

На правах рукописи



Большасов Евгений Николаевич

**ЭЛАСТИЧНЫЕ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ С  
ОСТЕОИНДУКТИВНЫМИ КОМПОЗИЦИОННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ  
НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА ВИНИЛИДЕНФТОРИДА С  
ТЕТРАФТОРЭТИЛЕНОМ И ГИДРОКСИАПАТИТА**

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Томск – 2018

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, академик Российской академии наук  
**Бузник Вячеслав Михайлович**

Официальные оппоненты: **Лясникова Александра Владимировна**  
доктор технических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»,  
заведующая кафедрой физическое материаловедение и биомедицинская инженерия  
**Герасименко Александр Юрьевич**  
кандидат физико-математических наук, доцент,  
Национальный исследовательский университет «МИЭТ», начальник научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

Защита состоится 16 октября 2018 г в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 212.269.09 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634028, г. Томск, ул. Савиных, д.7, ауд. 215.

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

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
к.т.н.



Шевелева Е. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** В настоящее время в России и мире фиксируется рост количества детских ортопедических патологий, связанных с укорочением и деформациями конечностей. Методики и способы восстановления функции опорно-двигательного аппарата для лечения пациентов с укорочением и деформациями конечностей, вызванных генетическими заболеваниями (несовершенный остеогенез, фосфат диабет, болезнь Лери), основанные на применении метода компрессионно-дистракционного остеосинтеза достигли предела своих биомеханических возможностей. Объединение усилий отечественных специалистов из ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган) и французских ортопедов из университета Нанси позволило разработать методику остеосинтеза, основанную на концепции активного воздействия на костную ткань, в том числе, биологически активными имплантатами для управления процессами её регенерации и минерализации. Методика сочетает в себе достоинства метода компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Г.А. Илизарову и метода остеосинтеза тонкими эластичными спицами, имплантируемыми в интрамедуллярный канал трубчатой кости – эластичными интрамедуллярными имплантатами (*flexible intramedullary nail*), что позволяет использовать ее, в том числе, для коррекции укорочений и деформаций конечностей, вызванных генетическими нарушениями.

Улучшение клинических результатов применения комбинированной методики остеосинтеза и расширение спектра показаний к её применению связано с дальнейшим совершенствованием эластичного интрамедуллярного имплантата. Исследования, направленные на разработку эластичных интрамедуллярных имплантатов с улучшенными свойствами, являются актуальными.

Работа выполнена в лаборатории “Плазменных гибридных систем” Научно-образовательного центра Б.П. Вейнберга Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» в тесном сотрудничестве с коллегами кафедры “Неорганической химии” НИ ТГУ г. Томск, ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России г. Курган, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России г. Санкт-Петербург, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово. Работа выполнена в рамках ФЦП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России”, соглашение № 14.575.21.0140 “Разработка остеостимулирующих имплантатов на основе гибридных технологий модифицирования их поверхности и компьютерного моделирования выхода лекарственных препаратов для персонализированной медицины при политравме и онкологии” (уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF157517X0140).

**Степень разработанности темы.** В настоящее время в клинической практике для исправления укорочений и деформаций длинных трубчатых костей используют два вида эластичных интрамедуллярных имплантатов: имплантаты диаметром до 2 мм, изготовленные из нержавеющей стали, и титановые имплантаты диаметром до 2,5 мм с кальций-фосфатным (КФ) покрытием, сформированным методом микродугового оксидирования (МДО).

Достоинством стальных интрамедуллярных имплантатов являются отличные механические свойства и низкая стоимость, при этом главным недостатком является низкая способность продуцировать костную ткань. В настоящее время стальные интрамедуллярные имплантаты производит ФГУП «Опытный завод РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Недостатки стальных интрамедуллярных имплантатов в значительной степени устранены в титановых интрамедуллярных имплантатах с КФ МДО покрытием. Существенный вклад в разработку технологии КФ МДО покрытий для титановых имплантатов внесли коллективы отечественных ученых из ИХ ДВО РАН под руководством чл.-корр. РАН С.В. Гнеденкова, НИУ БелГУ под руководством д.ф.-м.н. Ю.Р. Колобова, ИФПМ СО РАН под руководством д.ф.-м.н. Ю.П. Шаркеева. Обладая высокой способностью продуцировать костную ткань, КФ МДО покрытия характеризуются низкой эластичностью, что вызывает отслоение и разрушение покрытия в процессе имплантации, кроме этого ограничен ассортимент металлов (Ti, Zr, Nb), на которых можно формировать покрытие методом МДО. Эти ограничения сокращают клинические возможности метода комбинированного остеосинтеза с использованием эластичных интрамедуллярных имплантатов, так как имеется клиническая потребность в стальных эластичных интрамедуллярных имплантатах, обладающих высокой способностью продуцировать костную ткань. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе не освещены вопросы получения биологически активных композиционных покрытий на поверхности стальных эластичных интрамедуллярных имплантатов. Имплантаты, удовлетворяющие современным клиническим потребностям, отсутствуют.

**Объект исследования:** композиционные покрытия на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом (ВДФ-ТеФЭ) и гидроксиапатита (ГА), кальций-фосфатные покрытия, сформированные методом МДО, эластичные интрамедуллярные имплантаты с КФ МДО покрытием и композиционным покрытием на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ и ГА, полимерные каркасы на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ.

**Предмет исследования:** физико-химические и медико-биологические свойства полимерных каркасов на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ, эластичных интрамедуллярных имплантатов с композиционными покрытиями на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ и ГА и кальций-фосфатным покрытием, сформированным методом МДО.

**Цель работы:** разработка эластичных интрамедуллярных имплантатов из нержавеющей стали с покрытием, обладающим высокой способностью продуцировать костную ткань для коррекции ортопедических патологий.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Выбор материалов для изготовления композиционного покрытия для стальных эластичных интрамедуллярных имплантатов.
2. Выбор способа формирования композиционного покрытия на поверхности эластичных интрамедуллярных имплантатов.
3. Разработка и изготовление технологического оборудования для формирования композиционных покрытий и полимерных каркасов.
4. Исследование физико-химических и медико-биологических свойств полимерных каркасов.
5. Исследование физико-химических и медико-биологических свойств композиционных покрытий для эластичных интрамедуллярных имплантатов.
6. Разработка дизайна эластичного интрамедуллярного имплантата.
7. Проведение сравнительных исследований разработанных эластичных интрамедуллярных имплантатов с биологически активным композиционным покрытием с существующими аналогами.

**Научная новизна работы:**

1. Установлено, что полимерные каркасы на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, сформированные методом электроформования и аэродинамического формования, содержат электрически активные кристаллические фазы, при этом прочность более чем 7,5 раз и содержание электрически активных кристаллических фаз более чем на 40 % выше в каркасах, сформированных методом электроформования, что обусловлено воздействием электрического поля на прядильный раствор в процессе формования каркаса.

2. Установлено, что при одинаковых значениях показателя краевого угла смачивания поверхности водой  $\sim 120^\circ$  полимерные каркасы, сформированные методом аэродинамического формования, обеспечивают более чем в 2 и 1,2 раза высокие значения показателя адгезии стволовых клеток и эндотелиальных клеток к поверхности каркаса по сравнению с каркасами, сформированными методом электроформования, что обусловлено структурой и морфологией волокон, формирующих полимерный каркас.

3. Установлено, что уменьшение массового содержания сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом в композиционном покрытии с 50 до 25 % увеличивает пористость покрытия в 8,4 раза, количество адгезированных клеток на поверхности в 5,4 раза, вероятность формирования костной ткани в тесте эктопического костеобразования до 85 %, уменьшает адгезионную прочность к стальной подложке в 1,6 раза, эластичность в 3 раза. Оптимальным составом обладают композиционные покрытия с содержанием сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом  $\sim 35$  масс %.

4. Установлено, что эластичные интрамедуллярные имплантаты в виде стальной спицы, имеющей специальную конфигурацию, с композиционным покрытием на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом 35 масс % и гидроксиапатита 65 масс %, толщиной  $180 \pm 20$  мкм, пористостью  $26 \pm 6$  %, адгезионной прочностью к стальной подложке  $17 \pm 2$  МПа, при имплантации в интрамедуллярный канал длинной трубчатой кости имеют прочность сцепления с костной тканью  $\sim 500$  МПа, стимулируют образование зрелой костной ткани вокруг имплантата, способствуют ускорению процесса формирования distractionного регенерата при удлинении длинной трубчатой кости за счет сохранения целостности покрытия при имплантации и наличия кристаллических структур, обладающих пьезоэлектрическими свойствами.

**Теоретическая значимость работы** заключается в развитии представлений о формировании электрически активных кристаллических фаз в сополимере ВДФ-ТеФЭ при формировании из него изделий методами электро- и аэродинамического формования; при кристаллизации из расплава в присутствии значительных количеств мелкодисперсных порошков ГА; развитии представлений об особенностях взаимодействия электрически активных полимерных и композиционных материалов с клетками и тканями в системах *in vitro*, *in vivo*.

**Практическая значимость работы.** Разработано и изготовлено новое медицинское изделие для травматологии и ортопедии – эластичные интрамедуллярные имплантаты с биоактивным композиционным покрытием. Для использования в реконструктивной хирургии мягких тканей методами электроформования (ЭФ) и аэродинамического формования (АЭРДФ) изготовлены полимерные электрически активные каркасы пористостью от 9 до 87 %, прочностью от  $1,9 \pm 0,1$  МПа до  $15,3 \pm 2,6$  МПа. Разработана технология формирования электрически активных полимерных каркасов. Разработана технология формирования композиционных покрытий для эластичных интрамедуллярных имплантатов. Разработана и изготовлена установка, позволяющая методом аэродинамического формования изготавливать из растворов различных полимеров полимерные и композиционные материалы для приложений регенеративной медицины. Новизна и актуальность практических разработок подтверждена патентами, а так же дипломами и медалями международных выставок.

**Методы исследования и методология работы.** В основу исследования положено предположение о том, что высокая способность интрамедуллярного имплантата, функционирующего в условиях циклических нагрузок, продуцировать костную ткань может быть обеспечена композиционным покрытием на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ, обладающего способностью формировать электрически активные (сегнетоэлектрические) кристаллические фазы при кристаллизации из расплава. В качестве биологически активного наполнителя может быть использован порошок ГА. Для исследования физико-

химических свойств композиционных покрытий, полимерных каркасов и имплантатов применяли следующие методы: сканирующая электронная микроскопия, профилометрия, оптическая гониометрия, порометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, рентгенофазовый анализ, инфракрасная и рентгеновская спектроскопия, испытания механических свойств. Медико-биологическое тестирование было проведено с использованием методик оценки адгезии и жизнеспособности МСК, эндотелиальных клеток *in vitro* и двух типов биологических моделей в экспериментах *in vivo*. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Dell).

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Полимерные каркасы, сформированные методом аэродинамического формования из раствора сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом в смеси метилэтилкетона и диметилформамида при объёмном отношении компонентов смеси 1:2 и содержании сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом 5 масс %, характеризуются средним диаметром волокон  $0,8 \pm 0,3$  мкм, прочностью при растяжении  $1,90 \pm 0,14$  МПа, краевым углом смачивания поверхности водой  $\sim 120^\circ$ , наличием электрически активных кристаллических фаз, обеспечивают значения показателей: жизнеспособности клеток  $\sim 96$  %, адгезии стволовых клеток  $400 \pm 50$  шт./мм<sup>2</sup> и эндотелиальных клеток  $3600 \pm 400$  шт./мм<sup>2</sup>, не вызывают местных отрицательных тканевых реакций при имплантации.

2. Изменение массовой доли сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом от 50 до 25 % в композиционном материале на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом и гидроксиапатита увеличивает пористость композитного материала от 8 до 67 % и вероятность продуцировать костную ткань из клеток костного мозга в тесте эктопического костеобразования от 70 до 90 %, уменьшает эластичность композиционного материала от 2 до 5 мм и адгезионную прочность к металлической подложке с 22 до 10 МПа.

3. При удлинении конечности методом комбинированного остеосинтеза стальные эластичные интрамедуллярные имплантаты с биологически активным композиционным покрытием с содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ 35 масс % и ГА 65 масс %, толщиной  $180 \pm 20$  мкм, пористостью  $26 \pm 6$  %, адгезионной прочностью  $17 \pm 2$  МПа по сравнению со стальными интрамедуллярными имплантатами без покрытия обеспечивают увеличение прочности сцепления имплантата с костной тканью более чем на 40 % и скорости distraction более чем на 50 %, обладают выраженной способностью продуцировать костную ткань. Разработанный эластичный интрамедуллярный имплантат с биологически активным композиционным покрытием используется для исправления укорочений и деформаций длинных трубчатых костей.

**Реализация результатов работы.** Результаты работы используются в экспериментальных исследованиях в следующих учреждениях: ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Филиале ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

**Достоверность и обоснованность** полученных результатов подтверждается использованием современных высокоточных методов исследования, поверенного измерительного оборудования, достаточным объемом экспериментальных данных, сопоставлением результатов с ранее опубликованными.

**Личный вклад автора** заключается в выборе методов решения основных задач исследования, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе и интерпретации полученных результатов, разработке и изготовлении экспериментальных образцов полимерных каркасов и композиционных покрытий, разработке дизайна эластичного интрамедуллярного имплантата с композиционным покрытием, эскизном проектировании установки аэродинамического формования, подготовке научных публикаций и патентов. Совместно с руководителем автор принимал участие в постановке основных задач диссертационного исследования и формулировке основных выводов диссертационного исследования.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференциях: 11th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamentals and Clinical Applications (Дуйсбург-Эссен, Германия 2009), The 13th Seminar and Meeting on Regenerative nanomedicine, tissue and genetic engineering and the role of ceramics CCT 13 (Фаэнса, Италия, 2011), The 3rd International Conference of Bionic Engineering (ISBI) (Жухай, Китай, 2010), Annual Conference and Expo on Biomaterials (Лондон, 2016), Electron Microscopy Characterization of Organic-Inorganic Interfaces (Лондон, 2016), International Conference "Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications" (Томск, 2016), Fifth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Лиссабон, 2017). Результаты работы были отмечены золотыми медалями на 5-й Международной Варшавской выставки изобретений IWIS-2011, Национальной научной и технологической выставке в Банкоке (Тайланд, 2013), Дипломом международного конкурса "Наука и образование" (Оксфорд, 2013).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 32 печатных работы. Из них 19 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК, 10

статей в зарубежных изданиях, индексируемых Web of Science и Scopus, 1 учебное пособие, получено 2 патента РФ.

**Структура и объем диссертации:** диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 190 страниц, включая 30 рисунков, 16 таблиц, 14 приложений и списка литературы из 215 наименований.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**В первой главе** представлен обзор современного состояния проблемы лечения детских ортопедических патологий. Установлена недостаточная эффективность современных методов их хирургического лечения. Показана необходимость поиска новых способов хирургического лечения с использованием биологически активных имплантатов. На основе современных представлений о структуре и функции длинных трубчатых костей, хирургических особенностей методики комбинированного остеосинтеза, предложена концепция изготовления ЭИ в виде тонкого стержня с композиционным биоактивным покрытием, обладающим пьезоэлектрическими свойствами.

Рассмотрены современные подходы к проблеме создания пьезоэлектрических композиционных материалов для регенерации костной ткани. Установлено, что применение неорганических сегнетоэлектриков, таких как титанат бария ( $BaTiO_3$ ), ниобат лития ( $LiNbO_3$ ), ниобат калия натрия ( $(K_xNa_x)NbO_3$ ) и др., для создания композиционных покрытий ограничено вследствие рисков выделения в окружающие ткани токсичных ионов и комплексов.

На основе имеющихся данных о структуре и физико-химических свойствах сополимера ВДФ-ТеФЭ и ГА предложено использовать их для разработки пьезоэлектрического композиционного покрытия для придания эластичному интрамедуллярному имплантату остеогенных свойств. Сформулированы цель и основные задачи исследования.

**Во второй главе** представлена характеристика основных и вспомогательных исходных материалов, описаны методы исследования и методология работы. Для исследований физико-химических свойств использовали сканирующую электронную микроскопию, оптическую гониометрию, инфракрасную спектроскопию, гидростатическое взвешивание, рентгеноструктурный анализ, дифференциальную сканирующую калориметрию, энергодисперсионный анализ, оптическую колориметрию. Для исследований медико-биологических свойств использовали методы проточной

цитометрии, флуоресцентной микроскопии, гистологические методы и рентгенографию. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Dell).

**В третьей главе** представлены результаты исследований свойств полимерных каркасов (ПК) на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ, сформированных методами ЭФ и АЭРДФ.

Установлено, что ПК, изготовленные методом ЭФ, сформированы отдельными микро волокнами правильной цилиндрической формы (рисунок. 1а).

ПК, изготовленные методом АЭРДФ, отличаются сложной пространственной организацией (рисунок. 1б), в которой можно выделить два размерных уровня. Первый уровень:

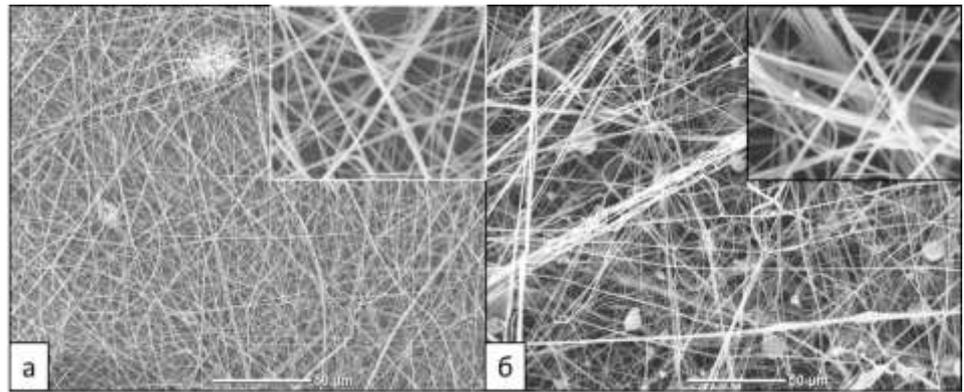


Рисунок 1 – Электронно-микроскопические изображения полимерных каркасов, полученных методом ЭФ (а) и АЭРДФ (б).

макроструктуры представлены жгутами диаметром  $8,3 \pm 3,4$  мкм и глобулами диаметром  $5,8 \pm 2,2$  мкм. Второй уровень: микроструктуры представлены микроволокнами, которые формируют жгуты и заполняют пространство между ними. Установлено, что при прочих равных условиях увеличение концентрации сополимера ВДФ-ТеФЭ в прядильном растворе с 3 до 11 масс% приводит к увеличению среднего диаметра волокон ЭФ ПК с  $0,4 \pm 0,2$  до  $1,7 \pm 0,7$  мкм. Увеличение концентрации сополимера ВДФ-ТеФЭ в прядильном растворе с 3 до 9 масс% приводит к увеличению среднего диаметра волокон АЭРДФ ПК с  $0,5 \pm 0,2$  до  $2,8 \pm 1,4$  мкм.

Инфракрасные спектры, рентгенограммы и термограммы сформированных каркасов и исходного порошка сополимера ВДФ-ТеФЭ представлены на рисунке 2.

В ИК спектрах (рисунок 2а) можно выделить несколько полос поглощения, характерных для конформаций макромолекул, обладающих

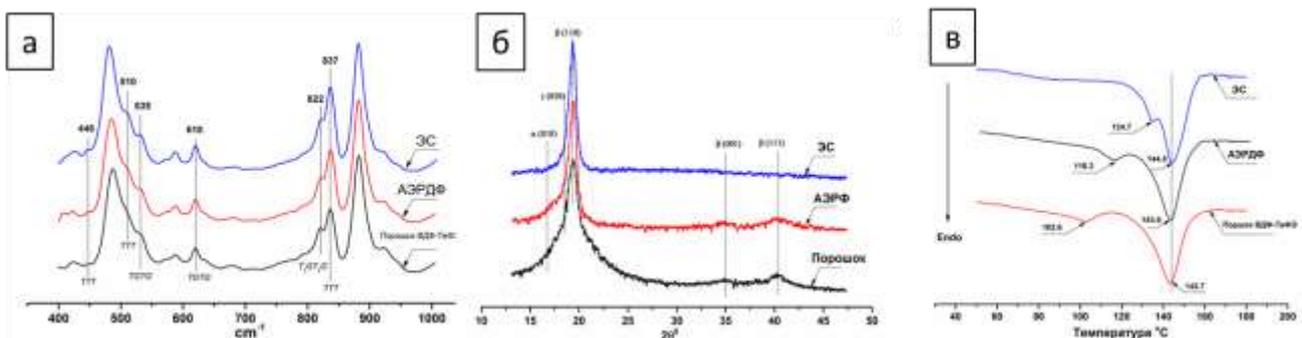


Рисунок 2 – Инфракрасные спектры (а), рентгенограммы (б), термограммы (в) сформированных каркасов и исходного порошка сополимера ВДФ-ТеФЭ.

сегнетоэлектрическими свойствами: 446, 510, 837  $\text{см}^{-1}$  ( $TTT$ ), 822  $\text{см}^{-1}$  ( $T_3GT_3G^-$ ). Полосы в области 535 и 618  $\text{см}^{-1}$  характерны для ( $TGTG$ ) конформации, обладающей параэлектрическими свойствами. Установлено, что в каркасах в отличие от исходного сополимера ВДФ-ТеФЭ наблюдается увеличение отношения интегральных интенсивностей полос поглощения, характерных для сегнетоэлектрических  $\beta$  и  $\gamma$  фаз, по сравнению с отношением интегральных интенсивностей полос поглощения, характерных для параэлектрической  $\alpha$  фазы (Таблица 1).

**Таблица 1.** Отношения интегральных интенсивностей полос, характерных для различных кристаллических фаз, в полимерных каркасах, изготовленных методом ЭФ, АЭРДФ, и в порошке сополимера ВДФ-ТеФЭ.

Образец	Отношение интегральной интенсивности полос			
	$I_{446}/I_{535}$	$I_{510}/I_{535}$	$I_{837}/I_{618}$	$I_{822}/I_{535}$
Порошок	$0,1 \pm 0,1$	–	$4,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$
АЭРДФ каркас	$0,2 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,1^*$
ЭФ каркас	$0,5 \pm 0,1^{**}$	$0,7 \pm 0,1^{**}$	$4,9 \pm 0,2^{**}$	$1,5 \pm 0,3^{**}$

\*  $p < 0,05$  отличия от порошка ВДФ-ТеФЭ; \*\*  $p < 0,05$  отличия от АЭРДФ каркаса

При этом отношения интегральных интенсивностей полос электрически активных  $\beta$  и  $\gamma$  фазы в ПК, сформированном методом ЭФ, выше более чем на 40 % по сравнению с соответствующим показателем для ПК, сформированным методом АЭРДФ.

Рентгенограммы образцов (рисунок 2б) свидетельствуют о перестройке кристаллической структуры сополимера ВДФ-ТеФЭ, связанной с увеличением доли сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы при формировании ПК обоими способами. При этом наибольшим количеством и упорядоченностью сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы обладают ПК, полученные методом ЭФ, о чем свидетельствует отсутствие внутримолекулярных рефлексов в области  $35,5^\circ$  и  $40,5^\circ$  на рентгенограммах ЭФ каркасов и увеличение размеров кристаллитов сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы (Таблица 2).

**Таблица 2.** Размер кристаллитов в полимерных каркасах, изготовленных методом ЭФ, АЭРДФ, и порошке сополимера ВДФ-ТеФЭ.

Образец	Размер кристаллитов, нм		
	$\beta_{110}$	$\beta_{001}$	$\beta_{111}$
Порошок ВДФ-ТеФЭ	$5,4 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$
АЭРДФ каркас	$11,2 \pm 0,3^*$	$0,6 \pm 0,4^*$	$2,2 \pm 0,6$
ЭФ каркас	$14,4 \pm 0,2^{**}$	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$

\*  $p < 0,05$  отличия от порошка ВДФ-ТеФЭ; \*\*  $p < 0,05$  отличия от АЭРДФ каркаса

Термограммы каркасов по сравнению с исходным порошком сополимера ВДФ-ТеФЭ демонстрируют сдвиг температуры перехода Кюри в область более высоких температур (рисунок 3в) и увеличение степени кристалличности каркасов (Таблица 3). Наблюдаемые термограммы характерны для образцов сополимера ВДФ-ТеФЭ с высокой степенью кристалличности и высоким

содержанием сегнетоэлектрических кристаллических фаз, формирующихся, как правило, под воздействием электрических полей высокой напряженности.

**Таблица 3.** Теплофизические характеристики полимерных каркасов, изготовленных методом ЭФ, АЭРДФ, и порошка сополимера ВДФ-ТеФЭ.

Образец	Температура Кюри, °С	Температура плавления, °С	Степень кристалличности*, %
Порошок ВДФ-ТеФЭ	101,2 ± 1,3	142,6 ± 0,8	1
АЭРДФ каркас	115,6 ± 1,1*	143,8 ± 0,7	1,14
ЭФ каркас	135,0 ± 1,2**	145,0 ± 0,7*	1,31

\*  $p < 0,05$  отличия от порошка ВДФ-ТеФЭ; \*\*  $p < 0,05$  отличия от АЭРДФ каркаса

Таким образом, при формировании ПК методами ЭФ и АЭРДФ происходит перестройка кристаллической структуры в сополимере ВДФ-ТеФЭ под воздействием растягивающих усилий, прикладываемых к прядильному раствору потоком сжатого газа или электрическим полем. При этом воздействие электрического поля при формировании каркаса методом ЭФ в большей степени способствует формированию кристаллических фаз с сегнетоэлектрическими свойствами, что обусловлено дополнительной поляризацией сополимера ВДФ-ТеФЭ под воздействием электрического поля высокой напряженности, возникающем в пространстве между иглой и сборочным коллектором.

Установлено, что у ЭФ каркасов в сравнении с АЭРДФ каркасами прочность > 7,5 раз и относительное удлинение > 1,3 раз выше, что обусловлено большей плотностью упаковки волокон и большей степенью их кристалличности. Установлена высокая гидрофобность (угол смачивания поверхности > 120°) обоих типов ПК, что обусловлено низкой поверхностной энергией сополимера ВДФ-ТеФЭ и высокой пористостью ПК.

Количество МСК, адгезированных на поверхности каркасов, ниже, чем на поверхности культурального пластика (таблица 4).

**Таблица 4.** Количество и жизнеспособность клеток линии EA-hy 926 и МСК, культивируемых на поверхности полимерных каркасов и культурального пластика.

Материал	Количество клеток на 1 мм <sup>2</sup> , Me (25%; 75%).	Относительное количество клеток Me (25%; 75%)		
		Живых, %	Апоптоз, %	Некроз, %
МСК				
Культ. пластик	446 (440; 506)	97,0 (96,9;97,2)	2,1 (1,8; 2,2)	0,7 (0,1;1,1)
ЭФ каркас	195 (143; 340)*	96,9 (94,5;97,6)	2,0 (1,8; 2,1)	1,6 (0,6;2,5)
АЭРДФ каркас	395 (358; 483)**	96,7 (94,5;97,2)	2,3 (2,0; 2,4)	1,0 (0,8;2,5)
EA-hy 926				
Культ. пластик	2269 (1722; 2650)	98,1 (97,9;98,5)	1,6 (1,5; 1,8)	0,2 (0,1;0,3)
ЭФ каркас	2923 (2095; 3490)*	97,0 (96,6;97,3)	1,9 (1,3; 2,0)	1,4 (1,0;1,6)
АЭРДФ каркас	3561(3200;3580)**	96,9 (96,4;98,2)	1,6 (1,0; 2,0)	1,3 (0,8;2,0)

\*  $p < 0,05$  отличия от Культ. пластик; \*\*  $p < 0,05$  отличия от ЭФ каркаса

Различия в количестве адгезированных клеток на каркасах, полученных методом АЭРДФ и ЭФ, обусловлены морфологическими и структурными особенностями ПК. Большой размер пор в АЭРДФ каркасах стимулирует миграцию клеток в объём ПК, создает благоприятные условия для поступления питательных веществ и отвода продуктов жизнедеятельности клеток, при этом развитая поверхность волокон стимулирует прикрепление клеток. С другой стороны, меньшее количество клеток на ЭФ каркасах может быть обусловлено высокой упорядоченностью и большим содержанием сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы. Жизнеспособность клеток, культивируемых на ПК обоих типов, была высокой и достоверно не отличалась, что свидетельствует о низкой токсичности сформированных каркасов.

Подкожная имплантация АЭРДФ каркасов не приводила к изменению гомеостаза, не вызывала воспаления, нагноения и т.п. в месте имплантации. Вокруг образцов наблюдалась развитая микроциркуляторная сеть, отмечалась прочная фиксация образцов с нативными тканями за счет их прорастания в объём каркаса (рисунок 3). При внутримышечной имплантации каркас был

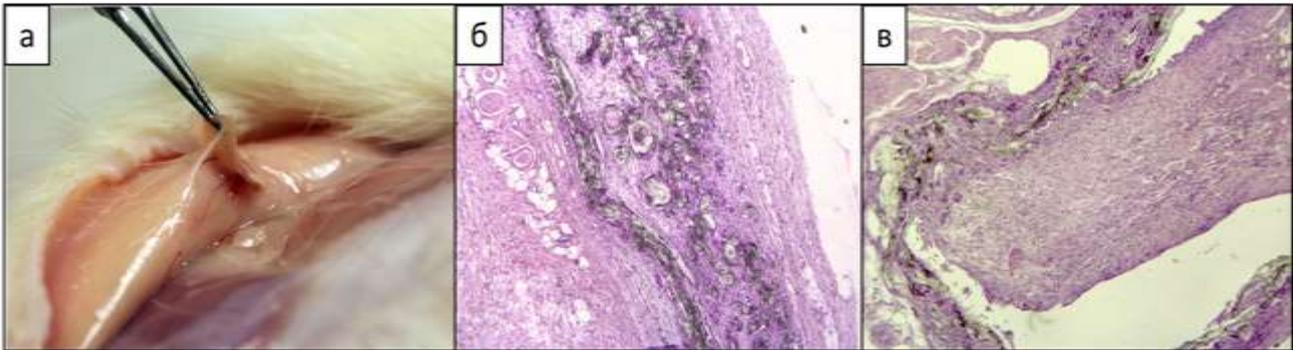


Рисунок 3 – Макрофотография каркаса (а), гистологический срез тканей при имплантации каркаса в подкожный жировой карман (б) и внутримышечно (в).

окружен слабо развитой соединительной тканью. Выраженное развитие соединительной ткани наблюдалось в поровом пространстве каркаса, отмечалось отсутствие грануляционной ткани. Отсутствие отрицательных тканевых реакций на ПК, сформированных методом АЭРДФ из сополимера ВДФ-ТеФЭ, свидетельствуют о высокой биологической совместимости сформированных каркасов и возможности использования сополимера ВДФ-ТеФЭ для изготовления композиционных покрытий (КП) для интрамедуллярных имплантатов.

**В четвертой главе** представлены результаты экспериментальных исследований влияния содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ на структуру и свойства КП на основе сополимера ВДФ-ТеФЭ и ГА. Уменьшение содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ вызывает изменение структуры поверхности КП (рисунок 4). При содержании сополимера ВДФ-ТеФЭ 50 % на поверхности КП формируется микрорельеф в виде “холмов” и “долин” со сглаженными округлыми краями. На поверхности холмов находятся частицы ГА, вероятно, покрытые тонкой пленкой полимерного материала, которая имеет

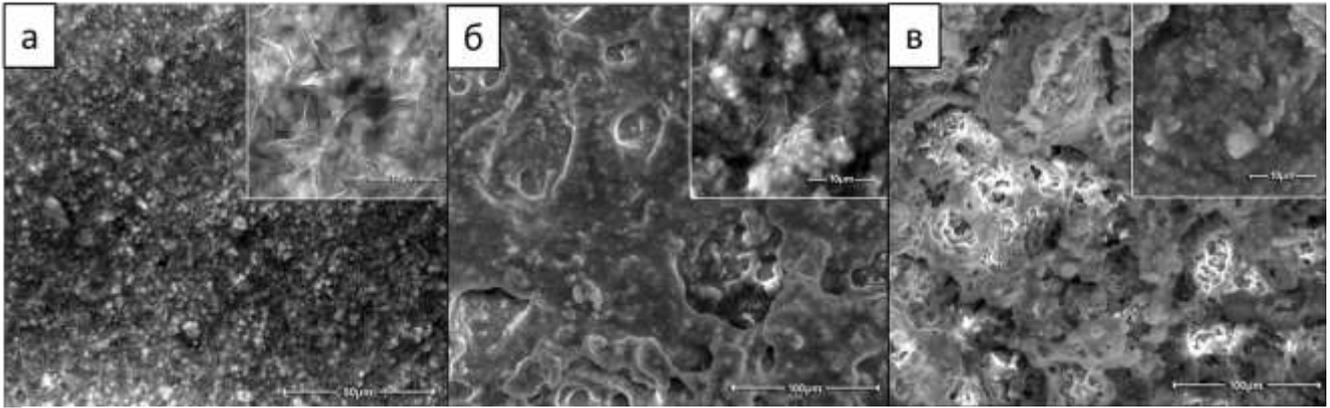


Рисунок 4 – СЭМ изображения поверхности композиционных покрытий при различных содержаниях сополимера ВДФ-ТеФЭ масс %: а – 50, б – 35, в – 25.

многочисленные разрывы (рисунок 4а). При содержании сополимера ВДФ-ТеФЭ 35 % на поверхности КП формируется значительное количество макропор со средним диаметром  $130 \pm 75$  мкм (рисунок 4б). На дне макропор наблюдаются микропоры со средним диаметром  $3,1 \pm 0,8$  мкм, дно и стенки пор выстелены частицами ГА, значительная часть которых выступает на поверхность каркаса. При содержании сополимера ВДФ-ТеФЭ 25 % увеличивает размер макропор КП до  $153 \pm 26$  мкм, микропор до  $8,5 \pm 4,7$  мкм (рисунок. 4в).

На поверхности КП наблюдается значительное количество частиц ГА, слабо связанных с полимерной матрицей. Пористость КП увеличивается с 8 % до 67% с уменьшением содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ, при этом краевой угол смачивания поверхности КП водой увеличивается с  $85 \pm 3^\circ$  до  $138 \pm 4^\circ$ . При этом наилучшими механическими свойствами обладали КП с содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ 50 масс %. С уменьшением содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ наблюдалось снижение показателей когезионной прочности, относительного удлинения и эластичности КП (таблица 5).

**Таблица 5.** Механические свойства композиционных покрытий при различном содержании сополимера ВДФ-ТеФЭ.

Содержание сополимера ВДФ-ТеФЭ, масс %	Адгезионная прочность, МПа	Деформация при растяжении, %	Эластичность, мм
100	$4,2 \pm 1,8$	$3,6 \pm 2,4$	1
50	$21 \pm 4$	$35 \pm 6$	2
35	$15 \pm 2$	$16 \pm 4$	3
25	$10 \pm 2,4$	$5,9 \pm 1,2$	5

ИК-спектры, рентгенограммы и термограммы КП в зависимости от содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ представлены на рисунке 5. Уменьшение содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ в КП приводит к появлению в спектрах полос поглощения, соответствующих ГА. При этом отсутствие новых полос поглощения, а так же отсутствие сдвигов полос поглощения, характерных для

сополимера ВДФ-ТеФЭ, позволяет сделать вывод об отсутствии значительных изменений химической структуры сополимера ВДФ-ТеФЭ в процессе формирования КП. Уменьшение содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ в КП приводит к сдвигу рефлекса сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы в область низких углов, что свидетельствует об уменьшении плотности упаковки кристаллической решётки, наблюдается увеличение полуширины рефлекса в

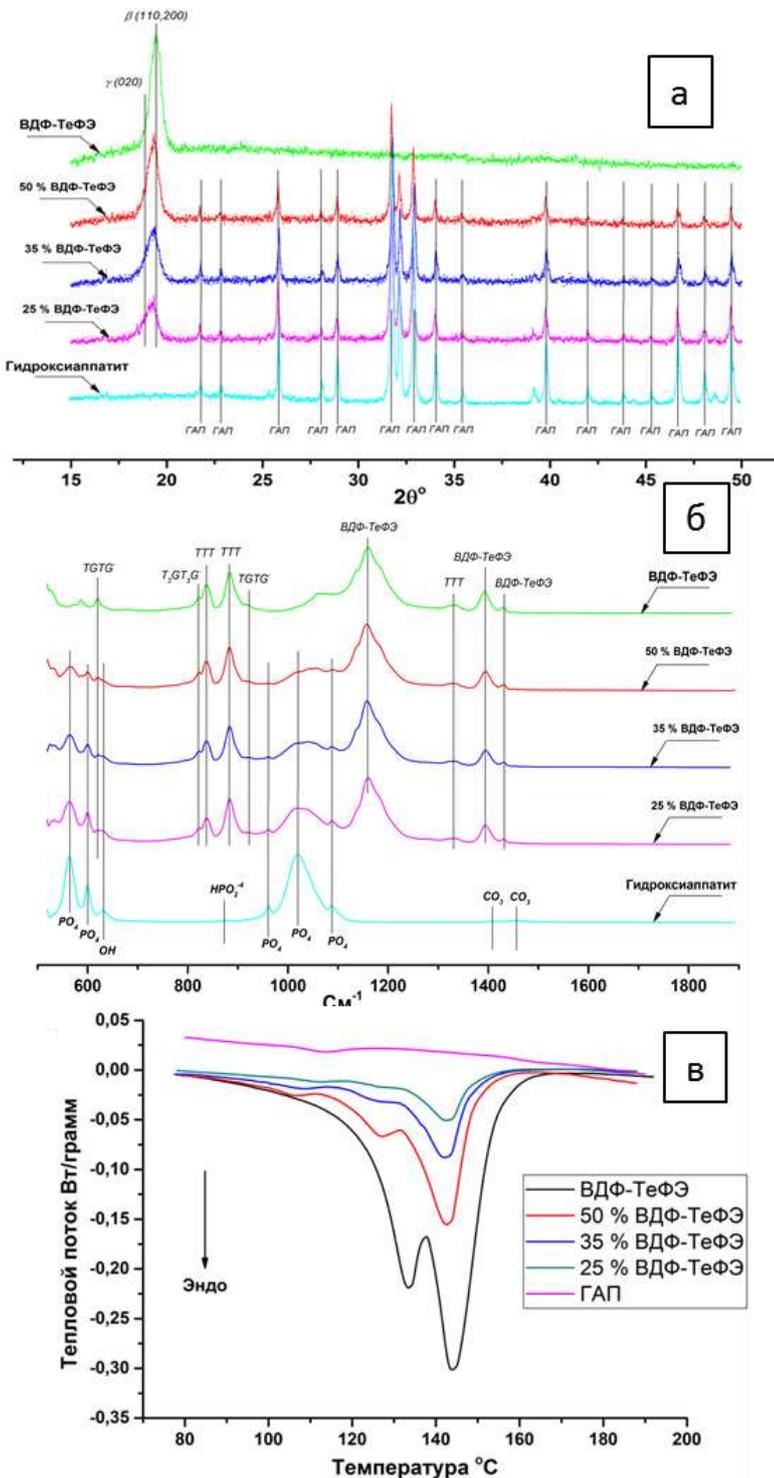


Рисунок 5 – рентгенограммы (а), ИК спектры (б), термограммы (в) образцов КП с различным содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ.

плоскости (110), что говорит об уменьшении размеров полимерных кристаллитов  $\beta$  фазы. При этом наблюдается увеличение интенсивности гало в области  $18^\circ$ , что свидетельствует об увеличении содержания параэлектрической  $\alpha$  фазы (рисунок 5а). Уменьшение содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ не приводит к сдвигам и изменениям полуширины рефлексов ГА, что свидетельствует о сохранении параметров кристаллической решётки ГА в процессе формирования КП вне зависимости от содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ.

С уменьшением содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ в КП на термограммах наблюдается появление эффекта в районе  $116^\circ\text{C}$ , связанного с отщеплением воды, и смещение эффекта, соответствующего переходу Кюри, в область низких температур, что свидетельствует о нарушениях кристаллической структуры сегнетоэлектрической  $\beta$  фазы. Об этом так же свидетельствует уменьшение теплоты плавления КП по сравнению с расчетными значениями. Таким образом,

результаты исследований КП с различным содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ подтверждают то, что с уменьшением содержания сополимера ВДФ-ТеФЭ затрудняется его кристаллизация в сегнетоэлектрической  $\beta$  фазе, но, тем не менее, эта кристаллическая форма является преимущественной.

Исследования, проведенные *in vitro*, показывают, что пленка сополимера ВДФ-ТеФЭ обладает низкой способностью к адгезии клеток, поскольку обладает низкой пористостью и высокой гидрофобностью поверхности. КП с содержанием ВДФ-ТеФЭ 50 % способно адгезировать на своей поверхности  $> 5$  раз больше клеток, что связано с увеличением гидрофильности и шероховатости поверхности КП. При этом уменьшение содержания ВДФ-ТеФЭ в КП до 35 и 25 масс %, соответственно, не приводит к достоверному увеличению этого показателя (Таблица 5).

**Таблица 5.** Показатели адгезии и жизнеспособности клеток на композиционных покрытиях с различным содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ.

Показатели жизнеспособности и адгезии клеток	Содержание сополимера ВДФ-ТеФЭ, масс %			
	100%	50 %	35 %	25 %
Количество клеток, шт./мм <sup>2</sup>	60 ± 10	340 ± 30*	290 ± 20*	320 ± 30*
Живые клетки, %	91 ± 1	91 ± 1,4	91 ± 2	92 ± 2
Некроз, %	3,7 ± 0,7	4,7 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,3 ± 1,0
Апоптоз, %	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,1	3,1 ± 0,4	2,8 ± 0,1

\*  $p < 0,05$  отличия от группы ВДФ-ТеФЭ 100%

Визуальный осмотр места имплантации модельных имплантатов с КП не выявил отрицательных тканевых реакций во всех исследуемых группах. Имплантаты были окружены тонкой стромальной капсулой, которая легко удалялась. На поверхности всех исследуемых образцов отмечалось формирование тканевых пластинок. Гистологический анализ тканевых пластинок на поверхности чистого сополимера ВДФ-ТеФЭ показывает, что пластинки сформированы соединительной и жировой тканью (рисунок 6а). На поверхности КП в  $\sim 80$  % случаев наблюдалось формирование костной ткани, содержащей костный мозг. На поверхности КП с содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ 50 % в  $\sim 75$  % происходил рост кости и

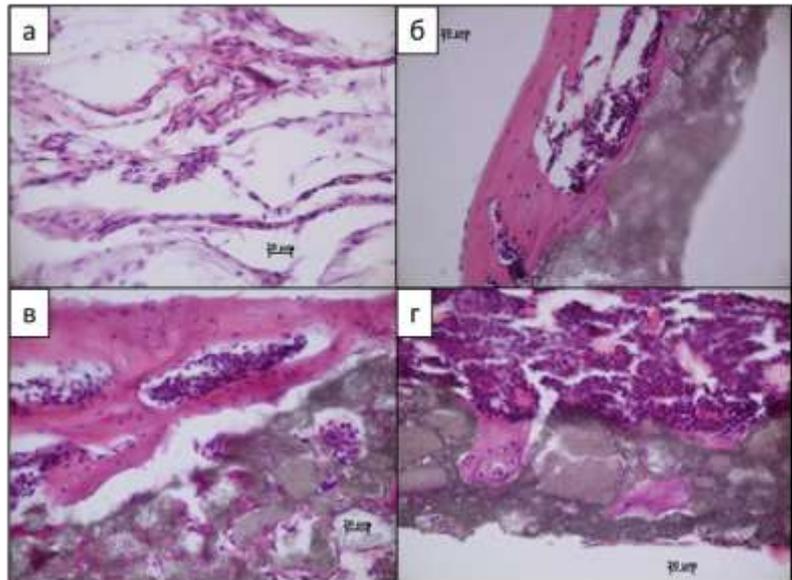


Рисунок 6. Гистологические срезы тканей, сформированных на поверхности КП с различным содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ: а – 100 % б – 50 % в – 35 % г – 25 %.

костного мозга (рисунок 6б). Тканевые пластинки на поверхности КП с содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ 35 % сформированы костной тканью и костным мозгом (рисунок 6в). КП с содержанием сополимера ВДФ-ТеФЭ 25 % продемонстрировали врастание костной ткани в поры КП.

Таким образом, подтверждена высокая биосовместимость сополимера ВДФ-ТеФЭ и обоснована возможность его использования в качестве связующего для биологически активного покрытия эластичного интрамедуллярного имплантата (ЭИ). Установлено, что оптимальным сочетанием физико-химических и медико-биологических свойств для применения в качестве биологически активного покрытия ЭИ обладают КП следующего состава: ВДФ-ТеФЭ 35 масс. %, ГА 65 масс. %.

**В пятой главе** приведены результаты сравнительных исследований разработанных ЭИ с существующими аналогами.

Поверхность стального ЭИ однородная, на поверхности наблюдаются периодические структуры в виде “волн”, расположенные перпендикулярно продольной оси имплантата. При значительном увеличении на поверхности наблюдаются включения средним диаметром  $0,5 \pm 0,1$  мкм (рисунок 7а). Поверхность ЭИ с МДО покрытием однородная, характерного серого цвета. При большем увеличении видно, что поверхность имеет развитый микрорельеф, сформированный глобулами неправильной формы средним диаметром  $3,5 \pm 0,7$  мкм, на вершинах глобул присутствуют поры средним диаметром  $1,1 \pm 0,4$  мкм (рисунок 7б). Толщина МДО покрытия составила  $25 \pm 5$  мкм, шероховатость (Ra) поверхности  $1,4 \pm 0,3$  мкм, открытая пористость  $16 \pm 3$  %, адгезионная прочность покрытия  $21 \pm 4$  МПа, эластичность покрытия 6 мм.

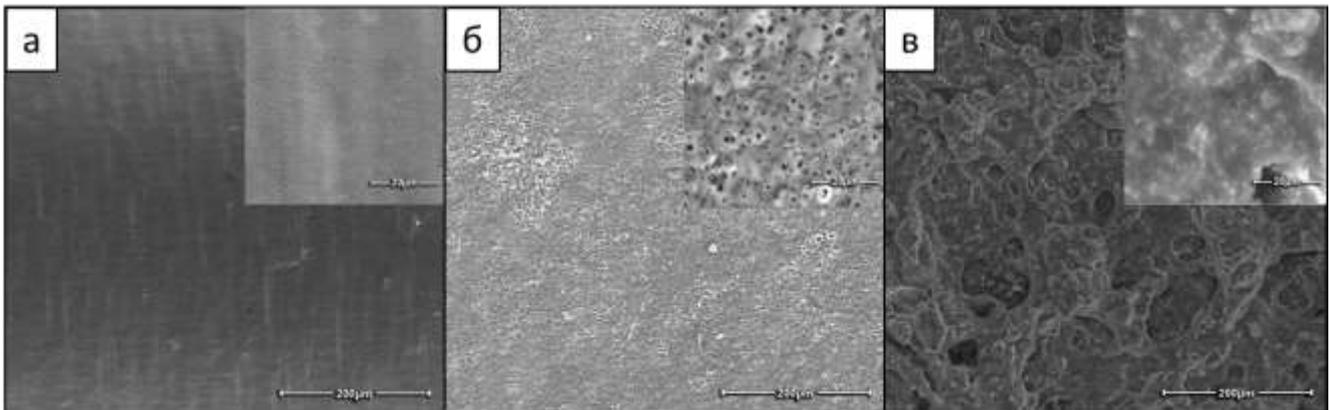


Рисунок 7. СЭМ изображения поверхности эластичных интрамедуллярных имплантатов: а – стальной имплантат без покрытия, б – имплантат с КФ МДО покрытием, в – имплантат с композиционным покрытием с содержанием ВДФ-ТеФЭ 35 масс. %.

Поверхность композиционного покрытия отличается сложной пространственной организацией. При незначительном увеличении на поверхности наблюдалось значительное количество макропор диаметром  $130 \pm 75$  мкм. На дне макропор наблюдаются микропоры средним диаметром  $3,1 \pm 0,8$  мкм, дно и стенки которых сформированы частицами ГА, между которыми

располагаются прослойки полимерного материала. Частицы ГА выходят на поверхность композиционного материала (рисунок 7в). Толщина композиционного покрытия составила  $180 \pm 20$  мкм, шероховатость (Ra) поверхности  $3,8 \pm 1,3$  мкм, открытая пористость  $26 \pm 6$  %, адгезионная прочность покрытия  $17 \pm 2$  МПа, эластичность покрытия 3 мм.

Существенные отличия, наблюдаемые в физико-механических свойствах покрытий, обусловлены их различной структурой. В композиционном покрытии полимер, обволакивающий частицы ГА, обладает высокой

пластичностью, что способствуют сохранению целостности КП при различных видах деформаций. МДО покрытия сформированы керамическими структурами с высокими внутренними напряжениями и дефектностью, возникающими в результате резкого охлаждения высокотемпературной плазмы электролитом, что существенно снижает их физико-механические свойства.

Состав стального имплантата без покрытия представлен Fe ~ 70%, Cr ~ 20%, Ni ~ 10 %. Состав поверхности имплантата с МДО покрытием представлен Ti ~ 30 %, O ~ 28 %, Ca ~ 8 %, P ~ 18 %, C ~ 20 %. При этом МДО покрытия являются кальций дефицитными (Ca/P~0,4). Состав композиционного покрытия представлен C ~ 38 % и F ~ 21 %, Ca ~ 18 %, P~ 11 %, O ~ 14 % при отношении Ca/P~1,75 (рисунок 8а).

Исследования имплантатов методом ИК-спектроскопии и рентгеновской дифракции (рисунок 8 б, в) показали, что КФ МДО покрытие представляет собой керамоподобный композит с аморфной структурой,

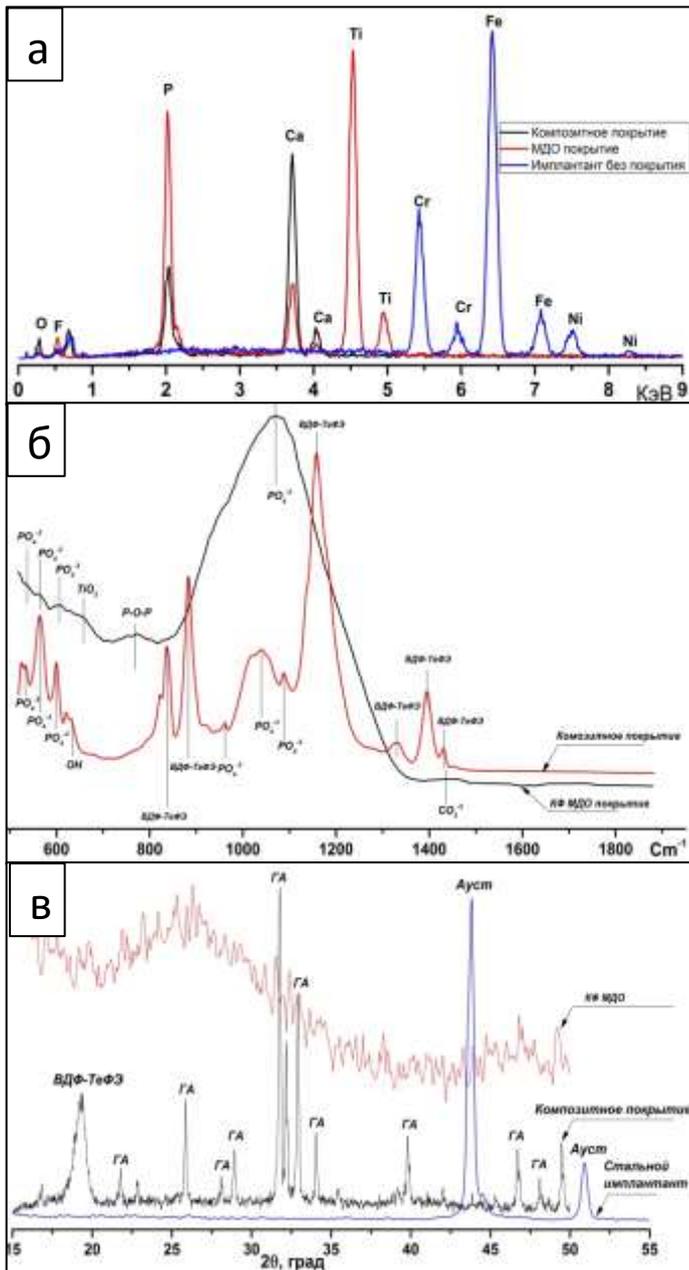


Рисунок 8 – ЭДС спектры (а), ИК спектры (б), рентгенограммы (в) исследуемых эластичных интрамедуллярных имплантатов.

состоящий из диоксида титана (TiO<sub>2</sub>) в форме анатаза, гидроксидов титана



Рисунок 9 – Рентгеновские снимки области остеотомии на 21 сутки после снятия аппарата Илизарова при удлинении конечности методом комбинированного остеосинтеза: а – стальной имплантат, б – имплантат с композиционным покрытием.

$\text{H}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ , фосфатов кальция  $\beta$  -  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , титано-фосфатов  $\text{TiP}_2\text{O}_7$  и кальций-титано фосфатов  $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$ .

Имплантаты с КП имели прочное сцепление с костной тканью  $\sim 514 \pm 10$  МПа, что сравнимо с имплантатами с КФ МДО покрытием. Гистологические исследования тканей, подтвердили высокую способность имплантатов с КП интегрироваться с костной тканью. Наличие КП на поверхности стального ИМ значительно активизировало формирование дистракционного костного регенерата в области остеотомии при удлинении конечности методом комбинированного остеосинтеза по сравнению с имплантатами без покрытия (рисунок 9).

С учетом физико-химических свойств КП интрамедуллярного имплантата и его анатомического расположения можно предположить, что высокая способность имплантата продуцировать костную ткань во многом обусловлена наличием в КП электрически активных (пьезоэлектрических) кристаллических фаз. В таких условиях, механические напряжения, действующие на имплантат с КП приводят к изменениям электрического потенциала его поверхности, что, в свою очередь, вызывает электрическую стимуляцию процессов остеогенеза.

Полученные результаты позволили использовать индивидуальные ЭИ с композитным покрытием для исправления врожденного укорочение левого бедра, осложненного вальгусной деформацией левого коленного сустава. Исследования, проведенные на базе ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава в г. Курган, продемонстрировали высокую клиническую эффективность индивидуальных имплантатов при монолокальном дистракционном остеосинтезе левого бедра аппаратом Илизарова с интрамедуллярным армированием.

## ВЫВОДЫ

1. На основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом методом электроформования и аэродинамического формования сформированы полимерные каркасы с высоким содержанием электрически активных (сегнетоэлектрических) кристаллических фаз, характеризующиеся высокими показателями адгезии и жизнеспособности стволовых и эндотелиальных

клеток, не вызывающие отрицательных тканевых реакций при имплантации в мягкие ткани. Сополимер винилиденфторида с тетрафторэтиленом использован в качестве связующего для разработки композиционного покрытия интрамедуллярного имплантата.

2. Полимерные каркасы, изготовленные методом аэродинамического формования, характеризуются сложной пространственной организацией, в которой можно выделяются два размерных уровня. Первый уровень – макроструктуры представлены жгутами диаметром  $8,3 \pm 3,4$  мкм и глобулами диаметром  $5,8 \pm 2,2$  мкм. Второй уровень – микроструктуры представлены волокнами, формирующими жгуты и заполняющими пространство между жгутами; диаметр волокон увеличивается с  $0,5 \pm 0,2$  до  $2,8 \pm 1,4$  мкм при увеличении концентрации сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом в прядильном растворе с 3 до 9 масс %. Каркасы, сформированные методом аэродинамического формования, по сравнению с каркасами, сформированными методом электроформования, обеспечивают более чем в 2 и 1,2 раза высокие показатели адгезии мезенхимальных и эндотелиальных клеток. Полимерные каркасы на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, изготовленные методом аэродинамического формования, могут быть использованы в качестве подложек для культивирования клеток.

3. Полимерные каркасы, изготовленные методом электроформования, сформированы отдельными микроволокнами правильной цилиндрической формы, диаметр которых увеличивается с  $0,4 \pm 0,2$  до  $1,7 \pm 0,7$  мкм при увеличении концентрации сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом в прядильном растворе с 3 до 11 масс %. Прочность полимерных каркасов, сформированных методом электроформования, больше в  $\sim 7,5$  раз по сравнению с каркасами, сформированными методом аэродинамического формования, что обусловлено большей степенью кристалличности, большим содержанием сегнетоэлектрических кристаллических фаз и большей плотностью упаковки волокон первых. Полимерные каркасы на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, изготовленные методом электроформования, могут быть использованы в качестве имплантатов.

4. Уменьшение содержания сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом с 100 до 25 % в композиционном покрытии для интрамедуллярного имплантата обеспечивает увеличение пористости покрытия с  $3,2 \pm 1,3$  до  $67 \pm 8$  %, краевого угла смачивания поверхности водой с  $100 \pm 4^\circ$  до  $138 \pm 4^\circ$  и уменьшение значения показателей эластичности с 1 до 5 мм, адгезионной прочности к стальной подложке с  $21,2 \pm 3,6$  до  $9,9 \pm 2,4$  МПа, а так же относительное уменьшение электрически активных кристаллических фаз в сополимере винилиденфторида с тетрафторэтиленом более чем на 47 %.

5. Композиционные покрытия, включающие сополимер винилиденфторида с тетрафторэтиленом и гидроксиапатит, способствуют высокой выживаемости мультипотентных стволовых клеток вне зависимости от содержания сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, при этом уменьшение содержания сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом с

100 до 25 % увеличивает значение показателя адгезии клеток с  $59 \pm 7$  до  $318 \pm 26$  шт./мм<sup>2</sup>. Оптимальным сочетанием физико-химических и медико-биологических свойств обладают композиционные покрытия, содержащие 35 масс. % сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом и 65 масс. % гидроксиапатита.

6. Интрамедуллярный имплантат в виде спицы, средняя часть которого выполнена меньшим диаметром, чем диаметр хвостовой и режущей части, что позволяет создавать канал в кости, диаметром равным режущей части спицы, исключая нарушения целостности покрытия. При этом предложенный эластичный интрамедуллярный имплантат позволяет использовать в качестве биоактивных покрытий материалы, обладающие незначительной адгезией к металлическому телу имплантата.

7. Стальные интрамедуллярные имплантаты с композиционным покрытием, содержащим 35 масс % сополимера ВДФ-ТеФЭ, при имплантации в интрамедуллярный канал трубчатой кости обладают высокой способностью к интеграции с тканями внутри интрамедуллярного канала длинной трубчатой кости, стимулируют образование вокруг имплантата плотной костной ткани трабекулярного строения, стимулируют образование костного регенерата в области остеотомии при удлинении длинной трубчатой кости.

8. Разработано новое медицинское изделие – эластичный интрамедуллярный имплантат с композиционным биологически активным покрытием.

9. Разработано и изготовлено технологическое оборудование, позволяющее методом аэродинамического формования изготавливать широкий спектр полимерных каркасов и композиционных покрытий для приложений реконструктивно-восстановительной хирургии твердых и мягких тканей.

## **ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### ***В журналах, входящих в перечень ВАК:***

1. Большасов, Е.Н. Структура и свойства нетканых материалов на основе сополимера тетрафторэтилена с винилиденфторидом, полученных методом аэродинамического формования / Е.Н. Большасов, С.И. Твердохлебов, В.М. Бузник, А.В. Пустовойтов // *Материаловедение*. – 2014. – №. 6. – С. 38 – 47.
2. Большасов, Е.Н Структура и некоторые свойства нетканых материалов из сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, изготовленных методами электроспиннинга и аэродинамического формования: сравнительное исследование / Е.Н. Большасов, В.Л. Кудрявцева, К.С. Станкевич, Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, С.И. Твердохлебов, В.М. Бузник // *Полимерные материалы и технологии*. 2016. – Т. 2. – № 4. – С. 30–38.
3. Большасов, Е.Н Рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе спицами с покрытием из гидроксиапатита / А.В. Попков, Д.А. Попков, К.А. Дьячков, Е.В. Осипова, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Большасов // *Гений ортопедии*. – 2015. – № 1. – С. 23–29.

4. Большасов, Е.Н. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм / В.В. Агаджанян, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Большасов, В.П. Игнатов, Е.В. Шестериков // Политравма. – 2011. – №. 3. – С. 5 – 13.

5. Большасов, Е.Н. Биокompозиты на основе фторполимеров с гидроксипатитом для интрамедуллярных имплантатов / А.М. Аронов, Е.Н. Большасов, В.В. Гузеев, М.В. Дворниченко, С.И. Твердохлебов, И.А. Хлусов // Медицинская техника. – 2010. – №. 3. – С. 35 – 41.

#### *Публикации в зарубежных рецензируемых изданиях*

1. Bolbasov, E.N. Osteoinductive composite coatings for flexible intramedullary nails / E.N. Bolbasov, A.V. Popkov, D.A. Popkov, E.N. Gorbach, I.A. Khlusov, A.S. Golovkin, A. Sinev, V.M. Bouznic, S.I. Tverdokhlebov, Y.G. Anissimov // Materials Science and Engineering C. – 2017. – Vol. 75. – P. 207 – 220.

2. Bolbasov, E.N. The investigation of the production method influence on the structure and properties of the ferroelectric nonwoven materials based on vinylidene fluoride – tetrafluoroethylene copolymer / E.N. Bolbasov, K.S. Stankevich, E.A. Sudarev, V.M. Bouznic, V.L. Kudryavtseva, L.V. Antonova, V.G. Matveeva, Y.G. Anissimov, S.I. Tverdokhlebov // Materials Chemistry and Physics. – 2016. – Vol. 182. – P. 338 – 346.

3. Bolbasov, E. N. Ferroelectric polymer scaffolds based on a copolymer of tetrafluoroethylene with vinylidene fluoride: Fabrication and properties / E.N. Bolbasov, Y.G. Anissimov, A.V. Pustovoytov, I.A. Khlusov, A.A. Zaitsev, K.V. Zaitsev, I.N. Lapin, S.I. Tverdokhlebov // Materials Science and Engineering C. – 2014. – Vol. 40. – P. 32 – 41.

4. Bolbasov, E.N. Structure and properties of nonwoven materials based on copolymer of tetrafluoroethylene and vinylidene fluoride produced by aerodynamic formation / E.N. Bolbasov, S.I. Tverdokhlebov, V.M. Busnik, A.V. Pustovoitov // Inorganic Materials: Applied Research. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 22–31.

5. Bolbasov, E.N Composite Materials Obtained via Two-Nozzle Electrospinning from Polycarbonate and Vinylidene Fluoride/Tetrafluoroethylene Copolymer / E. N. Bolbasov, V. M. Buznik, K. S. Stankevich, S. I. Goreninskii, Yu. N. Ivanov, A. A. Kondrasenko, V. I. Gryaznov, A. N. Matsulev, S. I. Tverdokhlebov / Inorganic Materials: Applied Research. - 2018. - Vol 9. - № 2. - P. 184–191.

#### *Патенты*

1. Пат. 107473 РФ МПК А61В 17/58. Спица для остеосинтеза с биоактивным покрытием / Большасов Е. Н., Твердохлебов С. И.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2011109295/14; заявл. 11.03.2011; опубл. 20.08.2011, Бюл. № 32 – 2 с.

2. Пат. 2428207 РФ, МПК А61L 27/32, А61L 27/34, А61F 2/02. Способ получения биологически активного покрытия / Карлов А. В., Большасов Е. Н.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Концерн Научно-Производственное объединение "Биотехника Плюс". – № 2010118044/15; заявл. 05.05.2010; опубл. 10.09.2011, Бюл. № 25 – 9 с.