таблица 8. Молекулярно-массовые характеристики (определены методом ГПХ) пористых волокон ПКЛ со степенью деформации 100% и, содержащих 0 и 5 мас.% йода, после их выдерживания в растворе PBS при 37 °С.

Время гидролиза, нед.	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n
0 мас.% I ₂			
0 (изотр. до помещ в PBS)	112.0	169.0	1.51
2	92.9	161.6	1.74
4	93.1	162.3	1.74
8	96.1	165.1	1.71
10	97.0	166.0	1.71
5 мас.% I ₂			
0	5.8	55.2	9.52
2	10.8	45.0	4.17
4	10.5	43.5	4.14
8	8.8	45.0	5.11
10	8.4	38.5	4.58

Чувствительными к процессу деструкции оказались механические характеристики волокон. Механические испытания предварительно высушенных образцов проводили на воздухе при скорости растяжения 25%/мин. Волокна ПЛ, деформированные по механизму крейзинга, сохраняют

свою прочность на высоком уровне и не охрупчиваются после месяца выдерживания в PBS (рис. 43а).

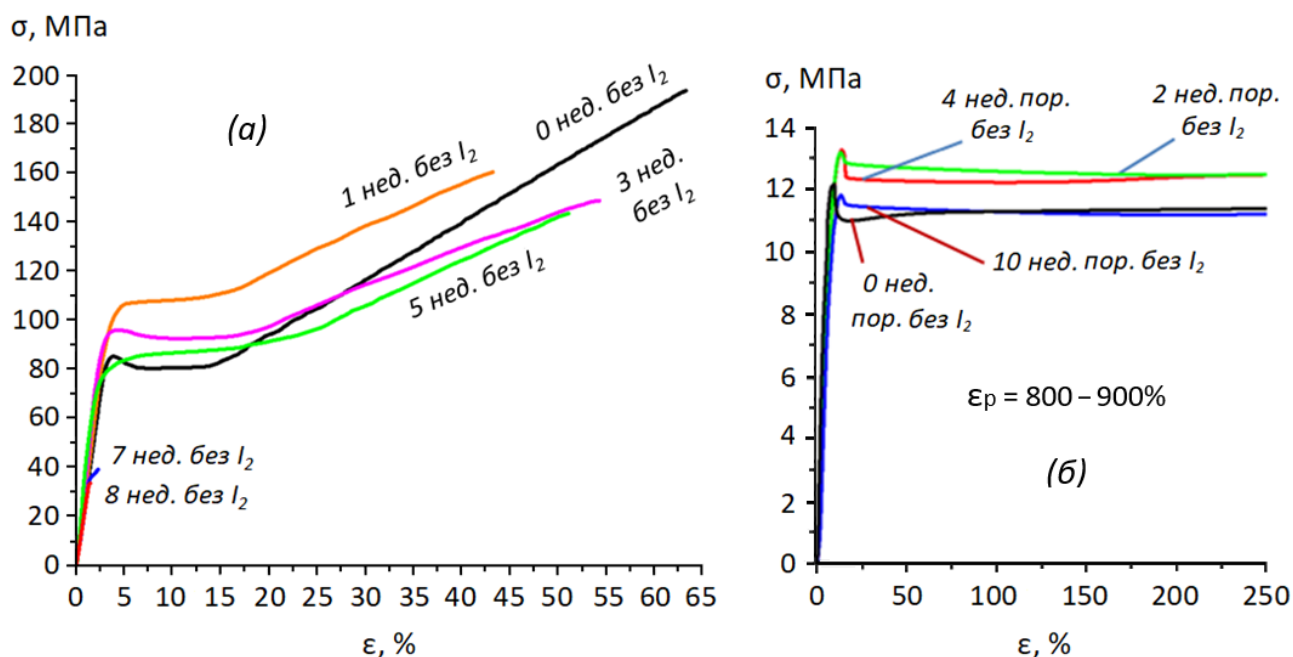


Рисунок 43. Динамометрические кривые, полученные в процессе деформации ненаполненных (крейзованных) волокон ПЛ (а) и ПКЛ (б) после их выдерживания в растворе PBS. В части (б) приведены только начальные участки кривых (до $\epsilon=250\%$).

Значительное снижение механических характеристик (разрывное удлинение и прочность) наблюдали после 5-6-ти недель проведения деструкции. Образцы становятся очень хрупкими, их разрывное удлинение уменьшается примерно до 1-2%, а прочность снижается в 2 раза до 35 МПа.

Механические свойства пористых ненаполненных ПКЛ волокон практически не изменились через 10 недель пребывания в растворе PBS (прочность 14-16 МПа и удлинение 800-900%) (рис. 43б).

Введение йода существенно снижает механические характеристики полимерных матриц. Образцы ПЛ с наночастицами йода демонстрировали повышенную хрупкость (разрывные удлинения не превышали 5%) уже после 1 недели пребывания в гидролитически активной среде, независимо от содержания йода (рис. 44а). Через 3 недели пребывания йодсодержащих волокон в растворе PBS их прочность снизилась в 3-6 раз, и разрывные удлинения не превышали 1-2%. Для волокон с большим временем деструкции

не удалось определить механические характеристики из-за чрезвычайной хрупкости и невозможности их зафиксировать для проведения испытаний.

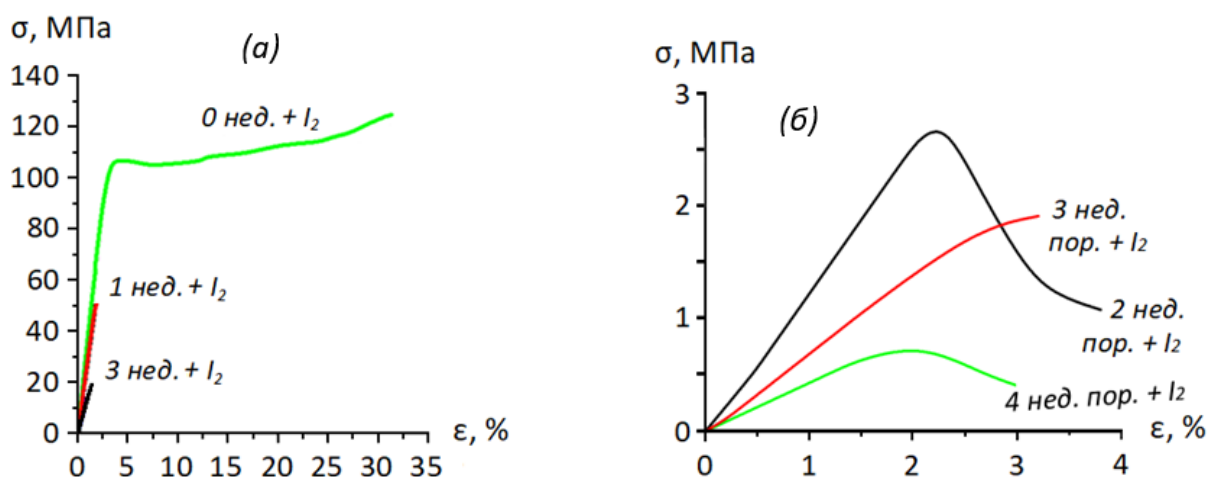


Рисунок 44. Динамометрические кривые, полученные в процессе деформации йодсодержащих волокон ПЛ (6 мас.% йода) (а) и ПКЛ (5 мас. % йода) (б) после их выдерживания в растворе PBS.

Введение йода в ПКЛ волокна также приводит к значительному снижению их механических свойств – через 2 недели выдерживания в PBS разрывное удлинение не превышает 4% (800-900% до гидролиза), а прочность составляет менее 3 МПа (14-16 МПа до гидролиза) (рис. 44б).

Таким образом, обнаруженный в работе эффект ускорения гидролитической деструкции для биоразлагаемых полиэфирных волокон, содержащих йод, может найти применение в области разработки материалов с контролируемыми сроками разложения.

3.2.3.1 Исследование процесса деструкции поли(ε-капролактона) под действием йода

В экспериментах по исследованию особенностей гидролитической деструкции ненаполненных и йодсодержащих полиэфирных волокон в среде PBS было обнаружено, что разложение протекает быстрее для йодсодержащих образцов. Более того, при непродолжительном (15-30 мин) выдерживании пористых ПКЛ волокон в этанольном растворе йода наблюдали значительное снижение ММ полимера еще до помещения в гидролитически активную среду (рис. 42б, табл. 8). Также установлено, что ПЛ волкона с йодом (6 мас. %)

становятся хрупкими в процессе хранения спустя 2-3 недели с момента получения в то время, как ненаполненные (ориентированные) волокна сохраняют механические свойства на высоком уровне, по крайней мере, несколько месяцев. Все эти наблюдения подвели к проведению более детального исследования деструкции полиэфирных волокон под действием йода. Систематические исследования были проведены для изотропных ПКЛ волокон. Образцы полимера выдерживали разное время в 10%-ном водно-этанольном растворе йода или в парах кристаллического йода. Для сравнения исходное волокно выдерживали в этаноле в течение 24 ч для определения вклада спирта в деструкцию. Изменение молекулярно-массовых характеристик образцов определяли методом ГПХ.

На рис. 45 представлены кривые сорбции йода изотропными ПКЛ волокнами из концентрированного этанольного раствора йода и газовой фазы галогена.

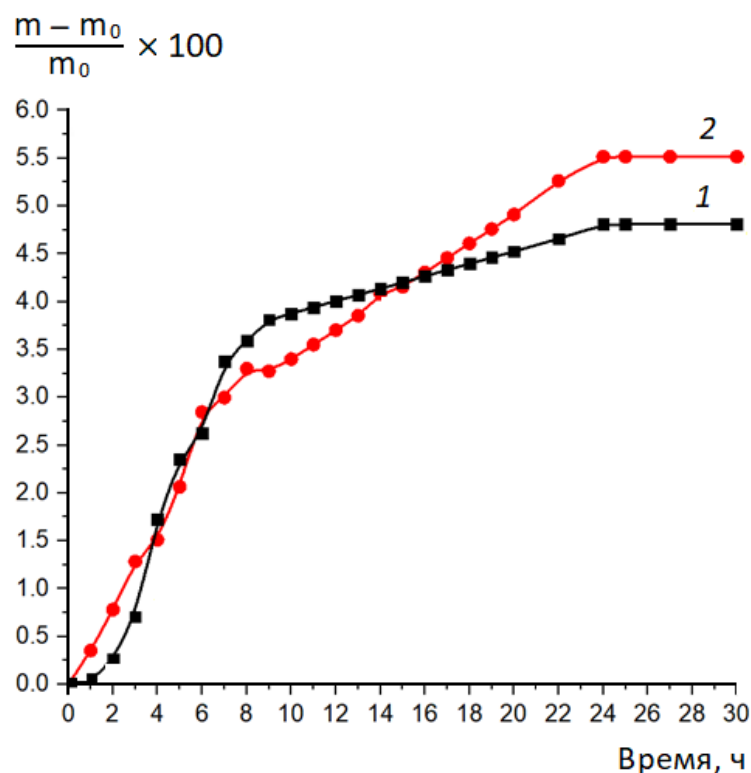


Рисунок 45. Кинетические кривые сорбции йода изотропными ПКЛ волокнами из 10%-ного этанольного раствора йода (кривая 1) и газовой фазы галогена (кривая 2).

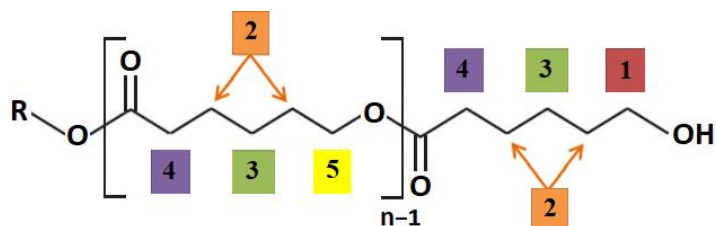
Из рис. 45 следует, что предельное насыщение волокон йодом из его спиртового раствора или газовой фазы достигается за одно и то же время (24 ч) и составляет 4.8 и 5.5 мас.% йода соответственно.

Обнаружено, что деструкция ПКЛ протекает интенсивно как в растворе, так и в парах йода – снижаются значения M_n и M_w (табл. 9). Этанол практически не оказывает влияния на характеристики полимера в течение 24 ч.

Таблица 9. Молекулярно-массовые характеристики изотропных ПКЛ волокон, определенные методом ГПХ, после их выдерживания в этанольном растворе йода или в парах йода.

Среда	Время выдерживания, ч	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n
воздух	0	112	169	1.51
этанол	24	105	162	1.54
10%-ный раствор йода в этаноле	1	87	146	1.68
	3	42	98	2.33
	15	18	53	2.94
	24	13	38	2.92
пары йода	15	7	25	3.57
	24	9	22	2.44

На рис. 46 приведены ^1H -ЯМР спектры изотропных волокон ПКЛ, полученные после их выдерживания в течение 3, 15 и 24 ч в растворе и парах йода. В повторяющемся мономерном звене ПКЛ содержится пять метиленовых групп ($-\text{CH}_2-$), каждая из которых содержит два атома водорода («протона»). Две метиленовые группы, обозначенные цифрой 2, имеют схожее химическое окружение, поэтому их сигналы перекрываются в области химических сдвигов от 1.50 до 1.80 м.д. Оставшиеся три метиленовые группы дают сигналы на спектрах в областях 1.30-1.50, 2.15-2.45 и 3.90-4.20 м.д., поскольку они обладают собственным химическим окружением. Сигнал от концевых гидроксильных групп макромолекул ПКЛ наблюдается в области 3.65 м.д. (триплет, 3H) и обозначен цифрой 1.



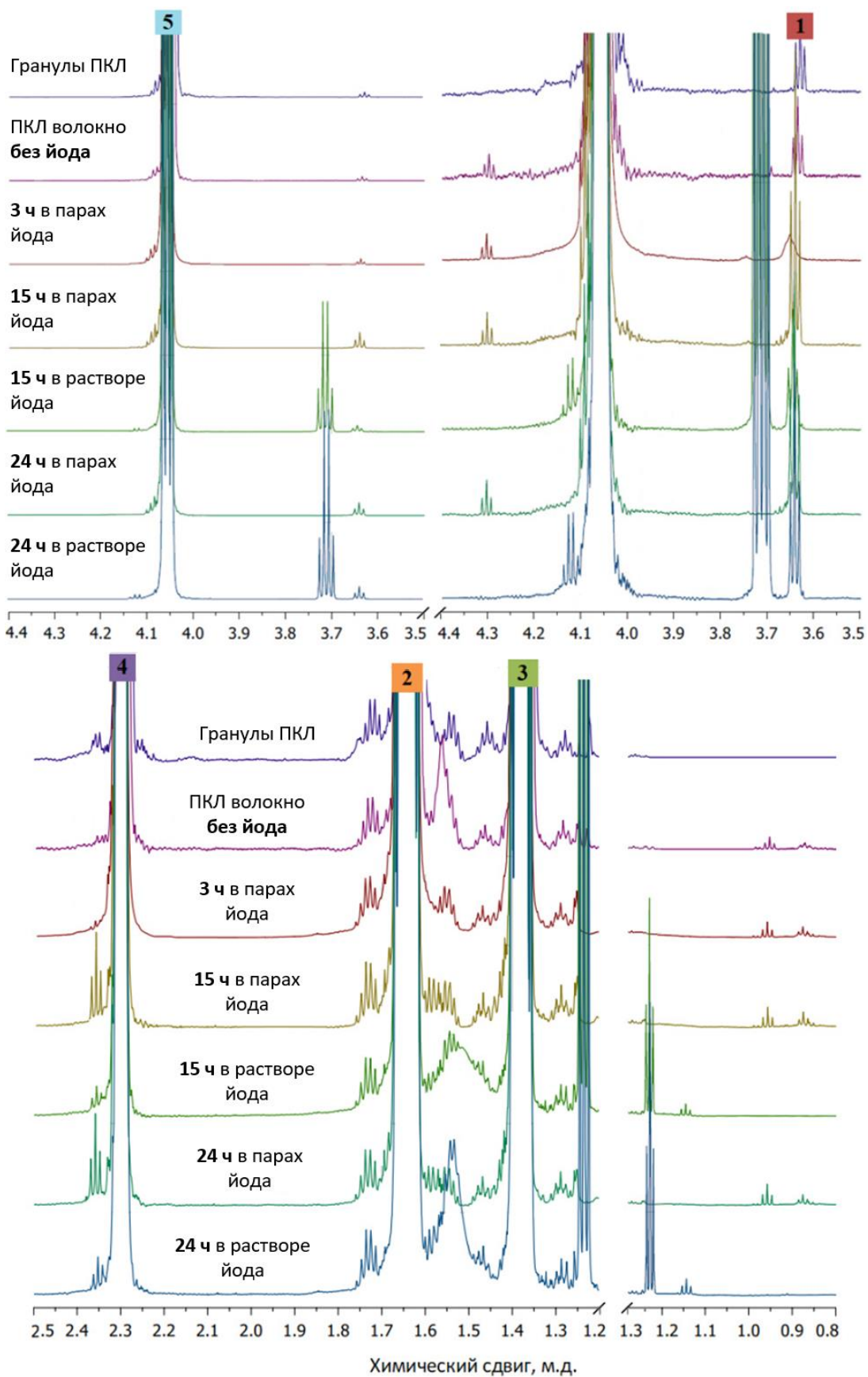


Рисунок 46. ¹H-ЯМР спектры (CDCl₃) изотропных ПКЛ волокон, полученные после их выдерживания в течение 3, 15 и 24 ч в 10%-ном водно-этанольном растворе йода и парах йода.

При детальном анализе спектров обнаруживаются сигналы, отличные от сигналов групп основной цепи полимера. В частности, в спектре исходного волокна, полученного из гранул полимера методом экструзии, появляются сигналы низкой интенсивности в виде триплетов в областях химических сдвигов 0.87, 0.95 и 4.30 м.д. Предполагается, что два соседних триплета в сильном поле (0.87 и 0.95 м.д.) относятся к концевым метильным группам, а триплет в слабом поле (4.30 м.д.) представляет собой сигнал от протона при α -углеродном атоме, связанном с гидроксильной группой $(-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-)$. Образование этих групп происходит, вероятно, при протекании термоокислительной деструкции полимера (в незначительной степени) в экструдере в процессе формования волокон из гранул. При помещении волокон в спиртовой раствор йода указанные малоинтенсивные сигналы исчезают, что, возможно, указывает на протекание реакций с участием этих групп.

В спектрах образцов волокон, выдержанных в спиртовом растворе йода, наблюдаются сигналы при 3.72 (квартет, 2H) и 1.23 м.д. (триплет, 3H), принадлежащие протонам групп этилового спирта (остаточное количество в матрице). Высушивание (в течение 24 ч) в свободных условиях образца, извлеченного из раствора йода (до получения ЯМР спектра), приводит к тому, что в спектре исчезает квартет метиленовой группы этанола (3.72 м.д.) при сохранении триплета меньшей интенсивности приблизительно в той же области – 1.25 м.д. Появления новых сигналов после высушивания образца не наблюдали. Таким образом, в диапазоне 1.20-1.27 м.д. перекрываются два триплета, один из которых принадлежит метильной группе этанола.

Выдвинуто предположение, что сигналы при 4.12 (квартет, 2H) и 1.25 м.д. (триплет, 3H), наблюдающиеся исключительно в спектрах образцов, выдержанных в растворе йода, принадлежат концевым группам $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, образование которых становится возможным при протекании реакции алкоголиза (переэтерификации) ПКЛ в присутствии этанола. Этому способствует кислая среда водно-этанольного раствора йода, рН которого после приготовления за сутки уменьшался с 4.1 до 3.4. Разрыв

сложноэфирной связи цепи под действием этанола в кислой среде должен приводить к образованию двух более коротких цепей, одна из которых будет содержать концевую гидроксильную группу (вклад в увеличение интенсивности сигнала концевой группы при 3.65 м.д.), а другая – концевую группу $-C(O)O-CH_2-CH_3$, согласно схеме 6:

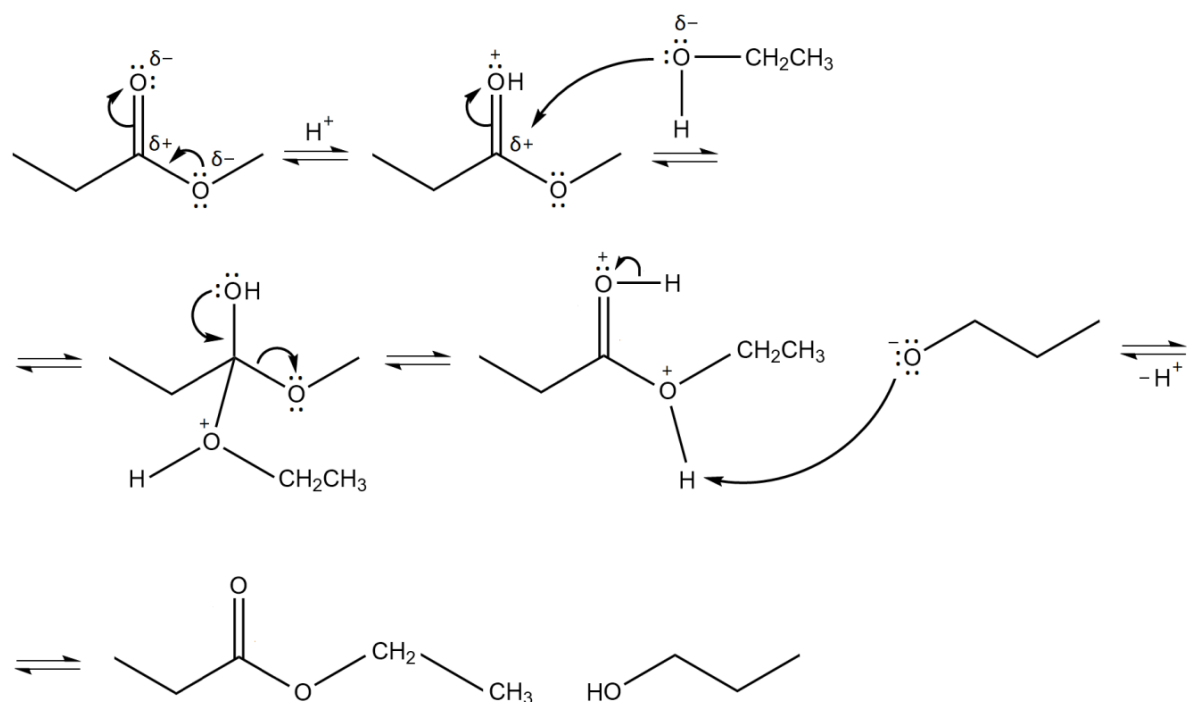


Схема 6. Предполагаемый механизм реакции алкоголиза (перезэтерификации) ПКЛ под действием этанола в кислой среде.

При анализе 1H -ЯМР спектров образцов, выдержанных в парах йода, новые сигналы не были обнаружены. При этом, из полученных данных ГПХ (табл. 9) следует, что в парах йода деструкция полимера протекает в существенной степени. Можно предположить, что сигналы от новых групп, образующихся в процессе разложения в газовой фазе, перекрываются с сигналами от основных групп полимера.

Выдвинуто предположение, что деструкция ПКЛ в парах йода протекает по цепному (свободнорадикальному) механизму с участием радикалов йода, образование которых возможно в ходе реакции фотолиза молекулярного йода [140]. Для подтверждения гипотезы об участии частиц радикального типа в актах деструкции, использовали ингибитор цепных реакций, протекающих по свободнорадикальному механизму – ТЕМПО. Изотропные волокна ПКЛ

предварительно (до взаимодействия с йодом в газовой фазе) были выдержаны в 1%-ном этанольном растворе ингибитора. Подобная обработка позволила получить образцы, содержащие 0.4 мас.% ТЕМПО, которые, на следующем этапе, вместе с образцами без ТЕМПО выдерживали в парах йода в течение 12 ч. Изменение молекулярно-массовых характеристик образцов определяли методом ГПХ (рис. 47, табл. 10).

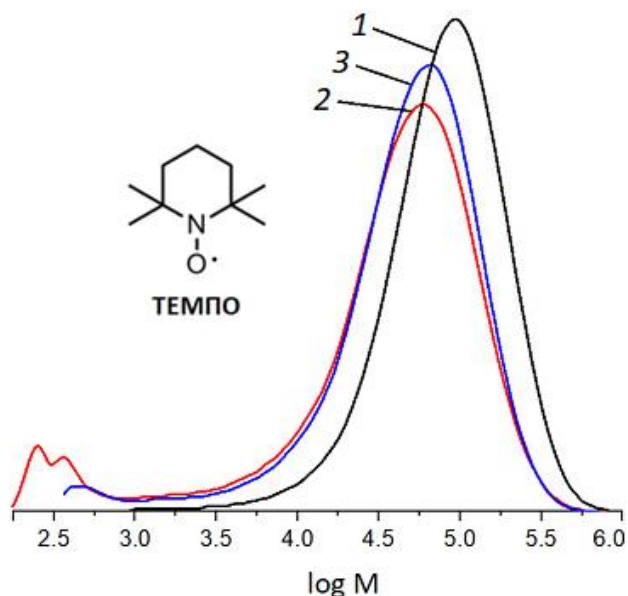


Рисунок 47. Кривые ММР для изотропного ПАКЛ волокна без ТЕМПО (2) и волокна, содержащего 0.4 мас.% ТЕМПО (3), после их выдерживания в парах йода в течение 12 ч. Кривая (1) – изотропное ПАКЛ волокно (без йода).

Таблица 10. Молекулярно-массовые характеристики (определены методом ГПХ) для изотропного ПАКЛ волокна без ингибитора и волокна, содержащего 0.4 мас.% ТЕМПО, после их выдерживания в парах йода в течение 12 ч.

Образец	Время выдерживания, ч	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n
ПАКЛ волокно без ТЕМПО	-	48.8	107.6	2.2
	12	3.6	51.5	14.3
ПАКЛ волокно с ТЕМПО	12	13.2	69.3	5.3

Из анализа данных ГПХ (табл. 10) следует, что для изотропного ПАКЛ волокна с ТЕМПО молекулярно-массовые характеристики (M_n и M_w) сохраняются на более высоком уровне после контакта с йодом по сравнению с образцом без ингибитора за один и тот же промежуток времени.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать йод в качестве эффективного регулятора скорости деструкции алифатических

сложных полиэфиров, что может быть использовано для разработки биоактивных материалов с программируемыми сроками разложения.

3.2.4 Биоактивные свойства полученных волокнистых материалов

Микробиологические испытания. Полученные в работе волокна с различными биоактивными наполнителями были исследованы на антимикробную активность на тест-штаммах грамотрицательных бактерий рода *Escherichia coli* и грибковой культуры *Candida albicans*. Образцы модифицированных волокон помещали в чашки Петри с предварительно выращенными на агаровой среде культурами микроорганизмов (рис. 48).



Рисунок 48. Результаты микробиологических испытаний для образцов исходных пористых полиэфирных волокон (1) и образцов, содержащих БЗ (2) или йод (3) в культуре *Candida albicans*.

Оценку антимикробной активности проводили спустя 24 ч путем измерения зон задержки роста микроорганизмов (в миллиметрах) вокруг образцов волокон. Результаты испытаний представлены в табл. 11.

Таблица 11. Результаты микробиологических испытаний

Матрица	Добавка	Концентрация добавки в волокне, мас. %	Культура	Зона задержки роста, мм
ПЛ	БЗ	0.8	<i>Candida albicans</i>	7
			<i>Escherichia coli</i>	5
	Йод	6	<i>Candida albicans</i>	1
			<i>Escherichia coli</i>	1
ПКЛ	БЗ	1	<i>Candida albicans</i>	4
			<i>Escherichia coli</i>	4
	Йод	5	<i>Candida albicans</i>	1
			<i>Escherichia coli</i>	1
ПДО	БЗ	1.5	<i>Candida albicans</i>	7
			<i>Escherichia coli</i>	4
	Йод	4	<i>Candida albicans</i>	6
			<i>Escherichia coli</i>	2

Для ненаполненных волокон во всех культурах наблюдали сплошной рост, что указывает на отсутствие активности. Выраженную антимикробную активность по отношению к культурам *Candida albicans* и *Escherichia coli* проявляли все образцы полиэфирных волокон, содержащих БЗ – размер зоны задержки роста составил 4-7 мм (табл. 11). Образцы волокон с йодом демонстрировали слабую антимикробную активность по отношению к выбранным культурам за данный период оценки, кроме образцов ПДО волокон с йодом в культуре *Candida albicans*, для которых диаметр зоны задержки роста составил 6 мм.

Поскольку материалы, содержащие БЗ, показали высокую биоактивность, в работе была изучена кинетика выделения БЗ из волокна ПЛ в среде PBS при 37 °С в течение 10 недель. Для определения концентрации выделившейся добавки использовали метод спектрофотометрии. Обнаружено, что процесс имеет периодический характер (рис. 49), а именно, волокно интенсивно выделяет БЗ течение первых 3 сут (0.16 мкг/мг волокна). Этим обусловлена антимикробная активность волокна ПЛ с БЗ, которая важна в первые несколько суток. Затем 3 недели концентрация БЗ остается неизменной, по прошествии которых процесс выделения возобновляется.

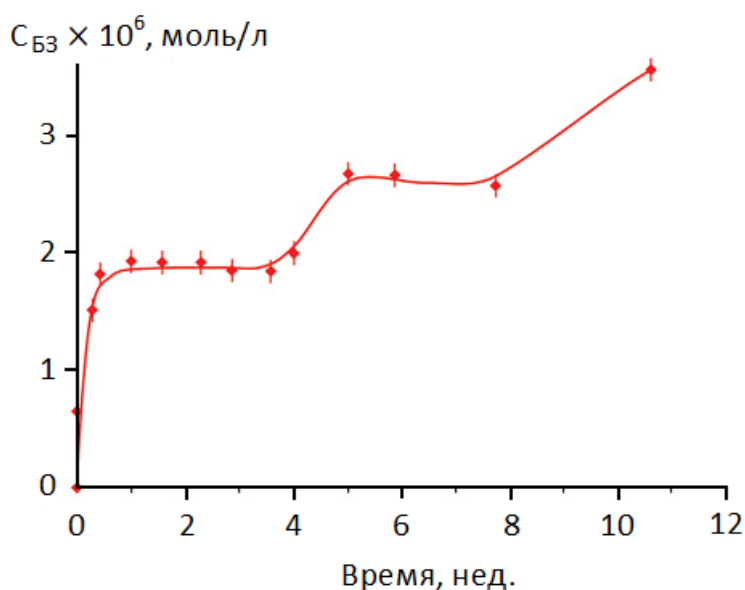


Рисунок 49. Кинетика выделения БЗ из волокна ПЛ в натрий-фосфатный буфер PBS. Начальная концентрация БЗ в образце составляла 0.8 мас.%.

Такой «ступенчатый» характер процесса, возможно, связан с тем, что БЗ находится в коллапсировавшей структуре волокна и его выход может быть затруднен. Поэтому в первые дни происходит выделение БЗ из наиболее доступного приповерхностного слоя. Следующая порция добавки начинает выделяться, по-видимому, только когда в результате протекания процессов гидролитической деструкции структура волокна в объеме разрыхляется.

Гистологические исследования *in vivo*. Изучена реакция тканей живого организма (крыса) на структурно-модифицированные ПЛ волокна (степень деформации 600%) без йода и, содержащих йод (6 мас.%). Для этого образцами волокон толщиной 380 мкм была прошита мышца крысы на глубину 0.5 см. Через 21 день по стандартной методике получены гистологические поперечные срезы, которые представлены на рис. 50.

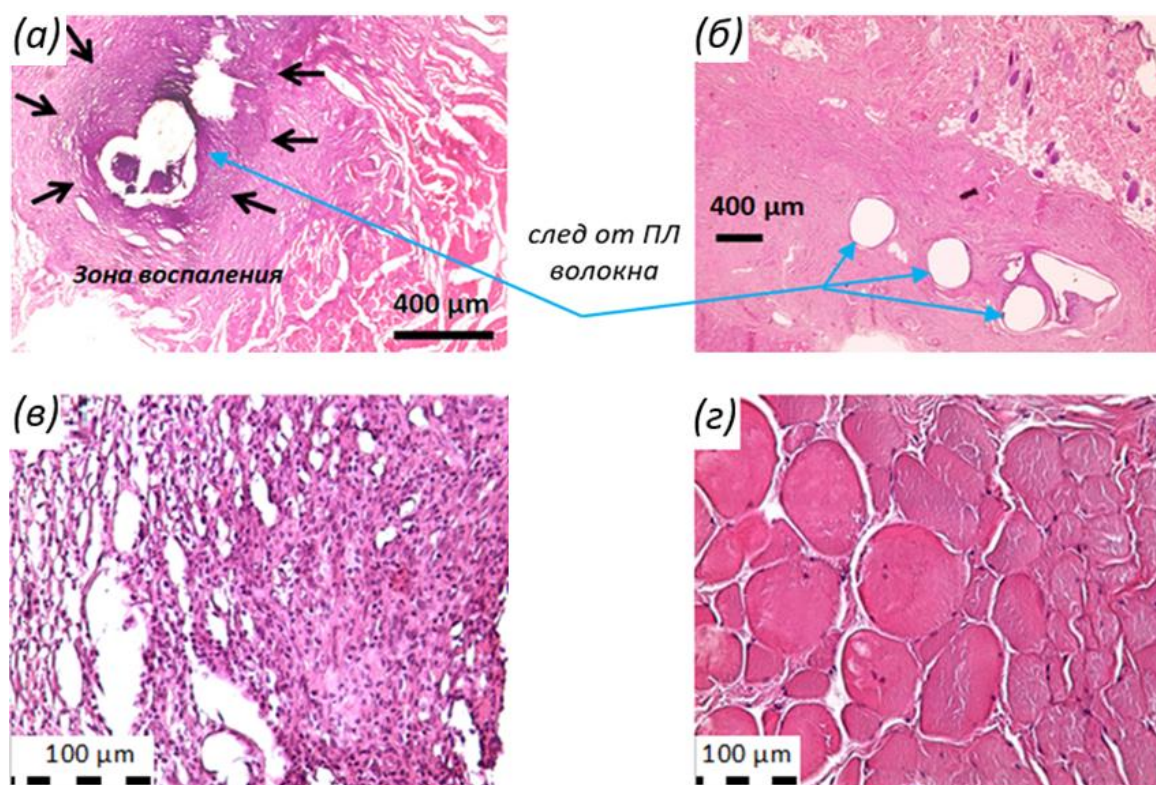


Рисунок 50. Микрофотографии гистологических поперечных срезов с участков мышечной ткани крыс, которые содержали ПЛ волокна без йода (а, в) и с йодом (б, г).

В местах соприкосновения волокон ПЛ без йода обнаруживается воспалительная инфильтрация (рис. 50а) преимущественно из сегментоядерных

нейтрофилов и отдельных макрофагов – на рис. 50в представлено увеличенное изображение инфильтрата возле шовного материала.

Около йодсодержащих волокон не происходит формирования воспалительной инфильтрации (рис. 50б). Кроме того, в присутствии волокон с йодом отмечается явная гипертрофия отдельных миоцитов при обычных размерах составляющих пучков скелетных мышц (рис. 50г). Возможно, йод подавляет альтернативную фазу воспаления и ускоряет его пролиферативную фазу.

Полученные в данной работе результаты могут представлять практический интерес в области создания рассасывающихся шовных материалов с биологической активностью и варьируемым временем разложения.

4. Заключение

4.1 Основные итоги выполненного исследования

Представленная работа посвящена исследованию особенностей структурно-механической модификации волокон на основе биоразлагаемых сложных полиэфиров алифатического ряда (полилактид, поли(ϵ -капролактон) и поли(n -диоксанон)) в процессе их деформации на воздухе и водно-этанольных средах для создания материалов с необходимым комплексом механических и функциональных (биоактивных) свойств, а также с варьируемым временем разложения.

Выбранные в качестве объектов исследования биоразлагаемые полиэферы являются биосовместимыми и биорезорбируемыми, легко перерабатываются, благодаря чему находят широкое применение для разработки на их основе различных изделий медицинского назначения. Однако, несмотря на перечисленные важные преимущества, этим полимерам присущи недостатки: полилактид ниже температуры стеклования представляет собой довольно хрупкий полимер, полилактид и поли(ϵ -капролактон) имеют достаточно длительные сроки разложения. Эти недостатки ограничивают использование доступных, относительно недорогих полилактида и поли(ϵ -капролактона) в виде гомополимеров, например, для изготовления рассасывающихся хирургических шовных нитей.

В результате комплексных структурно-механических исследований установлено, что ориентация и, сопровождающая ее низкотемпературная кристаллизация в процессе крейзинга, в водно-этанольных растворах для волокон ПЛ приводят к значительному повышению их прочности и устранению проблемы повышенной хрупкости. Обнаруженный эффект ускорения гидролитической деструкции для волокон ПЛ, деформированных по механизму крейзинга, а также для йодсодержащих волокон ПЛ и ПКЛ может найти применение в области разработки материалов с контролируемыми сроками разложения.

Для волокон ПДО при растяжении на воздухе впервые наблюдали одновременное протекание двух различных механизмов деформации: крейзинг и распространение шейки в режиме автоколебаний. Сочетание этих двух процессов приводит к формированию в образце зон с открыто-пористой структурой, которые простым импрегнированием можно заполнить функциональным компонентом.

4.2 Рекомендации по использованию полученных результатов

Предложенный в работе способ модификации биоразлагаемых полиэфиров довольно технологичен и может быть реализован на стандартном оборудовании, применяемом для получения ориентированных плёнок и волокон. Кроме того, процесс реализуется при низких (комнатных) температурах, следовательно, не возникает ограничений при введении термолабильных добавок.

Важно отметить, что для формирования пористой структуры в выбранных полиэфирных волокнах с целью дальнейшего введения в них функциональных добавок необходимо учитывать и подбирать оптимальные условия, установленные в данной работе (скорость растяжения, состав ААС, температура эксперимента и т.д.).

Результаты проведенных систематических исследований представляются важными с фундаментальной точки зрения, поскольку расширяют знания в области физики больших деформаций в полимерах. Практическая ценность данной работы заключается в том, что морфологическое разнообразие создаваемой открыто-пористой структуры, доступной для введения второго компонента, делает неограниченным по природе вводимые добавки для получения многокомпонентных и многофункциональных волокнистых материалов с требуемыми физико-химическими, структурно-механическими и функциональными свойствами. Обнаруженный эффект ускоренного гидролиза для полиэфирных волокон, содержащих йод, служит дополнительным инструментом для контролируемого управления сроками их деградации.

4.3 Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки данной тематики, на наш взгляд, связаны с развитием исследований по влиянию йода на скорость разложения биоразлагаемых полиэфиров, уточнением механизмов деструкции в его присутствии, а также с поиском подходов введения в полимеры капсулированного йода с контролируемым временем выделения в объем полимерного изделия для более предсказуемого его действия на процессы деградации. Другое направление развития работы может быть связано с расширением типов функциональных биоактивных добавок (антибиотики, гормональные противотромбозные препараты и др.) для получения многофункциональных хирургических нитей.

5. Выводы

1. Изучены механизмы развития деформации в волокнах алифатических сложных полиэфиров в процессе одноосного растяжения на воздухе и в водно-этанольных средах. Определены оптимальные условия для создания пористой структуры в волокнах полилактида (растяжение в 50 мас.% водно-этанольном растворе со скоростью 25 %/мин) и поли(ϵ -капролактона) (растяжение в этаноле со скоростью ≤ 25 %/мин) по механизму крейзинга. Впервые обнаружено, что деформация волокон поли(n -диоксанона) на воздухе сопровождается одновременным протеканием процессов распространения шейки в режиме автоколебаний и развития крейзов, и приводит к формированию зон с открыто-пористой структурой.
2. Получены полиэфирные волокна, содержащие 0.05-6.00 мас.% различных биоактивных наполнителей (бриллиантовый зеленый, фуксин, йод) в высокодисперсном состоянии, путем их введения в процессе крейзинга в полилактид или импрегнацией в пористые волокна поли(ϵ -капролактона) и поли(n -диоксанона). Установлено, что образцы волокон, содержащих бриллиантовый зеленый, проявляют выраженную антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям рода *Escherichia coli* и грибковой культуре *Candida albicans*. Гистологические испытания *in vivo* показали, что ПЛ волокна, содержащие молекулярный йод, не формируют воспалительной инфильтрации окружающих тканей в зоне имплантации по сравнению с ненаполненными волокнами.
3. Показано, что структурно-механическая модификация волокон ПЛ по механизму крейзинга приводит к ускорению гидролитической деструкции полимера в среде натрий-фосфатного буфера при 37 °С как модельной системе, а именно, за 8 недель значение M_n снижается в 2.5 раза, и разрывное удлинение уменьшается от 60 до 1-2%.

4. Впервые обнаружено, что введение йода в пористую структуру волокон полилактида и поли(ϵ -капролактона) приводит к существенному ускорению их деструкции – значительные изменения молекулярно-массовых и механических характеристик полимеров происходят уже через 1 неделю. Предложены механизмы действия паров йода или его раствора в этаноле на процессы разложения ПКЛ.

6. Список литературы

1. Крутько Э.Т., Прокопчук Н.Р., Глоба А.И. Технология биоразлагаемых полимерных материалов. – Минск: БГТУ. 2014. – 105 с.
2. Бозарова Г.К., Хачатуров А.Е. Место биodeградируемых полимеров в общем объёме производства и использования пластиков // Теоретическая и прикладная экология. 2020. № 4. С. 93-99.
3. Роговина С.З. Биоразлагаемые полимерные композиции на основе синтетических и природных полимеров различных классов // Высокомолек. Соед. Сер. С. 2016. Т. 58. №1. С. 68-80.
4. Woodruff M.A., Hutmacher D.W. The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21st century // Prog. Polym. Sci. 2010. Vol. 35. P. 1217-1256.
5. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. №5. С. 5-20.
6. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П., Панов А.В., Суслов В.В., Петрова Е.А., Сапельников М.Д., Шаталов Д.О., Ерёмин Д.В. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. Т. 3. №2. С. 18-35.
7. Vasanthi K. Biodegradable polymers – a review // Polym. Sci. 2017. Vol. 3. P. 1-7.
8. Sama G., Mogosanu D.E., Houben A., Dubruel P. Synthetic biodegradable medical polyesters. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers. 2017. P. 79-105.
9. Brannigan R.P., Dove A.P. Synthesis, properties and biomedical applications of hydrolytically degradable materials based on aliphatic polyesters and polycarbonates // Biomater. Sci. 2017. Vol. 5. P. 9-21.

10. Burkersroda F., Schedl L., Göpferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion // *Biomaterials*. 2002. Vol. 23. P. 4221-4231.
11. Deshmukh K., Basheer Ahamed M., Deshmukh R.R., Khadheer Pasha S.K., Bhagat P.R., Chidambaram K. Biopolymer Composites With High Dielectric Performance: Interface Engineering // *Biopolym. Comp. Electr.* 2017. P. 27-128.
12. Бессонова В.А. Сложные полиэфиры: полилактид и поликапролактон // *Современные научные исследования и инновации*. 2017. №1. С. 34-36.
13. Вильданов Ф.Ш., Латыпова Ф.Н., Красуцкий П.А., Чанышев Р.Р. Биоразлагаемые полимеры - современное состояние и перспективы использования // *Башкирский химический журнал*. 2012. Т. 19. №1. С.135-139.
14. Мисбахова Ч.А., Ситдикова Г.Ш. Технико-экономический анализ проекта по производству биоразлагаемой упаковки для молочной промышленности // *Сборник трудов Всероссийской научной конференции “Актуальные проблемы науки о полимерах”*. 2018. С. 181.
15. Sin L.T., Tuen B.S. Chemical Properties of Poly(Lactic Acid). 2019. P. 135-166.
16. Lasprilla A.J.R., Martinez G.A.R., Lunelli B.H., Jardini A.L., Filho R.M. Polylactic acid synthesis for application in biomedical devices – A review // *Biotechnol. Adv.* 2012. Vol. 30. P. 321-328.
17. Armentano I., Bitinis N., Fortunati E., Mattioli S., Rescignano N., Verdejo R., Kenny J.M. Multifunctional nanostructured PLA materials for packaging and tissue engineering // *Prog. Polym. Sci.* 2013. Vol. 38. P. 1720-1747.
18. Drumright R.E., Gruber P.R., Henton D.E. Polylactic Acid Technology // *Adv. Mater.* 2000. Vol. 12. P. 1841-1846.
19. Koroleva A.V., Guseva D.S., Konovalov N.A., Zharikova T.M., Ponimaskin E.G., Chichkov B.N., Bagratashvili V.N., Timashev P.S. Polylactide-Based Biodegradable Scaffolds Fabricated by Two-Photon Polymerization for Neurotransplantation // *СТМ*. 2016. Vol. 8. P. 23-29.

20. Самуйленко А.Я., Гринь С.А., Еремец В.И., Шинкарев С.М., Неминущая Л.А., Скотникова Т.А., Лермонтов С.А., Зимагулова Л.А., Галиева А.Р. Тенденции развития производства молочной кислоты // Вестник технологического университета. 2017. Т.20. №1. С. 162-166.
21. Choi S.Y., Cho I.J., Lee Y., Park S., Lee S.Y. Biocatalytic synthesis of polylactate and its copolymers by engineered microorganisms // Meth. Enzymol. 2019. Vol. 627. P. 125-162.
22. Heiny M., Wurth J.J., Shastri V.P. Progress in Functionalized Biodegradable Polyesters. In: Natural and Synthetic Biomedical Polymers; Kumbar S., Laurencin C., Deng M. Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. 2014. P. 167-180.
23. Демина Т.С., Гильмана А.Б., Зеленецкий А.Н. Применение методов химии высоких энергий для модифицирования структуры и свойств полилактида (Обзор) // Химия высоких энергий. 2017. Т. 51. № 4. С. 317-328.
24. Sin L.T., Tveen B.S. Synthesis and Production of Poly(Lactic Acid). 2019. P. 53-95.
25. Седуш Н.Г. Кинетика полимеризации лактида и гликолида, свойства и биомедицинские применения полученных полимеров.: диссертация ... канд. физ.-мат. наук: 01.04.17 / Седуш Никита Геннадьевич. – Москва, 2015. – 151 с.
26. Cameron R.E., Kamvari-Moghaddam A. Synthetic bioresorbable polymers. In: Durability and Reliability of Medical Polymers. 2012. P. 96-118.
27. Трофимчук Е.С., Мальцев Д.К., Седуш Н.Г., Ефимов А.В., Никонорова Н.И., Гроховская Т.Е., Чвалун С.Н., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. Особенности деформационного поведения аморфного поли-L-лактида в жидких средах // Доклады Академии Наук. 2014. Т. 459. № 6. С. 689-692.
28. Gamez-Perez J. Fracture behavior of quenched poly(lactic acid) // Express Polym. Lett. 2011. Vol. 5. P. 82-91.
29. Трофимчук Е.С., Никитин Л.Н., Ефимов А.В., Никонорова Н.И., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф., Хохлов А.Р. Деформация

- полиэтилентерефталата в среде сверхкритического ксенона 2012 г. Е. С. Доклады Академии Наук, 2012, том 443, № 3, с. 1–4.
30. Elsayy M.A., Kim K.-H., Park J.-W., Deep A. Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites // *Renew. Sust. Energ. Rev.* 2017. Vol. 79. P. 1346-1352.
 31. Di Lorenzo M.L., Androsch R. Synthesis, Structure and Properties of Poly(lactic acid). In: *Advances in Polymer Science*. Cham: Springer International Publishing, 2018. Vol. 279. P. 119-151.
 32. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // *Biomaterials*. 2000. Vol. 21. P. 2335-2346.
 33. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials // *Prog. Polym. Sci.* 2007. V. 32. P. 762-798.
 34. Kucharczyk P. Preparation and modifications of biodegradable polyesters for medical applications // *Doctoral Thesis*. 2013. P.18.
 35. Кузнецов В.А., Пестов А.В. Полимеризация п-диоксанона, инициированная соединениями олова и переходных металлов // *Высокомолек. Соед. Сер. Б*. 2016. Т. 58. №1. С. 16-21.
 36. Tsuji H., Mizuno A., Ikada Y. Properties and morphology of poly(L-lactide) III. Effects of initial crystallinity on long-term in vitro hydrolysis of high molecular weight poly(L-lactide) film in phosphate-buffered solution // *J. Appl. Polym. Sci.* 2000. Vol. 77. P. 1452-1464.
 37. De Jong S., Arias E., Rijkers D.T., van Nostrum C., Hennink W. New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus // *Polymer*. 2001. Vol. 42. P. 2795-2802.
 38. Azimi B., Nourpanah P., Rabiee M., Arbab S. Poly (ϵ -caprolactone) Fiber: An Overview // *J. Eng. Fiber Fabr.* 2014. Vol. 9. P. 74-90.
 39. Guarino V., Gentile G., Sorrentino L., Ambrosio L. Polycaprolactone: Synthesis, Properties, and Applications // *John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA*. 2017. P. 1-36.

40. Захарова И.С., Смирнова А.М., Живень М.К., Саая Ш.Б., Шевченко А.И., Закиян С.М., Иванова Л.Н. Разработка тканеинженерных конструкций на основе смеси хитозана и поликапролактона для сосудистой хирургии // Гены и клетки. 2016. Т.11. №4. С. 50-56.
41. Pohlmann A.R., Fonseca F.N., Paese K., Detoni C.B., Coradini K., Beck R.C., Guterres S.S. Poly(-caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery // Expert Opin. Drug Deliv. 2013. Vol. 10. P. 623-638.
42. Aydin O., Aydin B., Tezcaner A., Keskin D. Study on physiochemical structure and in vitro release behaviors of doxycycline-loaded PCL microspheres // J. Appl. Polym. Sci. 2014. Vol. 132. P. 1-13.
43. Севастьянова В.В., Елгудин Я.А., Глушкова Т.В. и др. Использование протезов из поликапролактона для сосудов малого диаметра // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21. № 1. С. 44-53.
44. Попова И.В., Степанова А.О., Сергеевичев Д.С. Сравнительное исследование трех типов протезов, изготовленных методом электроспиннинга в эксперименте in vitro и in vivo // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 4. С. 63-71.
45. Xu T., Miszuk J.M., Zhao Y. Electrospun polycaprolactone 3D nanofibrous scaffold with interconnected and hierarchically structured pores for bone tissue engineering // Adv. Health. Mater. 2015. Vol. 4. P. 2238-46.
46. Ghanavati Z., Neisi N., Bayati V. The influence of substrate topography and biomaterial substance on skin wound healing // Anat. Cell Biol. 2015. Vol. 48. P. 251-257.
47. Арутюнян И.В., Тенчурич Т.Х., Кананыхина Е.Ю., Черников В.П., Васюкова О.А. Нетканые материалы на основе поликапролактона для тканевой инженерии: выбор структуры и способа заселения // Гены и клетки. 2017. Т.12. №1. С. 62-71.
48. Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Богомоллова Н.В., Матвеева О.В., Пучиньян Д.М., Норкин И.А., Сальковский Ю.Е., Любунь Г.П., Исследование биосовместимости матриц на основе поликапролактона и

- гидроксиапатита в условиях *in vivo* // Цитология. 2015. Т.57. №4. С. 286-293.
49. Mondal D., Griffith M., Venkatraman S.S. Polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery: Current scenario and challenges // *Int. J. Polym. Mater.* 2016. Vol. 65. P. 255-265.
 50. Abedalwafa M., Wang F., Wang L., Li C. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review // *Rev. Adv. Mater. Sci.* 2013. Vol. 34. P. 123-140.
 51. Labet M. Synthesis of polycaprolactone: a review // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38. P. 3484-3504.
 52. Orozco-Castellanos L.M., Marcos-Fernandez A., Martínez-Richa A. Hydrolytic degradation of poly(ϵ -caprolactone) with different end groups and poly(ϵ -caprolactone-co- γ -butyrolactone): characterization and kinetics of hydrocortisone delivery // *Polym. Adv. Technol.* 2011. Vol. 22. P. 430-436.
 53. Castilla-Cortazar I., Mas-Estelles J., Meseguer-Duenas J.M., Escobar Ivirico J.L., Marí B., Vidaurre A. Hydrolytic and enzymatic degradation of a poly(ϵ -caprolactone) network // *Polym. Degrad. Stab.* 2012. Vol. 97. P. 1241-1248.
 54. Bartnikowski M., Dargaville T.R., Ivanovski S., Hutmacher D.W. Degradation Mechanisms of Polycaprolactone in the Context of Chemistry, Geometry and Environment // *Prog. Polym. Sci.* 2019. Vol. 96. P. 1-20.
 55. Larranaga A., Aldazabal P., Martin F.J., Sarasua J.R. Hydrolytic degradation and bioactivity of lactide and caprolactone based sponge-like scaffolds loaded with bioactive glass particles // *Polym. Degrad. Stab.* 2014. Vol. 110. P. 121-128.
 56. Pitt C.G, Chasalow F.I, Hibionada Y.M, Klimas D.M, Schindler A. Aliphatic polyesters. I. The degradation of poly(-caprolactone) in vivo // *J. Appl. Polym. Sci.* 1981. Vol. 26. P. 3779-3787.
 57. Ashter S.A. Types of Biodegradable Polymers. In: *Introduction to Bioplastics Engineering*, William Andrew, Amsterdam. 2016. P. 81-151.

58. Goonoo N., Bhaw-Luximon A., Rodriguez I.A., Bowlin G.L., Jhurry D. Poly(ester-ether)s: I. Investigation of the Properties of Blend Films of Polydioxanone and Poly(methyl dioxanone) // *Int. J. Polym. Mater.* 2014. Vol. 63. P. 527-537.
59. Kariduraganavar M.Y., Kittur A.A., Kamble R.R. Polymer Synthesis and Processing. In: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, 1st ed.; Kumbar S., Laurencin C., Deng M., Eds.; Elsevier Science BV: Amsterdam, The Netherlands, 2014; pp. 1-31.
60. Кузнецов В.А., Пестов А.В., Ятлук Ю.Г. Синтез и полимеризация ϵ -капролактона, п-диоксанона и триметиленкарбоната // *Полимеры 2014: сборник трудов VI Всероссийской Каргинской конференции.* Москва. 2014. С.147
61. Pachence J.M., Kohn J. Biodegradable polymers. In: *Principles of Tissue Engineering*, 2nd ed.; Lanza, R.P., Langer, R., Vacanti, J.P., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, USA. 2000. P. 263-277.
62. Dart A.J., Dart C.M. Suture Material – Conventional and Stimuli Responsive. In: *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering.* 2017. P. 746-771.
63. Sabino M.A., Gonzalez S., Marquez L., Feijoo J.L. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx // *Polym. Degrad. Stab.* 2000. Vol. 69. P. 209-216.
64. Lin H.L., Chu C.C., Grubb D. Hydrolytic degradation and morphologic study of poly-p-dioxanone // *J. Biomed. Mater. Res.* 1993. Vol. 27. P. 153-166.
65. Goonoo N., Jeetah R., Bhaw-Luximon A., Jhurry D. Polydioxanone-based biomaterials for tissue engineering and drug/gene delivery applications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. Vol. 97. P. 371-391.
66. Shadman S., Nguyen-Dang T., Das Gupta T., Page A.G., Richard I., Leber A., Sorin F. Microstructured Biodegradable Fibers for Advanced Control Delivery // *Adv. Funct. Mater.* 2020. Vol. 30. P. 1910283.

67. Gupta B., Revagade N., Hilborn J. Poly(lactic acid) fiber: An overview // *Prog. Polym. Sci.* 2007. Vol. 32. P. 455-482.
68. Chu C.C. Materials for absorbable and nonabsorbable surgical sutures. In: *Biotextile as Medical Implants.* 2013. P. 275-334.
69. Pendegrass C.J., Oddy M.J., Sundar S., Cannon S.R., Goodship A.E., Blunn G.W. The novel use of resorbable Vicryl mesh for in vivo tendon reconstruction to a metal prosthesis // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2006. Vol. 88. P. 1245-1251.
70. Stamboulis A., Hench L.L., Voccaccini A.R. Mechanical properties of biodegradable polymer sutures coated with bioactive glass // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2002. Vol. 13. P. 843-848.
71. Дрыга А.В., Привалов В.А., Понькин А.В. Изучение физических и имплантационных свойств некоторых видов современного синтетического шовного материала // *Вестник ЮУрГУ.* 2005. № 4. С. 292-296.
72. Mahapatro A., Singh D.K. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines // *J. Nanobiotechnology.* 2011. Vol. 9. P. 55.
73. Erbetta C.C., Alves R.J., Resende J.M. Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer // *J. Biomater. Nanobiotechnol.* 2012. Vol. 3. P. 208-225.
74. Matalia J., Panmand P., Ghalla P. Comparative analysis of non-absorbable 10-0 nylon sutures with absorbable 10-0 Vicryl sutures in pediatric cataract surgery // *Indian. J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 66. P. 661-664.
75. Yoo Y.-C., Kim H.-Y., Jin F.-L., Park, S.-J. Synthesis of poly(glycolide-caprolactone) copolymers for application as bioabsorbable suture materials // *Macromol. Res.* 2013. Vol. 21. P. 687-692.
76. Bezwada R.S., Jamiolkowski D.D., Lee I.Y., Agarwal V., Persivale J., Trenka-Benthin S., Ernetta M., Suryadevara J., Yang A., Liu S. Monocryl suture, a new

- ultra-pliable absorbable monofilament suture // *Biomaterials*. 1995. Vol. 16. P. 1141-1148.
- 77.** Лисин А.В., Ахмедова А.И. Перспективный шовный материал – полидиоксанон // *Евразийский Союз Ученых*. 2015. Т. 6. №15. С. 19-21.
- 78.** Chou Sh.-F., Woodrow K.A. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2017. Vol. 65. P. 724-733.
- 79.** Raquez J.-M., Habibi Y., Murariu M., Dubois Ph. Polylactide (PLA)-based nanocomposites // *Prog Polym Sci.* 2013. Vol. 38. P. 1504-1542.
- 80.** Zhou H., Lawrence J.G., Bhaduri S.B. Fabrication aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP composites for orthopedic applications: A review // *Acta Biomater.* 2012. Vol. 8. P. 1999-2016.
- 81.** Bari S.S., Chatterjee A., Mishra S. Biodegradable polymer nanocomposites: An overview // *Polym. Rev.* 2016. Vol. 56. P. 287-328.
- 82.** Monmaturapoj N., Srion A., Chalermkarnon P., Buchatip S., Petchsuk A., Mai- Ngam K. Properties of poly(lactic acid)/hydroxyapatite composite through the use of epoxy functional compatibilizers for biomedical application // *J. Biomater. Appl.* 2017. Vol. 32. P. 175-190.
- 83.** Birgani Z.T., van Blitterswijk C.A., Habibovic P. Monolithic calcium phosphate/poly(lactic acid) composite versus calcium phosphate-coated poly(lactic acid) for support of osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells // *J. Mater. Sci.* 2016. Vol. 27. P. 12.
- 84.** Ginty P.J., Whitaker M.J., Shakesheff K.M., Howdle S.M. Drug delivery goes supercritical // *Mater. Today*. 2005. Vol. 8. P. 42.
- 85.** Cabezas L.I., Fernandez V., Mazarro R., Gracia I., de Lucas A., Rodriguez J.F. Production of biodegradable porous scaffolds impregnated with indomethacin in supercritical CO₂ // *J. Supercrit. Fluids*. 2013. Vol. 63. P. 155-160.
- 86.** Chitrattha S., Phaechamud T. Porous poly(D,L-lactic acid) matrix film with antimicrobial activities for wound dressing application // *Mater. Sci. Eng.* 2016. Vol. 58. P. 1122-1130.

87. Волинский А.Л., Бакеев Н.Ф. Особенности эффекта Ребиндера в полимерах. Обзор // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2013. Т. 49. №5. С. 451-470.
88. Волинский А.Л. Роль поверхностных явлений в структурно-механическом поведении твердых полимеров / А.Л. Волинский, Н.Ф. Бакеев. – Москва : Физматлит, 2014. – 534 с.
89. Yarysheva A.Y., Arzhakova O.V., Yarysheva L.M., Volynskii A.L. Biaxial tensile drawing of poly(ethylene terephthalate) via environmental crazing as a method for creating a porous structure // Polymer. 2018. Vol. 158. P. 243-253.
90. Пинчук Л.С. Крейзинг в технологии полиэфирных волокон / Л.С. Пинчук, В.А. Гольдаде. – Минск : Беларуская наука, 2014. – 177 с.
91. Narangerel T. Solvent crazing as a means to prepare poly(ethylene terephthalate) composite fibers. Dissertation / PhD Thesis. Aachen, Techn. Hochsch. 2015.
92. Weichold O., Goel P., Lehmann K.-H., Möller M. Solvent-crazed PET fibers imparting antibacterial activity by release of Zn²⁺ // J. Appl. Polym. Sci. 2009. Vol. 112. P. 2634-2640.
93. Аржакова О.В., Долгова А.А., Кечекьян П.А. Роль масштабного фактора в структурно-механическом поведении стеклообразных полимеров // Коллоидный журнал. 2017. Т. 79. № 6. С. 679-699.
94. Ярышева Л.М., Рухля Е.Г., Ярышева А.Ю., Волинский А.Л., Бакеев Н.Ф. Крейзинг как метод создания полимерных смесей // Обзорный журнал по химии. 2012. Т. 2. №1. С. 3-21.
95. Волинский А.Л., Ярышева А.Ю., Рухля Е.Г., Ефимов А.В., Ярышева Л.М., Бакеев Н.Ф. Деформационное размягчение стеклообразных и кристаллических полимеров // Успехи химии. 2013. Т. 82. №10. С. 988-1006.
96. Ярышева А.Ю., Багров Д.В., Рухля Е.Г., Ярышева Л.М., Волинский А.Л., Бакеев Н.Ф. Особенности делокализованного крейзинга полиэтилена

- высокой плотности в растворе полиэтиленоксида // Высокомолек. Соед. Сер. А. 2012. Т. 54. №10. С. 1507-1515.
- 97.** Ярышева А.Ю., Багров Д.В., Рухля Е.Г., Ярышева Л. М., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. Первое прямое микроскопическое исследование крейзованной структуры полимера, стабилизированной жидкой средой // Доклады Академии Наук. 2011. Т. 440. № 5. С. 655-657.
- 98.** Bagrov D.V., Yarysheva A.Y., Rukhlya E.G., Yarysheva L.M., Volynskii A.L., Bakeev N.F. Atomic force microscopic study of the structure of high-density polyethylene deformed in liquid medium by crazing mechanism // J. Microsc. 2014. Vol. 253. P. 151-160.
- 99.** Yarysheva A.Y., Rukhlya E.G., Yarysheva L.M. The structural evolution of high-density polyethylene during crazing in liquid medium // Eur. Polym. J. 2015. Vol. 66. P. 458-469.
- 100.** Dudnik A.O., Trofimchuk E.S., Efimov A.V., Nikonorova N.I., Rukhlya E.G., Nikitin L.N., Volynskii A.L. Evolution of the Nanoporous Structure of High-Density Polyethylene during Drawing in Supercritical Carbon Dioxide // Macromolecules. 2018. Vol. 51. P. 1129-1140.
- 101.** Волынский А.Л., Ярышева Л.М., Шматок Е.А., Уколова Е.М., Луковкин Г.М. Бакеев Н.Ф. О двух видах крейзинга, реализующихся при деформации полимеров. // Высокомолек. Соед. Сер. А. 1991. Т. 33. №5. С. 1004-1011.
- 102.** Ярышева Л.М., Рухля Е.Г., Ярышева А.Ю., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. Крейзинг как метод создания полимерных смесей // Обзорный журнал по химии. 2011. Т. 1. №3. С. 1-20.
- 103.** Arzhakova O.V., Dolgova A.A., Yarysheva L.M., Volynskii A.L., Bakeev N.F. Specific features of the environmental crazing of poly(ethylene terephthalate) fibers // Polymer. 2015. Vol. 56. P. 256-262.
- 104.** Khanum R., Woo Go D., Takarada W., Aneja A., Kikutani T. Role of ethanol concentration on drawing and infusion behavior of poly(ethylene terephthalate) filaments upon cold drawing // Polymer. 2015. Vol. 70. P. 19-29.

105. Goldade V.A., Pinchuk L.S., Vinidiktova N.S. Modification of Polyester Fibers by Bactericides Using Crazing Mechanism // *Int. Polym. Proc.* 2010. Vol. 25. P. 199-204.
106. Трофимчук Е.С., Ефимов А.В., Москвина М.А. Нанокompозиты на основе пористого полилактида, полученного по механизму крейзинга в водно-этанольных растворах, и фосфатов кальция // *Высокомолек. Соед. Сер. А.* 2018. Т. 60. № 5. С. 3-12.
107. Swagata B., Arzhakova O.V., Dolgova A.A., Papkovsky D.B. Phosphorescent Oxygen Sensors Produced from Polyolefin Fibres by Solvent-Crazing Method // *Sens. Actuators B Chem.* 2016. Vol. 230. P. 434-441.
108. Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф., Ярышева Л.М., Микушев А.Е. Крейзинг в жидких средах – основа для создания уникального метода модификации полимеров // *Российский химический журнал.* 2005. Т.49. № 6. С. 118-128.
109. Yarysheva A., Rukhlya E., Grokhovskaya T., Dolgova A., Arzhakova O.V. Breathable polymeric materials based on high-density polyethylene prepared by environmental crazing // *J. Appl. Polym. Sci.* 2019. Vol. 137. P. 48567.
110. Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф. Новый подход к созданию нанокompозитов с полимерной матрицей // *Высокомолек. Соед. Сер. С.* 2011. Т. 53. № 7. С. 1203-1216.
111. Артемов А.В., Жильцов В.А., Санников С.С. Создание промышленной крейзинг-технологии получения полиэфирного волокна пониженной горючести // *Известия ЮФУ. Технические науки.* 2013. №8. С. 22-26.
112. Волынский А.Л., Воронина Е.Е., Лебедева О.В., Яминский И.В., Баженов С.Л., Бакеев Н.Ф. Особенности возникновения и развития регулярного микрорельефа при деформировании полимера, имеющего металлическое покрытие // *Высокомолек. Соед. Сер. А.* 1999. Т. 41. № 10. С. 1627-1635.
113. Yarysheva A., Streltsov D., Malakhov S., Arzhakova O., Yarysheva L., Volynskii A. Surface modification of poly(tetrafluoroethylene) and poly(ethylene terephthalate) films via environmental crazing // *Polym. Int.* 2020. Vol. 69. P. 627-634.

114. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 15. №14. С. 170-172.
115. Sabnis R.W. Handbook of Biological Dyes and Stains // John Wiley & Sons, 2010, 544 pp.
116. Халецкий А.М. Фармацевтическая химия // Л.: Медицина, 1966. – 763 с.
117. Д.К. Кияшев. Антимикробная активность композиционных спиртовых растворов и их составляющих // Вестник КазНМУ. 2014. №4. С. 293-301.
118. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. – М.: Химия, 1971. – 456 с.
119. Balabanova M., Popova L., Tchipeva R. Dyes in dermatology // J. Dis. Mon. 2004. Vol. 50. P. 270-279.
120. Kaiho T. Iodine Chemistry and Applications // John Wiley & Sons, 2015, 661 pp.
121. Веселов С.В. Антибактериальные препараты: дезинфицирующие средства и антисептики. Общие принципы антибиотикотерапии : учебное пособие для ординаторов клинических кафедр медицинских вузов // под. общ. ред. С.Б. Марасанова. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. унив., 2018. – 97 с.
122. Габриелян Л.С., Трчунян А.А. Антибактериальные свойства наночастиц серебра и мембранотропные механизмы их действия // Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2020. Т. 3. С. 64-71.
123. Трофимчук Е.С., Ефимов А.В., Никонова Н.И., Волынский А.Л., Бакеев Н.Ф., Никитин Л.Н., Хохлов А.Р., Озерина Л.А. Крейзинг изотактического полипропилена в среде сверхкритического диоксида углерода // Высокомолек. Соед. Сер. А. 2011. Т. 53. №7. С. 1020-1032.
124. Farah S., Anderson D.G., Langer R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications – A comprehensive review // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. Vol. 107. P. 367-392.

125. Castilla-Cortazar I., Vidaurre A., Mari B., Campillo-Fernandez A.J. Morphology, Crystallinity, and Molecular Weight of Poly(ϵ -caprolactone)/Graphene Oxide Hybrids // *Polymers*. 2019. Vol. 11. P. 1099.
126. Saska S., Pilatti L., Nagasawa M.A., Camara D., Lizier N. Polydioxanone-Based Membranes for Bone Regeneration // *Polymers*. 2021. Vol. 13. P. 1685.
127. Шиммель Г. Методика электронной микроскопии. М.: Мир, 1972.
128. Trofimchuk E.S., Nikonorova N.I., Moskvina M.A., Efimov A.V., Khavpachev M.A. Influence of liquid media on the craze initiation in amorphous polylactide // *Polymer*. 2018. Vol. 142. P. 43-47.
129. Zhang J., Tashiro K., Tsuji H., Domb A.J. Disorder-to-Order Phase Transition and Multiple Melting Behavior of Poly(L-lactide) Investigated by Simultaneous Measurements of WAXD and DSC // *Macromolecules*. 2008. Vol. 41. P.1352-1357.
130. Khavpachev M., Trofimchuk E., Nikonorova N., Garina E., Moskvina M., Efimov A., Demina V., Bakirov A., Sedush N., Potseleev V., Cherdyntseva T., Chvalun S. Bioactive polylactide fibrous materials prepared by crazing mechanism // *Macromolecular Materials and Engineering*. 2020. Vol. 305. P. 2000163.
131. Khavpachev M.A., Trofimchuk E.S., Nikonorova N.I. A new approach to the production of bioresorbable suture materials with biological activity // *Materials Science Forum*. 2018. Vol. 935. P. 94-99.
132. Yarysheva A., Khavpachev M., Bagrov D., Bakirov A., Efimov A., Trofimchuk E., Chvalun S. Breathable materials and hybrid nanocomposites with antimicrobial activity based on porous poly(ϵ -caprolactone) obtained via environmental crazing // *Macromolecular Materials and Engineering*. 2020. Vol. 12. P. 202000636.
133. Хавпачев М.А., Трофимчук Е.С., Ефимов А.В., Никонорова Н.И., Демина В.А., Кечекьян А.С., Чвалун С.Н., Волынский А.Л. Получение пористых волокон поли(*n*-диоксанона) в процессе формирования шейки в режиме

- автоколебаний // Доклады Академии Наук. Химия, науки о материалах. 2020. Т. 495. С. 88-92
- 134.** Toda A., Tomita Ch., Nikosaka M., Hibino Y., Miyaji H., Nonomura Ch., Suzuki T., Ishihara H. Thermo-mechanical coupling and self-excited oscillation in the neck propagation of PET films // Polymer. 2002. Vol. 43. P. 947-951.
- 135.** Баженов С.Л., Родионова Ю.А., Кечекьян А.С. Автоколебательное распространение шейки в различных полимерах // Высокомолек. Соед. Сер. А. 2003. Т.45. №7. С. 1099-1103.
- 136.** Chiang D., Tsai M.-L., Lee S. The tensile force oscillation of polycarbonate at elevated temperatures // Polym. Eng. Sci. 2013. Vol. 53. P. 589-596.
- 137.** Кечекьян А.С., Баженов С.Л., Монахова К.З. Неустойчивость распространения шейки вследствие деформационного размягчения полибутилен сукцината // Доклады Академии Наук. 2019. Т. 485. № 3. С. 317-320
- 138.** Кечекьян А.С., Родионова Ю.А., Баженов С.Л. О роли порообразования в автоколебательном распространении шейки в ПЭТФ // Высокомолек. Соед. Сер. А. 2005. Т. 47. №2. С. 255-263.
- 139.** WWW-MINCRYST, Crystallographic and Crystallochemical Database for Minerals and their Structural Analogues, <http://database.iem.ac.ru/mincryst/index.php>
- 140.** Дж. Спинкс, Р. Вудс. Введение в радиационную химию. Перевод с англ. канд. хим. наук В. В. Громова. - Москва : Атомиздат, 1967. - 143 с