



ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ ПОНИЖЕННОГО ДАВЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦЕВТИКЕ

APPLICATION OF LOW-TEMPERATURE LOW PRESSURE PLASMA IN CLINICAL MEDICINE AND PHARMACEUTICS

Т.М.Васильева¹, д.т.н., проф., (ORCID: 0000-0001-6103-6195), Е.В.Кочурова², д.мед.н., проф., (ORCID: 0000-0002-6033-3427), Е.О.Кудасова², к.мед.н., ассистент МГМУ, (ORCID: 0000-0002-2603-3834), Р.А.Акасов³, к.б.н., ст. науч. сотр., (ORCID: 0000-0001-6486-8114), Хтет Вэй Ян Чжо¹, аспирант, (ORCID: 0000-0002-5221-4532), Хтет Ко Ко Зау¹, аспирант, (ORCID: 0000-0002-8552-4633) / tmvasilieva@gmail.com

T.M.Vasilieva¹, Doctor of Sc. (Technical), Prof., (ORCID: 0000-0001-6103-6195), E.V.Kochurova², Doctor of Sc. (Medical), Prof., (ORCID: 0000-0002-6033-3427), E.O.Kudasova², Cand. of Sc. (Medical), Assistant professor, (ORCID: 0000-0002-2603-3834), R.A.Akasov³, Senior Researcher, Cand. of Sc. (Biological), (ORCID: 0000-0001-6486-8114), Htet Wai Yan Kyaw¹, Post-Graduate, (ORCID: 0000-0002-5221-4532), Htet Ko Ko Zaw¹, Post-Graduate, (ORCID: 0000-0002-8552-4633)

DOI: 10.22184/1993-8578.2019.12.7-8.434.442

Получено: 06.10.2019 г.

Описаны генераторы электронно-пучковой плазмы и гибридной плазмы, предназначенные для модификации (био)полимерных материалов, используемых в медицине. Приводятся данные о морфологии поверхности, химической структуре и биологической активности модифицированных полимеров.

Described are the generators of electron-beam plasma and hybrid plasma intended for the modification of (bio)polymeric materials used in medicine. Data on surface morphology, chemical structure and biological activity of modified polymers are presented.

ВВЕДЕНИЕ

К концу 20-го века различные типы низкотемпературной плазмы (НТП) стали находить свое практическое применение не только для многочисленных производственных технологий [1], но и в совершенно новых инновационных областях, таких как плазменная медицина. По прогнозам VDI Technologiezentrum GmbH, Evaluierung Plasmatechnik (г. Дюссельдорф, Германия), именно эта сфера будет наиболее перспективной для разработки и внедрения плазменно-стимулированных процессов. Медицинские приложения НТП среди прочего включают модификацию поверхностей полимерных материалов с целью повышения

их биосовместимости с тканями организма человека [2]. Изменяя заряд поверхности, обработка полимеров в НТП увеличивает абсорбцию адгезивных белков и иммобилизацию различных биологически активных молекул [3]. НТП-модификация поверхности, кроме того, влияет на ее морфологию, порождая различные наноразмерные структуры, которые служат точками привязки для специфических белков клеточной мембраны, тем самым улучшая адгезию клетки к обрабатываемой поверхности [3].

Наиболее изученной с точки зрения механизмов модификации полимерных материалов

¹ Московский физико-технический институт / Moscow Institute of Physics and Technology.

² ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России / I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

³ Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова / M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry.



и изделий является НТП пониженного давления, причем чаще всего используется НТП газовых разрядов различных частотных диапазонов [4]. Известны и недостатки газоразрядных реакторов, ограничивающие их использование для данной задачи. В первую очередь это трудности, связанные с формированием больших однородных реакционных объемов, что зачастую приводит к значительному разогреву плазмообразующей среды и помещенных в нее объектов. При интенсивной продувке газа через разряд возможна потеря устойчивости реакционного объема, а если используются электродные газоразрядные системы, то могут возникать технические проблемы, связанные с химической стойкостью самих электродов.

Привлечение других видов НТП пониженного давления, таких как электронно-пучковая (ЭПП) и гибридная (ГП) плазма, позволяет преодолеть перечисленные недостатки. Электронно-пучковая плазма (ЭПП) генерируется при инъекции электронного пучка (ЭП) в плотную газообразную среду. Геометрия, состав, температуры частиц и др. характеристики ЭПП определяются энергией электронов E_b , мощностью пучка N_b ($N_b < 1$ кВт), а также давлением P_m ($0,1 < P_m < 10$ кПа), температурой T_m плазмообразующей среды, а также ее химическим и фазовым составом. Изменяя мощность ЭП при постоянном давлении P_m (или, наоборот, изменяя давление газа при постоянной N_b), можно управлять режимами работы генератора ЭПП, и за счет этого контролируемым образом осуществлять различные неравновесные

плазмохимические реакции. При этом температуру образца во время обработки удастся поддерживать на заданном уровне, а снижение температуры процесса вплоть до комнатной практически не сказывается на высокой химической активности плазмы.

Гибридная плазма генерируется, когда на плазмообразующую среду совместно или попеременно воздействуют два (или более) ионизатора. В настоящем исследовании для формирования достаточно больших плазменных объемов в качестве основного ионизатора был использован электронный пучок, а дополнительным источником ионизации служил ВЧ-разряд с частотой 13,56 МГц. ГП обладает чрезвычайно важными дополнительными преимуществами – возможностью практически безинерционного управления свойствами и геометрией реакционного объема с помощью ЭП и более высокой устойчивостью реакционного объема к контракции при повышении давления. К преобладающим в газоразрядной плазме химически активным возбужденным частицам добавляются не менее активные ионы, в значительных концентрациях нарабатываемые в газе электронным пучком. В ГП возможно также образование новых частиц, которые возникают только при комбинированном воздействии ВЧ-разряда и ЭП.

Целями работы были:

1. Разработка технологических подходов к генерации ЭПП и ГП и обработке в них полимерных материалов синтетического и природного происхождения.

INTRODUCTION

In the late 20th century various types of low-temperature plasma (LTP) began to find their numerous practical applications not only for production technologies [1], but also in the modern innovative fields, such as plasmatic medicine. According to VDI Technologiezentrum GmbH, Evaluierung Plasmatechnik (Dusseldorf, Germany), this field will be the most perspective one for the development and implementation of plasma-stimulated processes. Besides, the medicine applications of LTP include the polymer material surface modification in order to increase the

biocompatibility with the human body tissues [2]. By changing the surface charge, processing of polymers by LTP increases absorption of adhesive proteins and immobilizes various biologically active molecules at [3]. LTP surface modification affects its morphology and creates various nanoscale structures which serve as the binding points for specific cell membrane proteins thereby improving the cell adhesion to the surface being treated [3].

The low-pressure LTP is the most investigated one from the viewpoint of the polymer materials and articles modification mechanisms and it has been mostly used in the variant

of LTP of gas discharges in various frequency regions [4]. Known are the disadvantages of gas discharge reactors which limits their usage for this purpose. First of all, these are the difficulties associated with the formation of huge homogeneous reaction volumes which leads to a significant heating of the plasma-forming medium and objects placed in it. Technical problems connected with the chemical resistance of electrodes may appear because of stability losses in the reagent volume at intensive purging of gas by charging. It is necessary to apply other types of LTP of low pressure, such as e-beam plasma (EBP) and

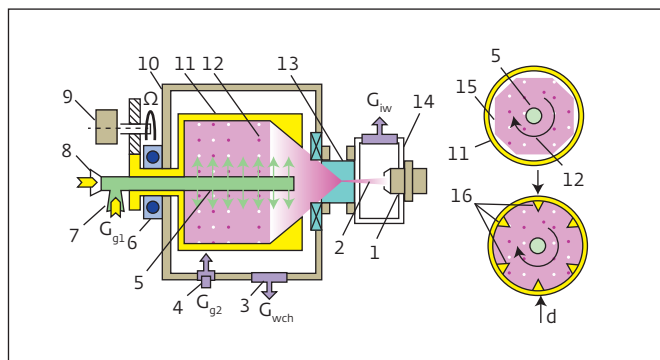


Рис.1. Схема гибридного плазмохимического реактора (коаксиальная конфигурация)

1 – электронная пушка, 2 – электронный пучок, 3 – подключение к вакуумному насосу, 4 – питатель основного газа (расход G_{g2}), 5 – активный ВЧ-электрод, 6 – ввод электропривода для вращающегося держателя образцов, 7 – питатель дополнительного газа (расход G_{g1}), 8 – ввод ВЧ-мощности, 9 – электропривод для вращающегося держателя образцов, 10 – рабочая камера, 11 – реакционный контейнер, 12 – облако плазмы, 13 – выводное окно с системой сканирования ЭП, 14 – высоковакуумная камера, 15 – держатель образцов, 16 – диэлектрические стержни; $d = 50\text{--}150\text{ мм}$

1 – electron gun, 2 – electron beam, 3 – connection to a vacuum pump, 4 – main gas feeder (flow rate G_{g2}), 5 – active RF electrode, 6 – electric drive input for a rotating sample holder, 7 – additional gas feeder (flow rate G_{g1}), 8 – input of RF power, 9 – electric drive for a rotating sample holder, 10 – working chamber, 11 – reaction container, 12 – plasma cloud, 13 – exit window with a scanning system for electromagnetism, 14 – high-vacuum chamber, 15 – holder samples, 16 – dielectric rods; $d = 50\text{--}150\text{ мм}$

2. Характеристика морфологии поверхности, химической структуры и биологических свойств плазмохимически модифицированных (био)полимеров.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генерация электронно-пучковой и гибридной плазмы

Рис.1 иллюстрирует общую схему плазмохимического реактора, предназначенного для генерации ЭПП и ГП. Облако плазмы 12 образуется в реакционной камере 11, размещенной внутри рабочей камеры 10. Рабочая камера имеет разъем 3 для вакуумирования и разъем 4 для подачи основного плазмообразующего газа с расходом G_{g2} . ВЧ-мощность от генератора Genesis GHW-12 (MKS Instruments, Великобритания, частота 13,6 МГц) подается на активный электрод 5 через герметичный ввод 8. Электрод 5 изготовлен из пористой металлической трубки, через которую может подаваться дополнительный газ с расходом G_{g1} , если это необходимо. Один конец реакционной камеры открыт, и через него вводится ЭП 2. Для генерации ЭПП ВЧ-генератор не используется.

Электронный пучок генерируется электронной пушкой 1 внутри высоковакуумной камеры 14 ($\sim 10^{-5}$ Торр), а затем транспортируется в рабочую камеру через специальное выводное устройство 13. Выводное устройство объединяется с электромагнитной системой отклонения, которая может отклонять ось ЭП в двух перпендикулярных направлениях и формировать растр.

hybrid plasma (HP) in order to overcome these disadvantages. E-beam plasma is generated at the injection of the electron beam into the dense gaseous medium. Geometry, composition, temperature of particles and other characteristics of EBP depend of electron energy E_b , beam power N_b ($N_b < 1\text{ кВт}$), pressure P_m ($0,1 < P_m < 10\text{ кПа}$), temperature T_m of plasma-forming media and its phase and chemical compositions. It is possible to control the EBP generator modes by changing of EP power at constant P_m (or, in opposite, by changing the gas pressure at stable N_b) and carry out different non-equilibrium plasma-chemical reactions.

Also, the sample temperature during the treatment may be fixed at the necessary level, and temperature drop to the room value does not influence high chemical activity of plasma.

Hybrid plasma (HP) is generated when two or more ionizers act together or in sequence on the plasma-forming medium. In this study an e-beam was applied as a main ionizer for the formation of sufficiently large volumes of plasma, and an additional ionization source was used as a HF-discharge at frequency of 13.56 MHz. HP has the very important additional advantages like

a possibility of practically inertia-free control of properties and geometry of reaction volume with the help of EP, and the higher stability of this volume to contraction when the pressure grows. Active ions are added to the chemically active stimulated particles in gas-discharge plasma at sufficient concentrations due to the e-beam action in gas. Also, creation of new particles in HP is possible only at combined action of HF-discharge and EP.

The work was aimed at:

1. Development of technological approaches to the EPP and HP generation and processing of polymer



Таблица 1. Параметры генерации ЭПП и ГП в экспериментах по модификации полимеров

Table 1. Electron-beam plasma (EBP) and hybrid plasma (HP) generation parameters used for polymer modification

Параметр Parameter	Величина Value
U, кВ / kV	20–30
I _b , мА / mA	1–10
Состав плазмообразующей среды Plasma forming medium composition	O ₂
Статическое давление в газодинамическом канале P _м , Торр Static pressure in the gas dynamical channel P _м , Torr	0,5–5,0
Мощность ВЧ-разряда N _{RF} , Вт HF-discharge power N _{RF} , Wt	15

В разработанном реакторе могут быть сформированы как неподвижные облака ЭПП и ГП, так и плазменные потоки, для создания которых применяются сопловые устройства различных типов. С помощью разнообразных форсунок в облаке или потоке плазмы можно диспергировать жидкости или порошки, создавая таким способом реакционный объем в виде

аэрозоля. Различные конструкции пучково-плазменных реакторов подробно описаны в [5].

Для обработки компактных образцов реакционная камера снабжена специальными держателями 12. В рассматриваемых в настоящей работе экспериментах использовались синтетические органические (полиметилметакрилат (ПММА), полиэтилентерефталат, силиконовые резины) и природные (хитин, хитозан, целлюлоза, альгинаты) полимеры. Перечисленные материалы достаточно широко применяются в медицинской практике, а улучшение их медико-биологических характеристик является актуальной задачей.

Для обработки порошковых материалов реакционная камера приводится во вращение с помощью двигателя 9. При этом внутренняя оснастка реакционной камеры заменяется на специальные ребра для перемешивания порошка в процессе обработки, что обеспечивает равномерность обработки материала по всему объему камеры. Как будет показано ниже, таким способом удается получать биоактивные соединения с ценными с точки зрения их применения в фармацевтике свойствами.

Реактор тестировали на тонких пленках (толщина 8±0,5 мкм) и порошках (диаметр 50 мкм) хитозана, а также пластинках, изготовленных из стоматологической пластмассы на основе ПММА (Villacryl H Plus, "Жермак", Италия). В табл.1 приведены типичные условия проводившихся экспериментов.

materials of synthetic and natural origin;

- Description of the surface morphology, chemical structure and biological properties of plasma-chemically modified (bio)polymers.

METHODS OF RESEARCH

Generation of e-beam and hybrid plasma

Fig.1 presents the general diagram of a plasma-chemical reactor for the EPP and HP generation. A plasma cloud 12 is formed in the reaction camera 11 placed inside of the working chamber 10. Working chamber has a plug 3 for pumping out and plug 4 for feeding the basic

plasma-forming gas at a flow rate G_{g2}. Power from Genesis GHW-12 HF-generator (MKS Instruments, Great Britain, frequency 13.6 MHz) is applied to an active electrode 5 through the sealed inlet 8. If necessary, additional gas at flow rate of G_{g1} may be supplied through the electrode 5 made of a metal porous pipe. The EP 2 is inserted through the open end of the working chamber. An HF-generator is not used for EPP generation. An electron gun 1 generates an e-beam inside the high-vacuum chamber 14 (~10⁻⁵ Torr) which is transported into the working chamber through the special outlet device 13. An outlet device is

combined with an electrical magnetic deflection system which can decline an EP axis in two orthogonal directions and form a raster.

Stationary EPP and HP clouds and plasma flows may be formed inside the developed reactor using nozzle devices of different design. By using different types of nozzles it is possible to disperse liquids and powders in a plasma cloud or flow and form the working volume in a form of an aerosol. Various types of beam-plasma reactors are described in detail in [5].

The working chamber is equipped with special holders 12 to process small samples. In the experiments



РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭПП-стимулированная деструкция порошков хитозана

Порошки хитозана подвергали обработке в ЭПП в течение 5 мин. Плазменно-стимулированный гидролиз полисахаридов приводил к их быстрой деполимеризации с образованием смеси водорастворимых олигохитозанов с выходом 85%. Средневесовые молекулярные массы продуктов плазмохимической модификации хитозанов, полученные в оптимальных условиях, варьировались в пределах 570–2000 кДа, что соответствует набору олигомеров от димеров до гептамеров, с преобладанием тримеров.

При этом следует особо отметить два фундаментальных результата, имеющих чрезвычайно важное практическое значение:

- пороговый характер зависимости, связывающей степень деструкции полимера с длительностью пучково-плазменного воздействия, что позволяет оптимизировать процесс обработки и исключить непроизводительные энергетические затраты;
- вероятность появления побочных, не растворимых в воде соединений в составе продуктов пучково-плазменной модификации хитозанов – эффекта, обусловленного обратной полимеризацией образующихся низкомолекулярных продуктов при неоптимальном выборе условий обработки.

Исследование свойств хитоолигосахаридов, полученных путем ЭПП-стимулированного гидролиза хитозанов, показало, что эти продукты

обладают антибактериальным (как в случае покоящихся, так и в случае размножающихся грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов) и фунгицидным (что было показано на ряде дрожжеподобных и мицелиальных грибов) эффектами [6].

Модификация (био)полимеров в ГП

Возможности использования ГП и гибридных плазмохимических реакторов в области биологии и медицины были продемонстрированы в экспериментах с тонкими пленками, полученными из природного полимера хитозана, и пластинках, изготовленных из ПММА.

Краевой угол смачивания по воде ГП-модифицированных хитозановых пленок существенно понижался по сравнению с исходными образцами (с $96,95 \pm 1,89^\circ$ у исходных пленок до практически нулевого значения при обработке в кислородсодержащих плазмообразующих средах), что свидетельствует о радикальном улучшении гидрофильных свойств. Данный эффект был стабилен в течение 2 мес. после обработки.

Значения контактного угла смачивания по воде (θ_w) и диiodометану (θ_{DM}), а также значения полной поверхностной энергии γ_{tot} и ее полярной γ_{pol} (вода) и дисперсионной γ_{disp} (диiodометан) компонент для ПММА, обработанного в ГП различных газов плазме приведены в табл.2. Значительное уменьшение θ_w отмечалось уже после 2 мин обработки. Свободная поверхностная энергия γ_{tot}

considered in this work, were used synthetic organic (polymethyl methacrylate (PMMA), polyethylene terephthalate, silicone rubbers) and natural (chitin, chitosan, cellulose, alginates) polymers. The listed materials are widely used in medical practice, and improving of their biomedical characteristics is an urgent task.

The working chamber is rotated using drive 9 in order to process the powdered materials. In this case the inner accessories of the working chamber are replaced with special ribs to mix powder during treatment in order to provide the homogeneity of material processing across the chamber volume. As will be shown

below, it is possible in this way to obtain bioactive compounds with valuable properties from the point of view of their use in pharmaceuticals.

The reactor was tested on thin films (thickness of $8 \pm 0,5 \mu m$) and powders (diameter of $50 \mu m$) of chitosan, as well as plates made of dental plastic based on PMMA (Villacryl H Plus, Zhermak, Italy). Table 1 shows typical experimental conditions.

RESULTS

EPP stimulated destruction of chitosan powders

Chitosan powders were processed in EPP during for 5 minutes. Plasma-stimulated hydrolysis of

polysaccharides led to their rapid depolymerization with the formation of water-soluble oligochitosans mixture with a yield of 85%. The weight average molecular weights of the products of plasmachemical modification of chitosans obtained under optimal conditions varied within 570–2000 kDa, which corresponds to a set of oligomers from dimers to heptamers, with a predominance of trimers.

In this case, two fundamental results of extremely significant practical importance should be noted:

- the threshold nature of the relationship correlating the degree



Таблица 2. Изменения гидрофильно-гидрофобных свойств поверхности образцов ПММА до и после плазменной модификации в ГП кислорода в зависимости от времени обработки (τ). Условия модификации: $N_{RF} = 10$ Вт, $I_b = 2$ мА, $P_m = 0,5$ Торр

Table 2. Changes in the hydrophilic-hydrophobic properties of the surface of PMMA samples before and after modification in HP of oxygen depending on the treatment time (τ). Modification conditions: $N_{RF} = 10$ W, $I_b = 2$ mA, $P_m = 0.5$ Torr

Время обработки Processing time	θ_w (градус / degree)	θ_{DM} (градус / degree)	γ_{pol} (мДж/м ² / mJ/m ²)	γ_{disp} (мДж/м ² / mJ/m ²)	γ_{tot} (мДж/м ² / mJ/m ²)
Контроль ПММА Необработанный PMMA control, not processed	74,7 ± 0,1	34,7 ± 0,2	3,05	41,36	44,41
ПММА ГП-О ₂ $\tau = 2$ мин / min	45,6 ± 0,6	39,6 ± 0,2	17,4	41,88	59,28
ПММА ГП-О ₂ $\tau = 5$ мин / min	38,6 ± 0,1	39 ± 0,8	21,53	42,61	64,14
ПММА ГП-О ₂ $\tau = 10$ мин / min	30,7 ± 0,5	36,8 ± 0,1	27,14	41,52	68,66

* Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Все результаты достоверные по сравнению с контролем ПММА ($p < 0,05$) / Data are presented as mean ± standard deviation. All results are reliable compared to the PMMA control ($p < 0.05$).

увеличивалась с длительностью плазмохимического воздействия.

Гидрофильность образцов ПММА, обработанных в ГП, сравнивали со смачиваемостью этого полимера после модификации в ЭПП и плазме ВЧ-разряда. Через 2 мин обработки в ВЧ-разряде кислорода краевой угол θ_w ПММА снижался с $76,00 \pm 3,23^\circ$ до $49,00 \pm 0,08^\circ$, а при увеличении времени модификации до 10 мин – до $31,40 \pm 0,37^\circ$.

Таким образом, были достигнуты значения θ_w , близкие к θ_w ПММА, модифицированного в ГП. Однако деградация гидрофильных свойств полимерной поверхности после обработки в ВЧ-разряде происходила значительно быстрее, чем в случае использования ГП. Подобный эффект, объяснение которого приведено в [5], наблюдался и при исследовании гидрофильных свойств плазмохимически модифицированных пленок

of polymer destruction with the duration of the beam-plasma exposure, which allows to optimize the treating process and to eliminate unproductive energy costs;

- the probability of appearance of the by-side water-insoluble compounds in the composition of the products of beam-plasma modification of chitosans as an effect occurring due to reverse polymerization of the resulting low molecular weight products when the processing conditions are not optimal.

A study of the properties of chitooligosaccharides obtained by

EPP-stimulated hydrolysis of chitosans showed that these products have antibacterial (both in the case of dormant and in the case of multiplying gram-positive and gram-negative microorganisms) and fungicidal (as was shown on a number of yeast-like and mycelial fungi) effects [6].

Modification of (bio)polymers in HP

The possibilities of using HP and hybrid plasma-chemical reactors in the field of biology and medicine were demonstrated in the experiments with thin films obtained from the natural polymer chitosan and plates made from PMMA.

The water contact angle of the HP-modified chitosan films decreased significantly compared with the initial samples (from $96.95 \pm 1.89^\circ$ in the initial films to almost zero when processed in oxygen-containing plasma-forming media), which indicates a radical improvement in hydrophilic properties. This effect was stable for 2 months after treatment.

The values of the wetting contact angle (θ_w) and diiodomethane (θ_{DM}), as well as the total surface energy γ_{tot} and its polar γ_{pol} (water) and dispersion γ_{disp} (diiodomethane) components for PMMA processed in HP of various plasma

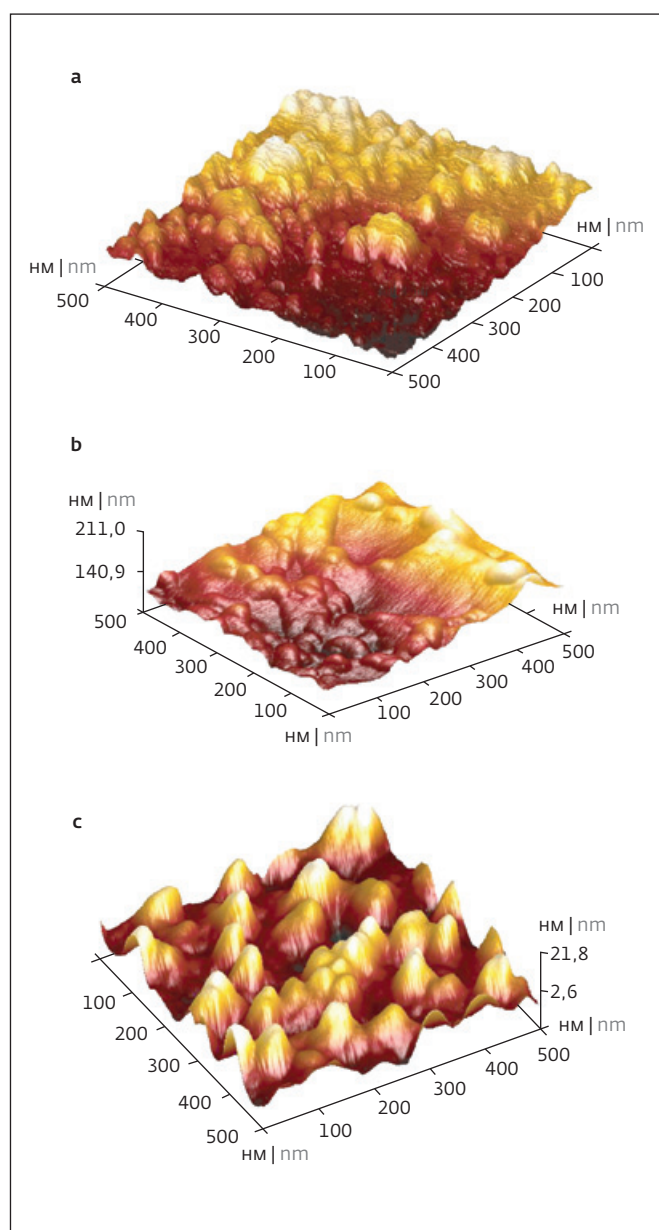


Рис.2. AFM-изображения поверхности ПММА до и после плазмохимической обработки в среде кислорода в течение 10 мин: а – необработанный ПММА, б – ПММА, модифицированный в ЭПП, с – ПММА, модифицированный в ЭПП

Fig.2. AFM-images of PMMA surface before and after plasmatchemical treatment for 10 min in oxyugen media
a – non-treated PMMA, b – PMMA, modified in EBP, c – PMMA, modified in HP

хитозана. Обработка в ЭПП кислорода в течение 10 мин уменьшала θ_w до $56,7 \pm 0,06^\circ$, а деградация смачиваемости наступала уже через неделю хранения. Таким образом, ГП является наиболее эффективным способом управления

гидрофильно-гидрофобными свойствами поверхности по сравнению с ЭПП и плазмой ВЧ-разряда.

Гидрофильность поверхности определяется как ее рельефом, так и химическим составом [7]. На рис.2 показаны изображения поверхности ПММА, полученные с помощью атомно-силовой микроскопии (AFM), на которых видно возрастание шероховатости после модификации в гибридной плазме и сглаживание рельефа в результате действия ЭПП. Вероятно, что тяжелые нейтральные частицы кислорода, нарабатываемые в больших концентрациях в процессе плазмохимических реакций в ГП, приводят к активному химическому и механическому травлению полимерной поверхности. Напротив, высокоэнергетические электроны ЭП способны в определенных дозах вызывать сшивку молекул полимера, что является причиной сглаживания ее шероховатостей [8, 9].

Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Все результаты достоверные по сравнению с контролем ПММА ($p < 0,05$).

С использованием ИК-спектроскопии было показано формирование на поверхности хитозановых пленок и пластинок ПММА полярных химически активных кислородсодержащих групп ($-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$ и $-\text{C=O}$, $-\text{COOH}$). Увеличение содержания кислорода в НТП-обработанных образцах также подтверждалось данными РФЭС.

Биосовместимость модифицированного в кислородной ГП ПММА оценивали в экспериментах на культурах фибробластов в МТТ-тесте, который отражает способность клеток к росту и размножению. Результаты сравнивали с биоактивностью образцов ПММА, обработанных в ЭПП и ВЧ-разряде. Было установлено, что наиболее интенсивный рост фибробластов происходит на поверхности ПММА, модифицированного в ГП кислорода. Таким образом, модификация полимера в ГП придает полимерной поверхности наибольшую биосовместимость, что вероятно связано с большим количеством на ее поверхности полярных группировок и, как следствие, большей гидрофильностью.

Перспективность разработанного способа модификации полимерных материалов для практической клинической стоматологии была продемонстрирована при курировании пациентки, прошедшей хирургическое лечение и гамма-терапию рака слизистой оболочки щеки. В течение года наблюдения за пациенткой, имеющей склонность к образованию красного плоского лишая на фоне сниженного местного и общего иммунитета, была



достигнута устойчивая ремиссия, а в слизистой ротовой полости не возникало никаких патологических элементов и новых образований. Сама пациентка не предъявляла жалоб на дискомфорт при ношении протеза и отмечала повышение качества жизни.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ЭПП и ГП являются эффективным и перспективным инструментом модификации природных и синтетических полимеров с целью получения биоактивных низкомолекулярных соединений и материалов, обладающих улучшенной биосовместимостью с тканями организма.

Полученные в результате обработки в ЭПП и ГП продукты модификации являются потенциально интересными для использования в практической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, а также фармацевтике и косметической промышленности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность кандидату технических наук, доценту, старшему научному сотруднику ЦКП "Арктика", Северный (Арктический) федеральный университет (г. Архангельск) Д.Г.Чухчину за помощь и проведение атомно-силовой микроскопии образцов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. K-Weltmann D., Kolb J.F., Holub M., et al. The future for plasma science and technology // *Plasma Process. Polym.* 2018. 16. 1800118.
2. Th. von Woedtke, Reuter S., Masura K., et al. Plasmas for medicine // *Phys. Rep.* 2013. 530. 291–320.
3. Nedela O., Slepicka P., Svorcik V. Surface modification of polymer substrates for biomedical applications // *Materials*. 2017. 10. 1115.
4. Рыбкин В.В. Низкотемпературная плазма как инструмент модификации поверхности полимерных материалов // *Соросовский образовательный журнал*. 2000. 6. 58–63.
5. Vasiliev M., Vasilieva T., Aung Myat Hein. Hybrid plasma-chemical reactors for bio-polymers processing // *Phys J. D: Appl. Phys.* 2019. 52. 335202.
6. Vasilieva T., Sigarev A., Kosyakov D., Ul'yanovskii N., Anikeenko E., Chuhchin D., Ladesov A., Aung Myat Hein, Miasnikov V. Formation of low molecular weight oligomers from chitin and chitosan stimulated by plasma-assisted processes // *Carbohydr. Polym.* 2017. 163. 54–61.
7. Kasalkova N.S., Slepicka P., Kolska Z., Svorcik V. Wettability and other surface Properties of modified polymers // *Wetting and Wettability* / Ed. by Aliofkhazraei M. – IntechOpen, 2015, 323–356.
8. Kashiwagi M., Hoshi Y. Electron beam Processing System and Its Application // *Sei Tech. Rev.* 2012. 75. 47–54.
9. Radiation Processing of Polymer Materials and Its Industrial Applications. Ed. by Makuuchi K. and Cheng S. // John Wiley & Sons. 2012. 415 p.

gases are given in Table 2. A significant decrease in θ_w was observed after 2 min of treatment. The free surface energy γ_{tot} increased with the duration of the plasma chemical exposure.

The hydrophilicity of PMMA samples treated in HP was compared with the wettability of this polymer after modification in EPP and RF discharge plasma. After 2 min of treatment in the RF high-frequency discharge of oxygen, the edge angle θ_w of PMMA decreased from $76.00 \pm 3.23^\circ$ to $49.00 \pm 0.08^\circ$, and with an increase in the modification time to 10 min – to $31.40 \pm 0.37^\circ$. Thus, θ_w values close to θ_w of PMMA modified in

HP were achieved. However, degradation of the hydrophilic properties of the polymer surface after treatment in the HF-discharge occurred much faster than in case of using HP. A similar effect, the explanation of which is given in [5], was also observed in the study of the hydrophilic properties of plasma-chemically modified chitosan films. Processing in oxygen EPP for 10 min reduced θ_w to $56.7 \pm 0.06^\circ$, and degradation of wettability occurred after a week of storage. Thus, HP is the most effective way to control the hydrophilic-hydrophobic properties of the surface in comparison with the EPP and HF-discharge plasma.

The hydrophilicity of a surface is determined by both its relief and chemical composition [7]. Fig.2 shows the surface images of PMMA obtained using atomic force microscopy (AFM), which shows an increase in roughness after modification in hybrid plasma and smoothing of the relief as a result of the action of EPP. It is likely that heavy neutral oxygen particles produced in high concentrations during plasma-chemical reactions in CPs lead to active chemical and mechanical etching of the polymer surface. In contrast, EP high-energy electrons are capable, in certain doses, to facilitate crosslinking



of polymer molecules, which causes smoothing of its roughness [8, 9].

With the aid of IR spectroscopy, it was shown that the surface of chitozan films and PMMA plates is formed of polar chemically active oxygen-containing groups ($-OH$, $-OH$ and $-C=O$, $-COOH$). The increase in oxygen content in the LTP-treated samples was also confirmed by XPS data.

Biocompatibility of PMMA modified in oxygen HP was evaluated in experiments on fibroblast cultures in the MTT test, which reflects the ability of cells to grow and reproduce. The results were compared with the bioactivity of PMMA samples treated in EPP and HF-discharge. It was found that the most intensive growth of fibroblasts occurs on the surface of PMMA, modified in HP oxygen. Thus, the modification of the polymer in HP

adds the polymer surface the greatest biocompatibility, which is probably due to the large number of polar groups on its surface and, as a consequence, greater hydrophilicity.

The prospects of the developed method for the modification of polymeric materials in practical clinical dentistry were demonstrated by supervising a patient who underwent surgical treatment and gamma therapy for cancer of the buccal mucosa. During the year of monitoring a patient with a tendency to form lichen planus on the background of reduced local and general immunity, a stable remission was achieved, and no pathological elements and new formations appeared in the oral mucosa. The patient herself did not complain of discomfort when wearing the prosthesis and noted an improvement in the quality of life.

CONCLUSIONS

Thus, EPP and HP are the effective and promising tool for modifying natural and synthetic polymers in order to obtain bioactive low molecular weight compounds and materials with improved biocompatibility with body tissues.

Modification products obtained as a result of processing in EPG and HP are potentially interesting for use in practical dentistry, maxillofacial surgery, as well as in pharmaceuticals and the cosmetic industry.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the candidate of technical sciences, docent, senior research associate of the CCT "Arctic", Northern (Arctic) Federal University (Arkhangelsk) D.G.Chukhchin for his help and performance of the atomic force microscopy of samples. ■

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ТЕХНОСФЕРА»



Цена 760 руб.

ТЕХНОЛОГИИ ЗАЩИТЫ МИКРОСХЕМ ОТ ОБРАТНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

В.Н.Федорец, Е.Н.Белов, С.В.Балыбин

В книге рассмотрены вопросы обеспечения информационной безопасности современной электронной компонентной базы, используемой при разработке радиоэлектронной аппаратуры различного назначения. Особое внимание уделено вопросам уязвимости, возникающим при разработке и изготовлении микросхем, создаваемых по fabless-технологии.

Авторами рассмотрены инженерно-технические и организационно-методические решения по защите от обратного проектирования современных микросхем.

Книга может быть полезна специалистам в области микроэлектроники, разработчикам отечественной элементной базы, а также студентам, обучающимся по специальностям, связанным с разработкой микросистем и информационной безопасностью.

М.: ТЕХНОСФЕРА,
2019. – 212 с.
ISBN 978-5-94836-562-6

КАК ЗАКАЗАТЬ НАШИ КНИГИ?

✉ 125319, Москва, а/я 91; ☎ +7 495 234-0110; ☎ +7 495 956-3346; ✉ knigi@technosphere.ru, sales@technosphere.ru



КОМПОЗИТ-ЭКСПО

Тринадцатая международная специализированная выставка

21 - 23 апреля
2020

Москва, ЦВК «Экспоцентр», пав. 1

Основные разделы выставки:

- Сырье для производства композитных материалов, компоненты: смолы, добавки, термопластики, углеродное волокно и т.д.
- Наполнители и модификаторы
- Стеклопластик, углепластик, графитопластик, базальтопластик, базальтовые волокна, древесно-полимерный композит (ДПК), т.д.
- Полуфабрикаты (препреги)
- Промышленные (готовые) изделия из композитных материалов
- Технологии производства композитных материалов со специальными и заданными свойствами
- Оборудование и технологическая оснастка для производства композитных материалов
- Инструмент для обработки композитных материалов
- Измерительное и испытательное оборудование
- Сертификация, технический регламент
- Компьютерное моделирование
- Утилизация

Специальный раздел выставки:
КЛЕИ И ГЕРМЕТИКИ

Информационная поддержка:



Дирекция:

Выставочная Компания «Мир-Экспо»
115230, Россия, Москва, Хлебозаводский проезд, дом 7, строение 10, офис 507
Тел.: 8 495 988-1620 | E-mail: info@composite-expo.ru | Сайт: www.composite-expo.ru

YouTube youtube.com/user/compoexporus **Twitter** @compoexporus

Организатор:



ПОЛИУРЕТАНЭКС

Двенадцатая международная специализированная выставка

21 - 23 апреля
2020

Москва, ЦВК «Экспоцентр», пав. 1

Основные разделы выставки:

- Сырье для производства полиуретанов (добавки, красители, катализаторы, наполнители, и т.д.)
- Оборудование и станки для производства и переработки полиуретанов (расходомерная, шестереночные, оседагональные (шнековые), шлеперные насосные установки, обрабатывающие станки, и т.д.)
- Конечная продукция (контактное уплотнение при литье, фильтры и т.д.)
- Услуги (лабораторные испытания, охрана здоровья и безопасность, переработка, защита окружающей среды, научные разработки)
- Техническое обслуживание оборудования
- Тестовое оборудование

Специальный раздел выставки:
КЛЕИ И ГЕРМЕТИКИ

Информационная поддержка:



Дирекция:

Выставочная Компания «Мир-Экспо»
115230, Россия, Москва, Хлебозаводский проезд, дом 7, строение 10, офис 507
Тел.: 8 495 988-1620 | E-mail: info@polyurethanex.ru | Сайт: www.polyurethanex.ru

YouTube youtube.com/user/polyexporus **Twitter** @polyexporus

Организатор:

