

На правах рукописи



**Иванова Нина Михайловна**

**ПОЛУЧЕНИЕ ТРЕКОВОЙ МЕМБРАНЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЕРАТОПЛАСТИКЕ**

05.11.17 Приборы, системы и изделия медицинского назначения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Томск – 2021

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

**Научный руководитель:** доктор физико-математических наук, профессор

**Пичугин Владимир Федорович**

**Научный руководитель:** доктор физико-математических наук, профессор

**Крючков Юрий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бакибаев Абдигали Абдиманатович**

доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза

**Новиков Алексей Алексеевич**

доктор технических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», профессор кафедры «Машиностроение и материаловедение»

Защита состоится «18» октября 2021 г. в 16:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.14, на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», (ФГАОУ ВО НИ ТПУ) по адресу: 634034, г. Томск, пр. Ленина, 43, аудитория 122

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: г. Томск, ул. Белинского, 53а; и на сайте: [dis.tpu.ru](http://dis.tpu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДС.ТПУ.14,  
кандидат технических наук

Е. О. Филиппова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы.** Буллезная кератопатия является ведущей причиной корнеального слабовидения на территории Российской Федерации в течение последних лет. В основе заболевания лежит нарушение функции эндотелиального слоя роговицы, что способствует развитию отека роговой оболочки, снижению зрения, появлению рецидивирующих эрозий и выраженного болевого симптома. Методы консервативного и хирургического лечения данного заболевания, предложенные на сегодняшний день, не всегда позволяют достичь эффективных и стабильных результатов.

Использование стволовых клеток, например, моноклеаров клеток крови, обладающих функциональной полипотентностью и высокой приспособляемостью, считается наиболее перспективным методом лечения. В то же время, процесс культивирования и подсаживания стволовых клеток на внутреннюю поверхность роговой оболочки с целью дальнейшего замещения эндотелиального дефекта требует использования специально разработанных подложек в связи с риском потери клеток в ходе манипуляций. Поэтому, необходимо создать шероховатую площадку для лучшей адгезии клеток и пористую структуру полимера, чтобы не ограничивать питание роговицы передней камеры глаза. Такую роль могут выполнять трековые мембраны, которые благодаря своим уникальным характеристикам, таким как возможность варьирования размеров пор и их количество на единицу площади в зависимости от функционального назначения, малая дисперсия пор по размерам, низкий уровень дефектности, высокая селективность могут создавать площадку для клеточного крепления и обеспечить питание тканей роговой оболочки.

На сегодняшний день в качестве полимерной матрицы для создания трековых мембран (ТМ) используют плёнки из поликарбоната (ПК), полиэтилентерефталата (ПЭТФ), полиимида (ПИ), полипропилена (ПП), полиэтиленнафталата (ПЭНФ), фторированных полимеров (поливинилиденфторида). Каждый из указанных полимеров имеет свои преимущества и недостатки, а также отработанную методику создания однородной пористой структуры методом ионно-трековой технологии. Однако в плане возможности применения мембраны в качестве временной клеточной подложки, указанные полимеры имеют один существенный недостаток – они нерастворимы в водной среде. В связи с этим, разработка трековых мембран (ТМ) на основе биоразлагаемых полимеров с контролируемым сроком деградации в качестве основы роста клеток, посаженных *in vivo*, и использование их для восстановления

и нормализации гидратации роговицы, становится крайне актуальным направлением в медицинском материаловедении.

**Цель диссертационного исследования:** Получение трековой мембраны на основе полилактида как биорезорбируемого роговичного имплантата для кератопластики.

Для достижения поставленной цели в диссертации сформулированы и решены следующие **задачи:**

1. Получить биорезорбируемые тонкие плёнки на основе полилактида из раствора и изучить их структуру, физико-химические и механические характеристики.
2. Получить сквозные поры в плёнках полилактида, облученных пучком заряженных ионов ( $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$ ) посредством химического травления и выявить их размеры для полученных биорезорбируемых трековых мембран.
3. Исследовать морфологию поверхности и структуру полученных трековых мембран на основе плёнки полилактида, определить их функциональные характеристики.
4. Провести медико-биологические исследования полученных трековых мембран (ТМ) *in vitro* и *in vivo*.

**Научная новизна диссертационной работы:**

1. Установлена зависимость диаметра сквозных пор в биорезорбируемых плёнках полилактида толщиной  $(15,5 \pm 0,5)$  мкм облучённых пучками тяжёлых или лёгких ионов ( $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$ ) от времени травления (от 10 до 30 минут) в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия температурой  $(44 \pm 1)$  °С.

2. Показано, что полученные при равных условиях травления (время, концентрация, температура) трековые мембраны на основе облученной плёнки полилактида пучком ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  с диаметром пор 0,7 мкм и плотностью  $(3,2 \pm 0,4) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup> обладают оптимальным коэффициентом пропускания видимой области света (выше 92%) и более высокой прозрачностью по сравнению с трековыми мембранами на основе облученной плёнки полилактида пучком ионов  $^4\text{He}^{2+}$  с диаметром пор 0,56 мкм и плотностью  $(0,062 \pm 0,030) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup>.

3. Установлено, что разработанные биорезорбируемые трековые мембраны на основе плёнки полилактида не оказывают цитотоксического действия, биоинертны, что позволяет использовать их в качестве материала имплантата для кератопластики в доклинических исследованиях *in vivo*.

**Теоретическая значимость работы** заключается в развитии понимания физико-химических процессов, протекающих в биорезорбируемых полимерных

плёнках на основе полилактида после облучения пучком тяжёлых ионов ксенона  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  или лёгких ионов  $^4\text{He}^{2+}$  и последующего их щелочного травления.

### **Практическая значимость работы.**

1. Полученные в работе тонкие плёнки на основе полилактида методом разлива применяются для выполнения научно-исследовательского проекта в НОЦ им. Б.П. Вейнберга ТПУ для изготовления мембран с целью применения их в офтальмологии. Подтверждено актом внедрения.

2. Разработана технология получения биорезорбируемых трековых мембран из плёнок полилактида посредством облучения потоком заряженных ионов ( $^{132}\text{Xe}^{23+}$  с энергией 160 МэВ,  $^4\text{He}^{2+}$  с энергией 28 МэВ) и последующим щелочным травлением в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия.

3. Полученные биорезорбируемые трековые мембраны на основе плёнки полилактида могут быть использованы в качестве роговичного имплантата для кератопластики в доклинических исследованиях *in vivo*.

**Методология и методы исследования.** В диссертационной работе для изучения физико-химических свойств полимерной плёнки и трековых мембран на основе плёнки полилактида применялись следующие методы исследования: растровая электронная микроскопия (РЭМ), атомно-силовая микроскопия (АСМ), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), метод сидячей капли и измерение поверхностной энергии, гель-проникающая хроматография, ИК-спектроскопия и спектроскопия комбинационного рассеяния, поропроницаемость, а также метод одноосного испытания на растяжение.

Медико-биологическое обоснование применения трековых мембран на основе полилактида в кератопластике проведено с помощью исследований *in vivo*, *in vitro*. Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft).

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Облучение плёнки полилактида тяжёлыми ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  с энергией 1,2 МэВ/нуклон (160 МэВ) флюенсом  $3,1 \times 10^7 \text{ см}^{-2}$  формирует в материале латентные треки, травление которых в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия позволяет получать биорезорбируемые трековые мембраны с диаметром пор от 0,6 мкм до 1,5 мкм.

2. Облучение плёнки полилактида потоком ионов  $^4\text{He}^{2+}$  с энергией 7,0 МэВ/нуклон (28 МэВ) флюенсом  $1,3 \times 10^{13} \text{ см}^{-2}$  с последующим травлением в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия при температуре  $(44 \pm 1)^\circ\text{C}$  позволяет получить поры диаметром от 0,46 мкм до 0,65 мкм.

3. При одинаковых условиях травления в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия при температуре  $(44 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 15 минут плёнок

облученных разными типами ионов, получают трековые мембраны с краевым углом смачивания  $\theta = 70^\circ - 73^\circ$ , при этом трековые мембраны на пучке  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  с диаметром пор 0,7 мкм обладают более высоким значением коэффициента пропускания света (92 – 96%) в области видимого спектра и шероховатостью 18 нм, чем трековые мембраны на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$  с диаметром пор 0,5 мкм, коэффициентом пропускания света (88 – 91%) и шероховатостью 7,5 нм.

4. Трековые мембраны, полученные при облучении плёнки полилактида ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$  с последующим травлением в 1 молярном водном растворе гидроксида натрия при температуре  $(44 \pm 1)^\circ\text{C}$ , не оказывают цитотоксического действия на изолированную культуру лейкоцитов крови и могут быть использованы для проведения статистически достоверных исследований *in vivo* в качестве материала имплантата для кератопластики.

**Достоверность** результатов обеспечивается использованием современного оборудования и методов исследования, их физико-технической и медико-биологической обоснованностью, согласованием экспериментальных результатов с литературными данными и отсутствием противоречий между полученными данными и результатами других авторов.

**Личный вклад автора.** Все результаты, представленные в диссертационной работе, получены при личном участии автора. Им же осуществлены: выбор методов решения поставленных задач, подготовка полимерных плёнок и разработка трековых мембран, проведение и анализ полученных результатов экспериментальных исследований, апробация результатов на международных конференциях. Постановка задач и анализ результатов выполнены совместно с научным руководителем и соавторами опубликованных работ.

**Реализация результатов работы.** Результаты работы были использованы при выполнении научно-исследовательских работ по договору ГПХ № 21787 от 26.10.2018 по проекту ВИУ-НОЦ Б.П. Вейнберга-210/2018, а также внедрены в учебный процесс Инженерной школы ядерных технологий, НОЦ Б.П. Вейнберга ТПУ при изучении дисциплины «Плазменные технологии в биологии и медицине» в разделе ««Использование ускорителей заряженных частиц в онкологии и для создания мембран» студентами специальности «14.03.02 Ядерная физика и технологии».

**Апробация работы.** Основные положения и результаты диссертационной работы обсуждались во время представления устных докладов на следующих конференциях: Международной научно-технической молодежной конференции «Перспективные материалы конструкционного и функционального назначения» (Россия, г. Томск, 2020); Eighth International conference on radiation in various fields of research. Virtual conference, (Herceg Novi, Montenegro, 2020); Международной

конференции «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций» (Россия, г. Томск, 2019), 14th International Conference "Gas Discharge Plasmas and Their Applications" GDP 2019 (Russia, Tomsk, 2019), Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Россия, г. Томск, 2018, 2019, 2020), International conference «Materials science of the future: research, development, scientific training (MSF'2019)» (Russia, Nizhni Novgorod, 2019), VIII Международной молодежной научной школе-конференции «Современные проблемы физики и технологий» (Россия, г. Москва, 2019).

**Публикации.** Результаты диссертационной работы изложены в 21 научных публикациях, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК России, 6 статей в журналах, входящих в базу данных SCOPUS и Web of Science.

**Структура и объём диссертационной работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка используемых источников, включающего 154 наименования. Полный объём работы – 136 листов машинописного текста, в том числе 65 рисунков и 12 таблиц.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлена основная характеристика работы. Отражены актуальность и степень разработанности выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, обоснована научная новизна полученных результатов и их практическая значимость.

**Первая глава** посвящена изучению проблем, возникающих при лечении буллезной кератопатии. Установлены слабые стороны традиционных методов консервативного и хирургического лечения. Рассмотрен современный метод хирургического лечения с использованием мезенхимальных стволовых клеток. Представлен краткий обзор по применению полимерных материалов и ТМ в кератопластике. Приведены основные характеристики полилактида. На основе имеющихся данных о физико-химических свойствах и структуре полилактида, предложено использовать трековые мембраны на основе биорезорбируемого полимерного материала в качестве подложки для суспензии аутологичных мононуклеаров крови для восстановления эндотелиального дефекта роговицы глаза.

**Во второй главе** описаны методики получения плёнки и ТМ на основе плёнки полилактида. Рассмотрены методики проведения теоретических и экспериментальных исследований.

Исходные плёнки полилактида получали методом разлива из раствора полимолочной кислоты с молекулярным весом  $M_w = 121000$  г/моль (PURASORB® PL 10, Нидерланды) в трихлорметане ( $CHCl_3$ ) (Экрос, Россия),

$10 \pm 1$  грамм полученного 1%-ого раствора выливали в чашки Петри, которые помещались в вытяжной шкаф до полного испарения растворителя (48 часов). Сформированные полимерные плёнки извлекали из чаши с помощью пинцета и дистиллированной воды. Для удаления остаточного растворителя плёнки на 24 часа помещали в вакуумную камеру (давление  $10^{-3}$  Торр, температура  $25^\circ\text{C}$ ). Толщину плёнок определяли с помощью оптиметра ИКВ-3, среднее значение которой составляло  $15,5 \pm 0,5$  мкм.

Облучение полученной плёнки полилактида проводилось потоками ионов ксенона  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$ . В первом случае образование латентных треков в полимерной плёнке получали посредством бомбардировки её высокоэнергетическими ионами ксенона  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  на установке циклотрон ИЦ-100 (ЛЯР им. Г.Н. Флерова, ОИЯИ, Дубна) с энергией 1,2 МэВ/нуклон (160 МэВ) с флюенсом  $3,1 \times 10^7 \text{ см}^{-2}$ . В качестве отклоняющего напряжения использовали синусоидальное напряжение с частотой 300 Гц и амплитудой до 15 кВ. Во втором случае исследуемые плёнки полилактида подвергали воздействию потока ионов  $^4\text{He}^{2+}$  с энергией 7,0 МэВ/нуклон (28 МэВ) флюенсом  $1,3 \times 10^{13} \text{ см}^{-2}$ , ускоренных на циклотроне Р-7М ТПУ при плотности тока  $0,2 \text{ мкА/см}^2$ . Время экспозиции для всех облучаемых плёночных образцов из полилактида составляло 20 сек (при 30 сек плёнки разрушаются).

Химическое травление облученных плёнок полилактида ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$  проводили в жидкостном термостате при температурах  $38^\circ\text{C}$ ,  $44^\circ\text{C}$  и  $50^\circ\text{C}$ . Подготовленные образцы плёнки крепили на рамках-подложках из поливинилиденфторида (ПВДФ) с помощью двухстороннего скотча и помещали в водный одномолярный (1 М) раствор гидроксида натрия (NaOH). Время травления составляло: 5, 10, 15, 20, 25, 30 минут. Для плёнки, облучённой ионами  $^4\text{He}^{2+}$ , время травления составляло 5, 10, 15, 20, 25 минут. Для нейтрализации следов щелочи образцы помещали в 0,01%-й уксусный раствор, промывали большим количеством дистиллированной воды (четырёхкратно), высушивали на воздухе и выдерживали в вакуумной камере (давление  $10^{-3}$  Торр, температура  $25^\circ\text{C}$ ) в течение 24 часов при комнатной температуре. Структуру пор изучали посредством получения скола мембран, для чего готовые ТМ предварительно выдерживали в автоклаве ГПа-10 ПЗ в течение 20 мин при давлении 0,2 МПа и температуре  $130 - 132^\circ\text{C}$ , после чего охлаждали до температуры жидкого азота ( $-195,75^\circ\text{C}$ ) в течение 15 мин.

Морфологию поверхности, микроструктуру и шероховатость полученной плёнки и ТМ на основе плёнки полилактида изучали методами растровой электронной микроскопии (Hitachi TM-3000, Япония), атомно-силовой микроскопии (Solver-HV, NT-MDT, Россия), конфокальной микроскопии (Olympus Lext Ols4100, Olympus, Япония). Для выявления молекулярных связей,



присутствующих в плёнках полилактида использовали методы ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр Cary 630, Agilent, США) и комбинационного рассеяния света (Centaur HR, ООО “Нано Скан Технологии”, Россия). Степень кристалличности образцов оценивали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГА/ДСКА анализатор SDT Q600, США). Молекулярно-массовое распределение (ММР) определяли методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) (Agilent 1260 Infinity, Agilent technologies, США). Для исследования оптических свойств плёнки полилактида и трековых мембран применяли метод оптический спектроскопии с использованием флуоресцентного спектрометра Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer (Agilent technologies, США). Смачиваемость поверхности полученных материалов получали методом сидячей капли (EasyDrop DSA20E, KRÜSS, Германия), расчёт свободной энергии поверхности осуществляли (СЭП) методом Оуэнса-Вендта-Рабел-Кэлби (ОВРК). Механические свойства плёнки полилактида получали на универсальной испытательной установке Instron 3300 (ASTM D882, США). Проницаемость, целостность и размер сквозных пор ТМ на основе плёнки полилактида измеряли методом “точка пузырька” (Porometer 1.0.), количественный анализ морфологических характеристик трековых мембран (средний диаметр пор, средняя плотность пор и т.д.) проводили с помощью оценки РЭМ – изображений (Hitachi TM-3000, Япония) и программы ImageJ 1.52. Цитотоксичность полученных мембран оценивали с помощью проточного цитофлуориметра Guava EasyCytePlus (Millipore, США). Медико-биологические исследования *in vivo* осуществляли методами биомикроскопии и гистологии. Микроскопические исследования гистологических срезов проводили с использованием микроскопа МИКМЕД-6. Анализ ультраструктуры срезов роговицы осуществляли методом трансмиссионной электронной микроскопии на электронном микроскопе “JEM-100 CXII” (“JEOL”, Япония). Результаты исследований обрабатывали методом статистического анализа (Statistica 64).

**В третьей главе** представлены результаты исследования структурно морфологических особенностей, физико-химических и механических свойств полученной тонкой плёнки полилактида.

Установлено, что топография и шероховатость поверхности плёнки полилактида зависит от стороны поверхности плёнки и природы контакта: внешняя

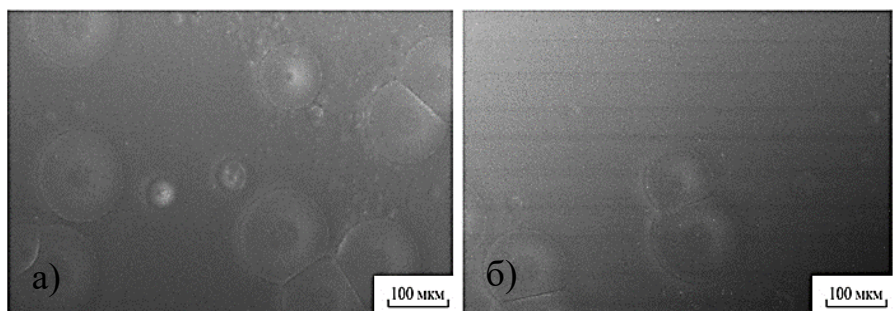


Рисунок 1 – РЭМ изображения внешней (а) и внутренней стороны (б) поверхности плёнки полилактида

сторона (раствор - атмосфера) имеет более рельефную поверхность, внутренняя сторона (раствор – только стекло чашки Петри) более гладкая, при этом видимых дефектов на поверхности плёнки не наблюдается. Данные различия связаны с методикой получения плёнок (рис 1.). Результаты АСМ показали, что внешняя сторона плёнки обладает средней шероховатостью  $R_a = (7,5 \pm 2,0)$  нм (рис. 2), среднеквадратичной шероховатостью  $R_q = 11,55$  нм и  $R_q = 11,55$  нм и максимальным значением параметра шероховатости  $R_z = 116,0$  нм. Внутренняя сторона плёнки обладает более однородной, гладкой поверхностью в нанометровом масштабе: средние значения  $R_a = (4,8 \pm 1,0)$  нм,  $R_q = 7,1$  нм,  $R_z = 42,0$  нм.

Результаты анализа смачиваемости поверхности показали, что тонкие плёнки полилактида обладают свойствами, близкими к гидрофобным с контактными углами смачивания  $70^\circ - 71^\circ$ , при этом шероховатость не оказывает заметного влияния на величину  $\theta$ . Поверхностная энергия плёнки составляет для внешней стороны  $\gamma = 33,8 \pm 0,9$  мДж/м<sup>2</sup>, при этом наблюдается преобладание вклада дисперсионной составляющей  $\gamma^D = 17,9 \pm 0,5$  мДж/м<sup>2</sup>. Для внутренней стороны  $\gamma = 34,2 \pm 0,5$  мДж/м<sup>2</sup>, а  $\gamma^D = 18,3 \pm 0,3$  мДж/м<sup>2</sup>. Полярность плёнки полилактида определяли отношением кислотной составляющей свободной поверхностной энергии полимера ( $\gamma^P$ ) к ее полной величине –  $p = \gamma^P/\gamma$ , и для внешней и внутренней стороны поверхности составила 0,47 и 0,48 соответственно.

Анализ нормализованных ИК-спектров плёнки полилактида позволил установить, наличие характерных полос поглощения полимолочной кислоты на  $1456 \text{ см}^{-1}$   $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ,  $1312 \text{ см}^{-1}$   $\delta_2(\text{CH})$ ,  $1269 \text{ см}^{-1}$   $\delta(\text{CH}) + \nu(\text{C} - \text{O} - \text{C})$ ,  $1189 \text{ см}^{-1}$   $\nu_{\text{as}}(\text{C} - \text{O} - \text{C}, \text{l})$ ,  $1132 \text{ см}^{-1}$   $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ,  $1095 \text{ см}^{-1}$  (валентных симметричных  $\nu_s(\text{C} - \text{O} - \text{C})$ ),  $1039 \text{ см}^{-1}$   $\nu(\text{C} - \text{CH}_3)$ ,  $872 \text{ см}^{-1}$   $\nu(\text{C} - \text{COO})$ ,  $754 \text{ см}^{-1}$   $\delta(\text{C} = \text{O})$  и  $695 \text{ см}^{-1}$   $\gamma(\text{C} = \text{O})$ , а также на  $1754 \text{ см}^{-1}$  относящейся к валентным колебаниям карбонильной группы  $\nu(\text{C} = \text{O})$  (рис. 3) [1]. Кроме того, видны характерные полосы

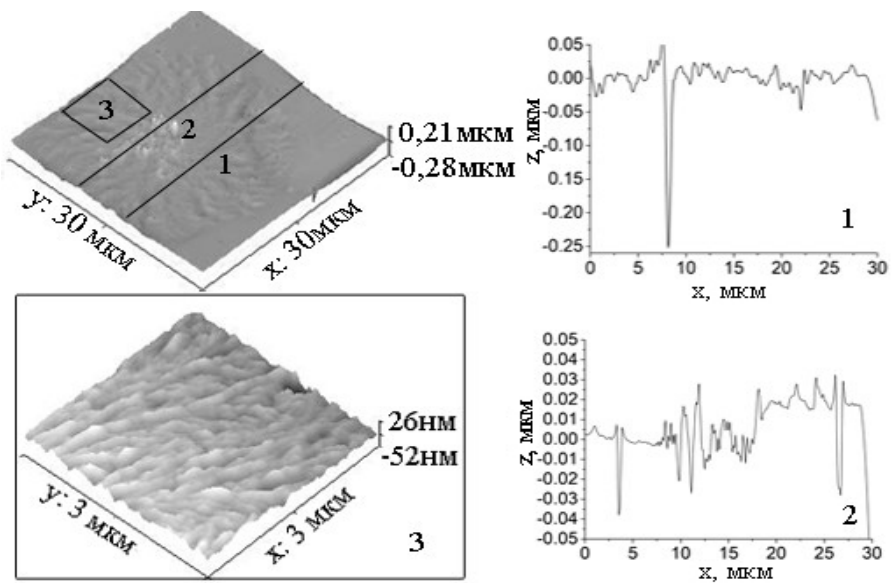


Рисунок 2 – Трехмерные изображения и профили внешней стороны поверхности плёнки полилактида

2996  $\text{см}^{-1}$  и 2944  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные симметричными и асимметричными колебаниями  $\nu_s(\text{CH}_3)$  и  $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ .

Присутствует полоса на 3500  $\text{см}^{-1}$ , которая относится к колебаниям небольшого количества воды, адсорбированной на поверхности плёнки.

При этом содержание кристаллической фазы в плёнке полилактида составило  $38,4 \pm 0,8\%$ , коэффициента пропускания спектра видимого излучения исходных полимерных плёнок наблюдается при

$\lambda = 400 \text{ нм}$  и  $\lambda = 600 \text{ нм}$  и находится в области 95 – 97%, что свидетельствует о

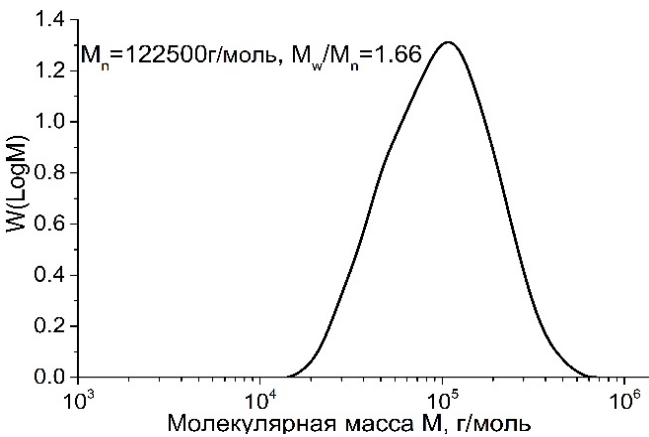


Рисунок 4 – Кривая молекулярно-массового распределения плёнки полилактида

высокой степени прозрачности и её однородности. Среднечисловая молекулярная масса, полученная методом ГПХ, составила  $M_n = 122500 \text{ г/моль}$ , а среднемассовая молекулярная масса –  $M_w = 66400 \text{ г/моль}$  (рис. 4). Механические характеристики (значения модуля Юнга ( $E$ , МПа) и максимальное относительное удлинение ( $\delta$ , %)) выявляли согласно ГОСТ 14236–81 и ГОСТ 11262–50. Расчётные значения для плёнки полилактида составляли  $E = 1660 \pm 110 \text{ МПа}$ ,  $\delta = 2,4 \pm 0,2\%$ .

**Четвёртая глава** посвящена получению трековых мембран на основе плёнки полилактида, исследованию физико-химических свойств поверхности изготавливаемых мембран, изменению их структуры и радиальных размеров пор в зависимости от условий травления (температуры и времени) плёнок на основе

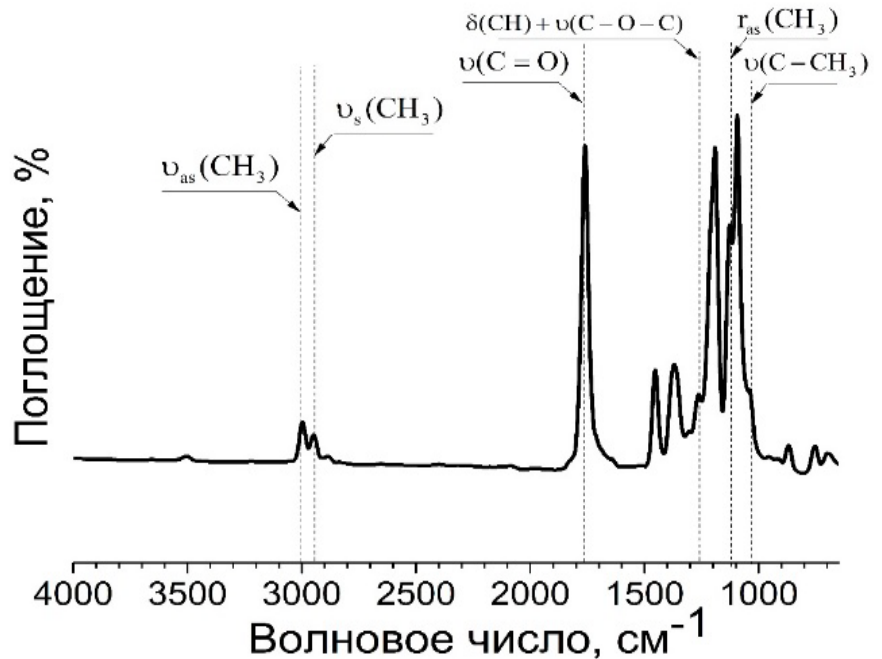


Рисунок 3 – Нормализованный ИК – спектр поглощения плёнки полилактида: где s – симметричные, as – асимметричные, r – вращательные,  $\nu$ -валентные,  $\delta$ -деформационные,  $\gamma$ -скелетные колебания

высокой степени прозрачности и её однородности. Среднечисловая молекулярная масса, полученная методом ГПХ, составила  $M_n = 122500 \text{ г/моль}$ , а среднемассовая молекулярная масса –  $M_w = 66400 \text{ г/моль}$  (рис. 4). Механические характеристики (значения модуля Юнга ( $E$ , МПа) и максимальное относительное удлинение ( $\delta$ , %)) выявляли согласно

полилактида облученных ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$ , а также медико-биологическому обоснованию применения в лечении буллезной кератопатии.

«Классическая» технология получения трековых мембран состоит из двух основных этапов. На первом этапе на основании полученных данных установлено, что под действием тяжёлых ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  формируются следы латентных (скрытых) треков, протяженных структурных дефектов, представляющие собой поврежденный объём исходного вещества полимерной матрицы диаметром до 6 мкм. При этом трек может становится наблюдаемым за счет изменений в свойствах, структуре или фазовом состоянии вещества вблизи траектории заряженного иона. Видимые линейные размеры сердцевины латентных треков на поверхности плёнок полилактида, облученной ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , со стороны “входа” ионов имели среднее значение диаметра  $2,0 \pm 0,5$  мкм, а со стороны “выхода” ионов -  $1,8 \pm 0,5$  мкм.

Второй этап получения трековых мембран заключается в формировании сквозных пор посредством избирательного химического травления, под действием которого происходит удаление поврежденного материала из сердцевины трека, области с высокой плотностью нарушений материала, такого как разрывы и сшивки молекулярных цепей, вызванные прохождением через него тяжёлого иона  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , что приводит к уменьшению молекулярной массы и росту растворимости плёнки. В результате чего наблюдается выход в реакционный сосуд продуктов реакции двухстороннего травления и происходит образование пустотелого канала. На границе раздела фаз полимер-жидкость протекает щелочной гидролиз неповрежденной плёнки полилактида [2]. На этом этапе подбирали условия травления будущих мембран, а также определяли скорость травления однородных участков плёнки, не содержащих радиационных дефектов. Подбор проводили на необлученной биорезорбируемой плёнке полилактида. Было установлено, что при травлении в 0,1 М растворе NaOH при температуре травления 18 °С в течение часа потеря массы образцов составила 3%. Аналогичные результаты были получены при увеличении температуры раствора до 50 °С (потеря массы составляла до 8%). Следует отметить, что увеличение температуры раствора NaOH выше температуры стеклования полимера (55 °С – 65 °С), а именно до 70 °С, привело к сильной деформации и скручиванию образцов. Увеличение концентрации раствора привело к уменьшению времени травления на несколько порядков. При травлении в 1 М растворе NaOH при температуре 18 °С в течение 60 минут наблюдалось около 30% потери массы  $\Delta m$ , при 38 °С и 44 °С – 80 – 95% потери  $\Delta m$ , а максимум потери  $\Delta m$  (90% и выше) – при температуре 50 °С. Метод корреляционно-регрессионного анализа показал зависимость, описываемую полиномом второго порядка с коэффициентом детерминации  $R^2$ , меняющимся в пределах 0,99 – 0,97. Увеличение

концентрации раствора NaOH до 2 М повышало потерю массы плёнки в среднем на 12 – 13 % по сравнению с концентрацией 1 М. Коэффициент детерминации  $R^2$  находился в пределах 0,98 – 0,99. Так, учитывая условия избирательности травления и полученные результаты, выявлены оптимальные параметры, такие как концентрация раствора NaOH (1 М р-р), время (5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут) и температура (38 °С, 44 °С и 50 °С) для травления облучённой плёнки полилактида заряженными ионами, которые могут способствовать образованию сквозных пор и позволяют минимально деструктурировать «матрицу» будущих ТМ.

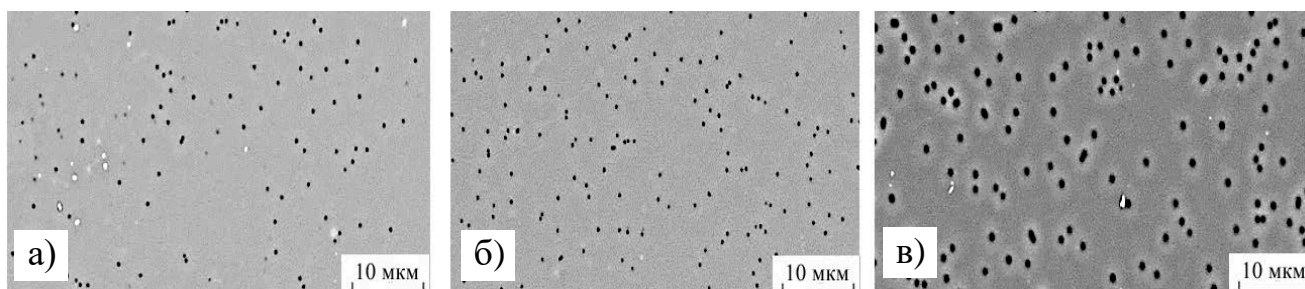


Рисунок 5 – РЭМ изображение внешних сторон ТМ на пучке  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , полученных травлением при температуре 44°С в течение: а) 10 мин, (б) 15 мин, (в) 30 мин

Анализ РЭМ-изображений показал, что предел обнаружения сквозных пор диаметром 0,58 мкм наблюдается при температуре 44 °С уже на 10 минуте после начала травления. Все поры обладают одинаковыми размерами. С увеличением времени травления наблюдался нелинейный рост диаметра пор (рис. 5, б).

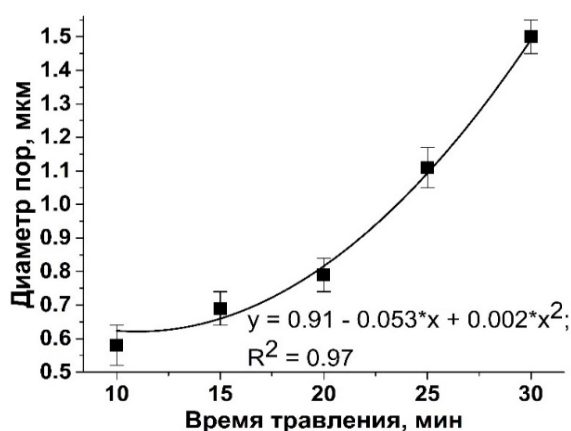


Рисунок 6 – Зависимость среднего диаметра пор от времени травления при температуре 44°С внешних сторон ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$

Большая радиальная и линейные скорости травления позволяют получать ТМ с диаметрами пор от  $0,58 \pm 0,06$  мкм до  $1,5 \pm 0,05$  мкм при относительно коротком времени травления, практически не меняя основную часть неповрежденного полимера. Для внутренней стороны диаметр пор отличается на 1 – 3% и меняется в диапазоне от  $0,55 \pm 0,06$  мкм и до  $1,49 \pm 0,06$  мкм. Аналогичные изображения были получены и для ТМ, полученных при травлении при температуре 38 °С. Было установлено, что травление пор протекает медленнее, предел обнаружения сквозных отверстий одного диаметра проявляется на 15 минуте от начала травления. Это позволяет формировать мембраны с небольшим диаметром пор от  $0,20 \pm 0,04$  мкм до  $0,50 \pm 0,05$  мкм. Увеличение температуры травления до 50 °С привело к ускорению процесса травления, поры проявились уже на 5 минуте пребывания плёнки в

растворе, однако процесс протекает неравномерно. Средний диаметр пор после травления при температуре 50 °С составляет: для 5 мин  $0,40 \pm 0,05$  мкм, для 10 мин

Таблица 1 – Зависимость среднего диаметра пор, полученного методом «точка пузырька», от времени и температуры травления плёнки полилактида облучённой ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$

Время травления	Диаметр пор, мкм, 38°С	Диаметр пор, мкм, 44°С	Диаметр пор, мкм, 50°С
5 мин	<предела обнаружения	<предела обнаружения	$0,48 \pm 0,06^*$
10 мин	<предела обнаружения	$0,63 \pm 0,07^*$	$1,10 \pm 0,07^*$
15 мин	$0,26 \pm 0,05^*$	$0,65 \pm 0,06^*$	$1,80 \pm 0,05^*$
20 мин	$0,38 \pm 0,05^*$	$1,00 \pm 0,06^*$	$1,89 \pm 0,05^*$
25 мин	$0,46 \pm 0,06^*$	$1,56 \pm 0,08^*$	разрушалась
30 мин	$0,57 \pm 0,05^*$	$1,75 \pm 0,05^*$	разрушалась

Примечание: \* $p < 0,01$  - уровень статистической значимости между группами

$0,55 \pm 0,06$  мкм, для 15 мин  $1,20 \pm 0,06$  мкм и для 20 мин  $1,80 \pm 0,08$  мкм. Кроме того, на 20 – 25 минуте начинается деформирование плёнки, а последующее травление приводит к многократным наложениям пор, потере прочности и разрушению ТМ. Средняя плотность пор (число пор на единицу площади мембраны) в трековых мембранах на основе плёнки полилактида  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  составляет  $(3,2 \pm 0,4) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup>. Максимальная достигнутая пористость (доля поверхности, занятая порами) составила около 8%.

В таблице 1 приведена зависимость среднего диаметра пор полученного методом «точка пузырька» от времени и температуры травления плёнки полилактида облучённой ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ . Как видно, значения коррелируют с диаметрами пор, полученными из РЭМ изображений, и подтверждают наличие сквозных пор и целостность ТМ.

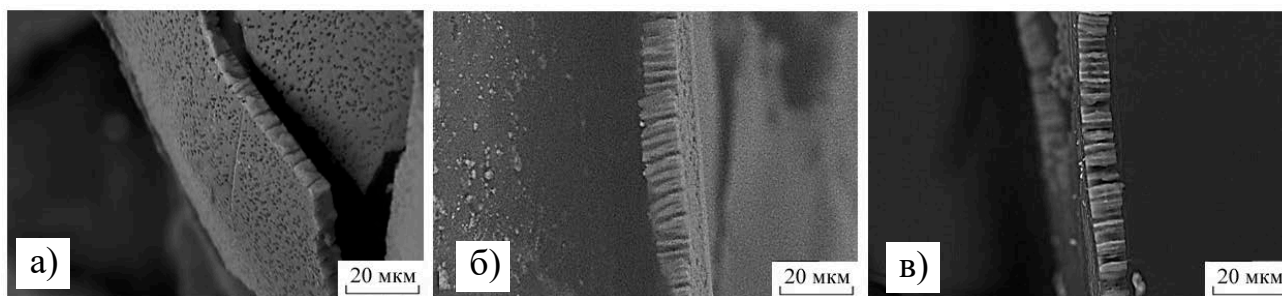


Рисунок 7 – РЭМ изображения скола ТМ на основе плёнки полилактида облученной ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , полученных травлением при температуре 44°С в течение: а) 15 минут  $d_{\text{пор}} = (0,69 \pm 0,05)$  мкм, б) 20 минут  $d_{\text{пор}} = (0,79 \pm 0,05)$  мкм, в) 25 минут  $d_{\text{пор}} = (1,11 \pm 0,06)$  мкм

Исследование влияния времени травления на поверхностные и физико-химические характеристики ТМ представлено на примере мембраны, полученной травлением в 1М растворе NaOH при температуре 44 °С. На рис.7 представлены наиболее типичные РЭМ-изображения поперечных сколов ТМ на основе плёнки полилактида облучённой ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  для демонстрации изменения размера пор. Исследование сколов мембран выявило, что поры являются сквозными и



имеют близкую к цилиндру форму, где радиус устья пор сравним с размером стенок пор.

Анализ результатов исследований методом АСМ показал, что внешняя сторона неизменённой плёнки после облучения и влияния обработки раствора NaOH в полученных ТМ обладает средней шероховатостью  $R_a = 12,6 \pm 0,3$  нм и максимальным значением параметра шероховатости  $R_z = 108,0$  нм для 10 минут травления,  $R_a = 18,2 \pm 0,6$  нм и  $R_z = 183,0$  нм для 15 минут травления,  $R_a = 8,7 \pm 0,2$  нм и  $R_z = 75,0$  нм для 20 минут травления,  $R_a = 5,6 \pm 0,5$  нм и

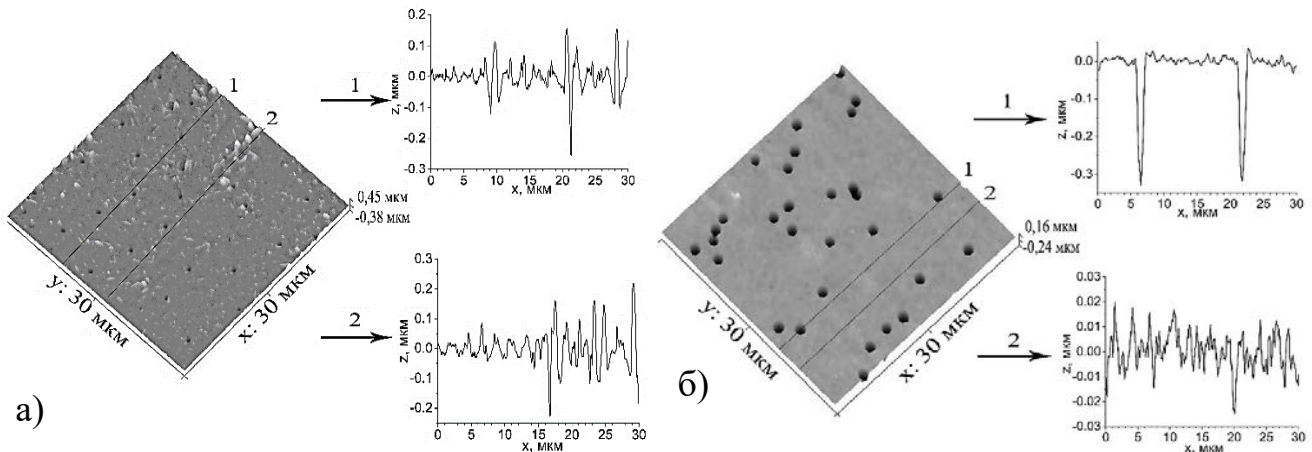


Рисунок 8 – Трехмерное изображение и профили внешней стороны поверхности ТМ на основе плёнки полилактида облученной ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , полученных травлением при температуре  $44^\circ\text{C}$  в течение (а) 15 минут  $d_{\text{пор}} = (0,69 \pm 0,01)$  мкм; (б) 30 минут  $d_{\text{пор}} = (1,5 \pm 0,02)$  мкм, (стрелка 1 - профиль с порами, стрелка 2- профиль без пор)

$R_z = 54,2$  нм для 25 минут травления,  $R_a = 4,5 \pm 0,3$  нм и  $R_z = 44,0$  нм для 30 минут травления (рис.8, 9). Рост параметра шероховатости ( $R_a$ ) для внешней стороны  $18,2 \pm 0,6$  нм и  $9,3 \pm 0,3$  нм для внутренней стороны ТМ при травлении в течение 15 мин (рис. 9) может быть следствием разрушения поверхности плёнки.

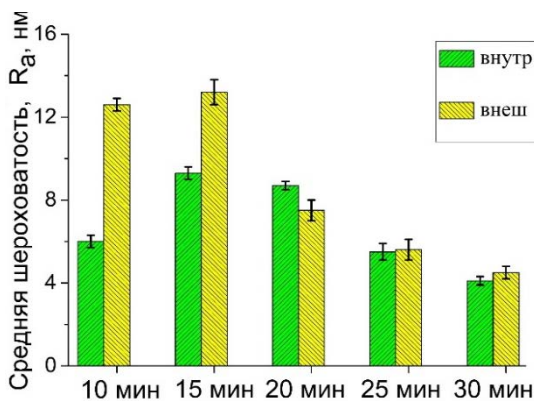


Рисунок 9 – Зависимость средней шероховатости поверхности ( $R_a$ ) ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  по профилям в области неповрежденного полимера

Дальнейшее воздействие травящего раствора (20 – 30 мин) на облученную плёнку приводит уменьшению шероховатости поверхности (рис. 9) и связано химическими реакциями, протекающими с разрывами сложноэфирных связей, отщеплением молекул и десорбцией продуктов разложения по глубине в процессе длительного травления.

Анализ смачиваемости поверхности выявил, что ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  характеризуются величиной краевого угла смачивания, для случая воды ( $\theta_w$ ) равной  $73^\circ \pm 3^\circ$ , а поверхность носит приближенный к

гидрофобности характер (рис 10.). При этом вероятно присутствие функциональных полярных групп с высоким сродством к воде (например, С – О, ОН) на поверхности полимера. Поверхностная энергия ( $\gamma$ ) ТМ увеличивается от  $31,1 \pm 0,6$  мДж/м<sup>2</sup> до  $33,8 \pm 0,6$  мДж/м<sup>2</sup> за счёт роста полярной составляющей, при этом наблюдается преобладание вклада дисперсионной составляющей.

Анализ нормализованных ИК-спектров ТМ показал наличие всех полос поглощения, характерных для полилактида, наблюдаемых в исходных спектрах монолитной плёнки [1] (рис.11). При травлении в течение 10 минут наблюдалось уширение характерных полос  $2996\text{ см}^{-1}$  и  $2944\text{ см}^{-1}$ , обусловленных симметричными и асимметричными колебаниями  $\nu(\text{CH}_3)$ , а также уменьшение интенсивности полосы при  $1269\text{ см}^{-1}$ , относящейся к колебаниям  $\delta(\text{CH}) + \nu(\text{C} - \text{O} - \text{C})$ . На спектрах увеличивается интенсивность полос поглощения при  $870\text{ см}^{-1}$ ,  $760\text{ см}^{-1}$ ,  $690\text{ см}^{-1}$  характерных для  $\nu(\text{C} - \text{COO})$ ,  $\delta(\text{C} = \text{O})$  и  $\gamma(\text{C} = \text{O})$  колебаний, что может быть обусловлено расщеплением сложного эфира и образованием групп –ОН и –СООН на поверхности полимеров. При увеличении времени травления присутствует небольшое смещение полосы поглощения, относящейся к валентным колебаниям карбонильной группы  $\text{C} = \text{O}$  в область  $1744\text{ см}^{-1}$ , связанное с аморфизацией полимера в результате деструкции макромолекул на его поверхности, вызванной щелочным травлением, при этом существенного воздействия на их объёмные характеристики не наблюдается.

Степень кристалличности ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  оценивали методом ДСК. Выявлено, что в ТМ с диаметром пор  $0,58\text{ мкм}$  (травление в течение 10 мин)

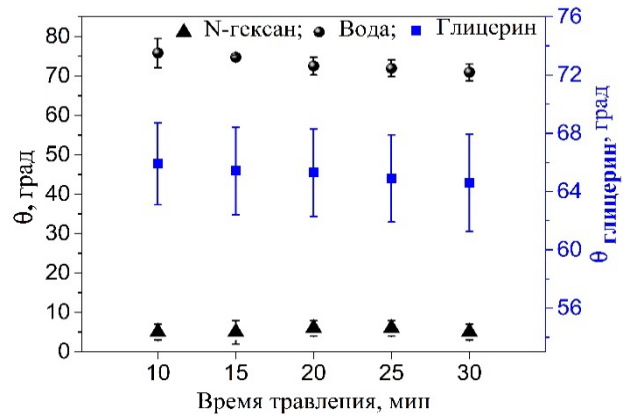


Рисунок 10 – Изменение контактного угла ( $\theta_{\text{в}}$  – вода,  $\theta_{\text{г}}$  – глицерин,  $\theta_{\text{N}}$  – N-гексан) (а) внешней стороны ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$

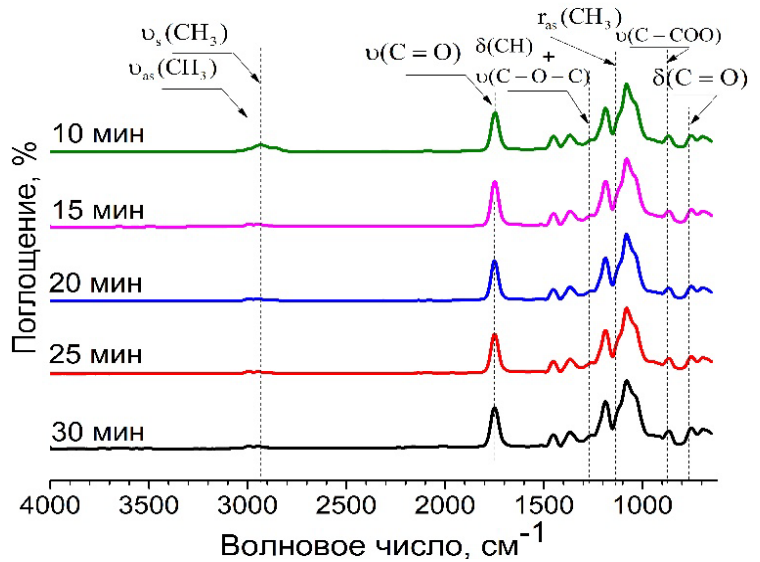


Рисунок 11 – ИК – спектры поглощения ТМ, полученных травлением облучённой плёнки полилактида ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  при температуре  $44\text{ °C}$  и различным времени травления



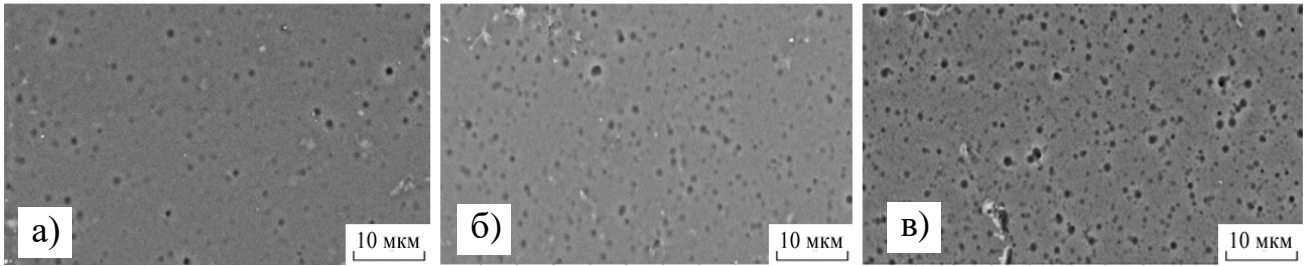


Рисунок 12 – РЭМ изображения ТМ внешней стороны ТМ на основе плёнки полилактида облученной ионами  ${}^4\text{He}^{2+}$ , полученных травлением при температуре  $44^\circ\text{C}$  в течение: а) 15 минут, б) 20 минут, в) 25 минут

кристалличность структуры плёнок возрастала до 51%, однако с ростом диаметра пор кристалличность полимера снижается за счёт формирования локальных областей набухания полимера и растравливания стенок пор – по классическому механизму щелочного гидролиза [2]. Так для ТМ с диаметром пор 0,69 мкм (травление в течение 15 минут) и 0,79 мкм (травление в течение 20 минут) степень кристалличности составляла 49% и 46%, соответственно. Наибольшее падение степени кристалличности (близкой к исходным плёнкам) до 39 – 40% наблюдалось для ТМ с диаметром пор 1,1 мкм (травление в течение 25 минут) и 1,5 мкм (травление в течение 30 минут), что может быть связано с разрывами цепи полилактида по глубине образца. При этом светопропускание трековых мембран на пучке ионов  ${}^{132}\text{Xe}^{23+}$  в видимом диапазоне длины волны от  $\lambda = 500$  нм до  $\lambda = 600$  нм высокое и составляет более 92,0%. Трековые мембраны практически бесцветны, увеличение диаметра пор и их поверхностной плотности и не приводит к заметному невооруженным глазом помутнению. Прозрачность ТМ при 10 мин травления равна  $2,19 \pm 0,03$ , при 15 мин –  $2,20 \pm 0,03$ , а светопропускание  $\lambda = 600$  нм 95%. Прозрачность ТМ при 30 мин травления равна  $2,21 \pm 0,03$ , светопропускание  $\lambda = 600$  нм 93%.

Второй метод получения трековой мембраны на основе плёнки полилактида основан на облучении плёнки ионами  ${}^4\text{He}^{2+}$  с энергией 28 МэВ с последующим травлением при тех же режимах, что и для плёнки, облучённой тяжёлыми ионами. Было выявлено, что увеличение времени травления при температуре  $38^\circ\text{C}$  приводит к росту плотности пор, которая меняется в диапазоне

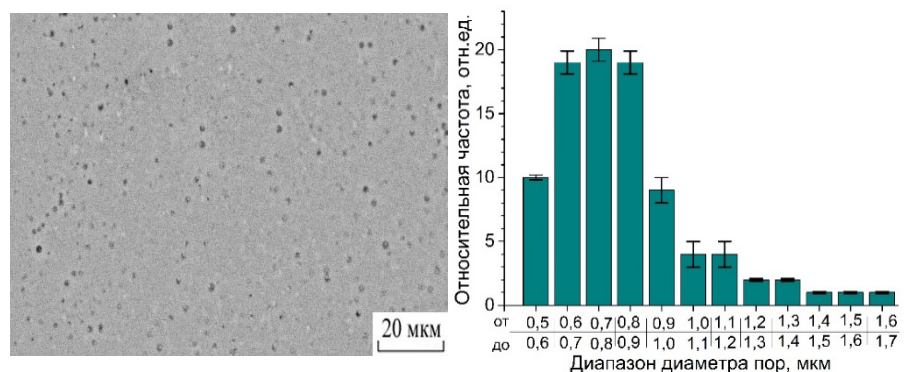


Рисунок 13 – Распределение пор по размерам на поверхности ТМ на пучке ионов  ${}^4\text{He}^{2+}$ , полученных травлением при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение: 10 минут –  $(0,07 \pm 0,01) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup>

от  $(0,03 \pm 0,01) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup> до  $(0,11 \pm 0,03) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup>, а диаметр пор находящийся в пределе обнаружения равен  $d_{\text{пор}} = (0,56 \pm 0,07)$  мкм для 15 минут и

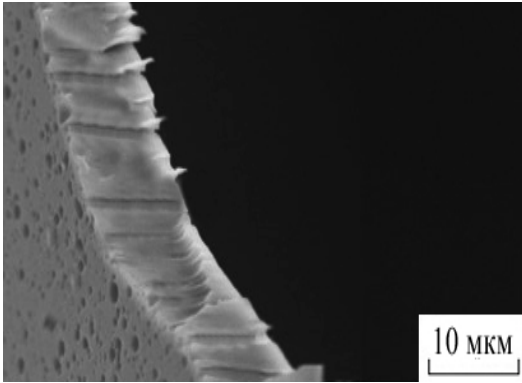


Рисунок 14 – РЭМ изображения скола ТМ на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$ , полученных травлением при температуре 44°C в течение 15 мин

$d_{\text{пор}} = (0,66 \pm 0,07)$  мкм для 25 минут травления, соответственно. Травление при 44 °С, приводит к росту плотности пор от  $(0,022 \pm 0,010) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup> до  $(0,20 \pm 0,05) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup>, а процесс растравливания латентных треков в видимом диапазоне начинался на 5 минуте нахождения плёнки в травителе и составлял  $d_{\text{пор}} = (0,46 \pm 0,07)$  мкм, на 15 минуте –  $d_{\text{пор}} = (0,50 \pm 0,07)$  мкм, а через 25 минут наблюдалось уширение пор до диаметра  $0,75 \pm 0,10$  мкм (рис. 12). Рост температуры травления до 50 °С привел к

нелинейному увеличению скорости травления. Поры диаметром  $0,02 \pm 0,005$  мкм и плотностью  $(0,010 \pm 0,003) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup> появляются на 1 минуте нахождения в растворе. С ростом времени травления до 10 минут увеличивается плотность пор  $(0,07 \pm 0,01) \times 10^6$  пор/см<sup>2</sup> и диаметр  $0,12 \pm 0,002$  мкм (рис. 13). Однако нахождение плёнок в травителе более 10 минут приводит к их охрупчиванию, закупориванию пор и разрушению образца. Кроме того, во всех образцах наблюдается неоднородность пор по размерам показанная на примере образца (рис. 13), которая может быть вызвана незначительной избирательностью травления треков и обусловлена низкой эффективностью травителя. При этом следует отметить, что эксперимент на проницаемость и целостность методом “точка пузырька” провести удалось лишь для режима травления 44 °С. Полученные РЭМ - изображения сколов также показали наличие сквозных пор для режима 44 °С (рис. 14), а в образцах, полученных при травлении в растворе NaOH температурой 38 °С, наблюдалась

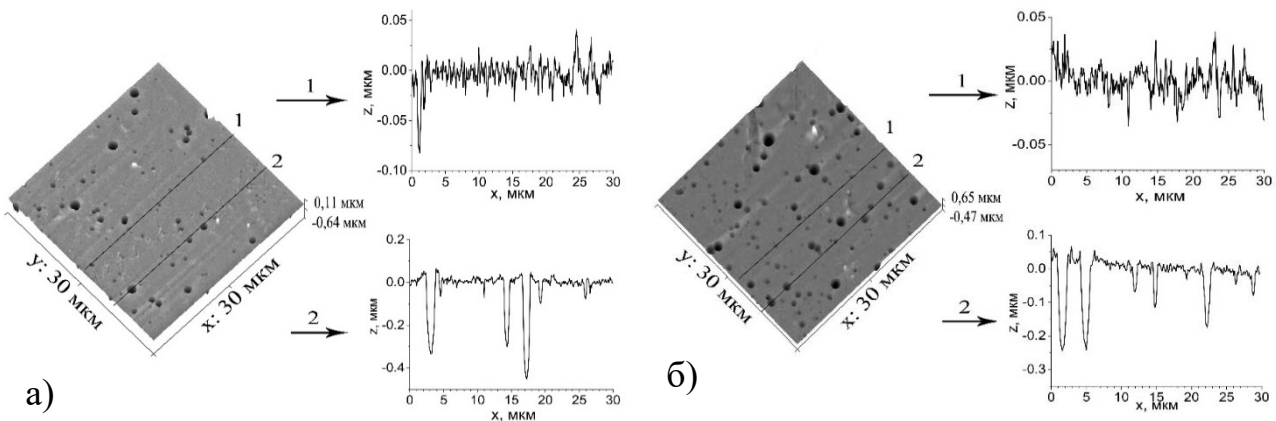


Рисунок 15 – Трёхмерные изображения и профили внешней стороны поверхности ТМ на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$ , полученных травлением при температуре 44°C в течение (а) 15 минут и (б) 20 минут, (стрелка 1 - профиль без пор, стрелка 2- профиль с порами)

форма глухих конических пор. Это может быть связано с механизмом травления пор и нехваткой времени травления.

В связи с этим для дальнейшего исследования были отобраны ТМ на пучках ионов  ${}^4\text{He}^{2+}$  полученные при травлении в растворе температурой  $44\text{ }^\circ\text{C}$ , а для получения сквозных пор на биорезорбируемой плёнке, облучённой  ${}^4\text{He}^{2+}$  в широком температурном режиме, необходимо провести дальнейший поиск условий травления: изменить состав травителя, уменьшить время травления, увеличить время нахождения в растворе и определить условия процесса травления.

На рис. 15 приведены трехмерные изображения АСМ и профили поверхности трековых мембран на основе плёнки полилактида, облученной ионами  ${}^4\text{He}^{2+}$  с последующим травлением в 1М растворе NaOH при температуре  $44\text{ }^\circ\text{C}$ . Увеличение длительности травления от 10 мин до 25 мин характеризуется линейным увеличением шероховатости по  $R_a$  (рис. 16). Для того, чтобы избежать влияния пор при определении поверхностной шероховатости, для исследований были обработаны профили, не содержащие пор. Видно, что для образцов, находившихся в растворе травителя в течение 10 мин наблюдаются единичные поры и слабо выраженная шероховатость  $R_a = 2,1 \pm 1,0\text{ нм}$ ,  $R_q = 1,15\text{ нм}$  и  $R_z = 10,0\text{ нм}$  как для внутренней, так и внешней стороны. Так на 15 мин травления

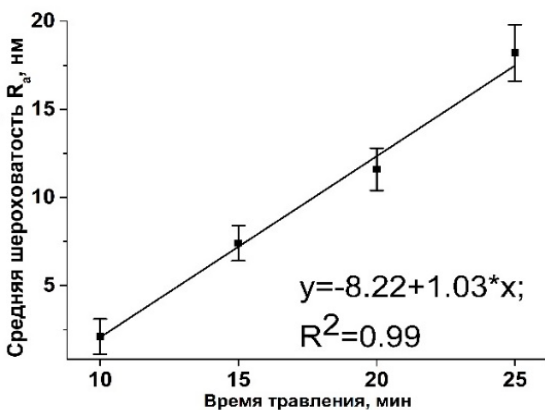


Рисунок 16 – Зависимость средней шероховатости поверхности ( $R_a$ ) ТМ на основе плёнки полилактида  ${}^4\text{He}^{2+}$  по профилям в области неповрежденного полимера

плёнка имеет более развитую поверхность, видно возрастание величины  $R_a = 7,4 \pm 1,0\text{ нм}$ ,  $R_q = 6,8\text{ нм}$   $R_z = 35,0\text{ нм}$  на поверхности без пор внешней стороны. Для внутренней стороны параметры –  $R_a = 5,3 \pm 1,3\text{ нм}$ ,  $R_q = 4,7\text{ нм}$   $R_z = 20,0\text{ нм}$ . Также при увеличении времени травления происходит увеличение количества пор в единицу площади в пределе видимости, а также наблюдается неравномерный рост диаметра пор, что коррелирует с РЭМ-изображениями. Наибольшая шероховатость ( $R_a = 18,2 \pm 1,6\text{ нм}$ ), плотность и наложение пор наблюдается на 25 мин травления.

Предположительно данный факт может быть связан со стохастической природой излучения, так как при облучении ионы входят в плёнку под одним углом, то образующиеся треки случайным образом распределены друг относительно друга. Вследствие этого, расстояние между отдельными треками может быть настолько малым, что после травления несколько пор могут перекрыться. Как результат образуется сквозной канал большего размера, чем размер отдельной поры. А чем

выше флюенс, тем выше вероятность наложения треков. При этом слабая избирательность раствора травителя приводит к неравномерному травлению треков. При этом следует отметить, что шероховатость также не оказала заметного влияния на краевые углы смачивания ТМ. Для случая воды ТМ характеризуется величиной  $\theta$  равной  $72^\circ - 73^\circ$ , а поверхность материала носит умеренно гидрофобный характер. Вместе с тем, с увеличением времени травления наблюдался рост свободной энергии поверхности (СЭП) с  $32,4 \pm 0,4$  мДж/м<sup>2</sup> до  $33,2 \pm 0,6$  мДж/м<sup>2</sup> в большей мере за счёт закономерного слабого увеличения полярной составляющей и может быть связан с наличием на поверхности полярных химических связей, содержащих  $\text{OH}^-$  -группы. При этом увеличение общей свободной поверхностной энергии позволяет прогнозировать увеличение адгезионной способности клеток при контакте с ТМ.

В ИК-спектрах ТМ на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$  присутствовал весь набор полос поглощения, характерный для необлученной плёнки полилактида [1]. При этом после обработки в течение 10, 15 минут наблюдается сглаживание полосы поглощения в области  $1132 \text{ см}^{-1}$ ,  $1110 \text{ см}^{-1}$  относящихся к колебаниям сложных алифатических полиэфиров  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{C} - \text{O} - \text{C})$ . Наибольшие изменения, наблюдались в ИК-спектре облученной плёнки, травленной в течение 25 минут. Травление привело к снижению интенсивности пиков в области  $1367 \text{ см}^{-1}$   $\delta(\text{CH}) + \delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$  и  $1450 \text{ см}^{-1}$   $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$  и небольшому сглаживанию пика валентных колебаний  $\nu(\text{C} - \text{COO})$  в области  $879 \text{ см}^{-1}$ . При этом в спектре присутствует небольшое смещение полосы поглощения, относящееся к валентным колебаниям карбонильной группы  $\nu(\text{C} = \text{O})$ , в область  $1743 \text{ см}^{-1}$ , что может быть связано с изменением степени кристалличности образцов.

Так для трековой мембраны на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$ , полученной при травлении в течение 10 мин, степень кристалличности равна  $41,9 \pm 0,8\%$ , а для 15 мин –  $39,0 \pm 0,8\%$ . При этом видимого помутнения в плёнках не наблюдалось, а коэффициент пропускания при травлении в течение 10 минут в максимуме  $\lambda = 400 \text{ нм}$  равен  $89,2\%$ , для 15 минут  $88,4\%$ , а для  $\lambda = 600 \text{ нм}$  равен  $91\%$ , прозрачность равна  $2,21 \pm 0,03$ , для 15 минут –  $91\%$  прозрачность –  $2,22 \pm 0,03$ . Небольшой рост кристалличности по сравнению с необлученной плёнкой, как правило, связан с прохождением ионов сквозь плёнку, в результате чего происходит передача энергии веществу и может происходить радиационный нагрев, который способен вызывать образование поперечных (межмолекулярных) связей и ориентацию макромолекул и цепей в полимере. При этом происходит уменьшение числа возможных конформаций макромолекул и распрямление полимерных цепей, которое приводит к увеличению жесткости макромолекул, и, в свою очередь, наблюдается процесс кристаллизации. Увеличение времени

травления 20 и 25 мин привело к уменьшению кристалличности до  $37,3 \pm 0,7\%$  и  $36,3 \pm 0,7\%$ , что связано с формированием локальных областей набухания полимера и растравливанием стенок пор – по классическому механизму щелочного гидролиза. При этом травление в течение 25 мин приводит к наиболее значительному снижению коэффициента пропускания в максимуме при  $\lambda = 400$  нм который равен  $83,7\%$  и при  $\lambda = 600$  нм равен  $87,3\%$ , также наблюдается падение прозрачности в сравнении с исходной плёнкой полилактида на  $1,8\%$ , а образцы приобрели еле заметный беловатый оттенок, видимый невооруженным глазом, что может быть обусловлено реконструкцией полимерной необлучённой матрицы вызванной щелочным гидролизом, увеличением диаметра пор, а также ростом поверхностной плотности пор, связанной с неравномерным протравливанием треков, вызванным слабой избирательностью травителя.

Таким образом, формирование латентных треков в плёнке полилактида возможно путем облучения пучком заряженных ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  или  $^4\text{He}^{2+}$ , но для тяжёлых ионов необходимы большие затраты энергии (160 МэВ), чем для лёгких частиц (28 МэВ). Сравнительный анализ полученных ТМ позволяет заключить, что мембраны, полученные облучением ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , имеют лучшую селективность, чем ТМ на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$ . При этом видно, что обнаруживается зависимость избирательности травления треков от заряда ядра и радиуса ионов, так в плёнках, облученных пучком ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  (заряд ядра  $Z = 54$ , радиус иона  $R = 0,1239$  нм) при фиксированных условиях травления избирательность травления выше, чем в плёнках облученных пучком ионов  $^4\text{He}^{2+}$  ( $Z = 2$ ,  $R = 0,093$  нм). Если рассматривать физико-химические и оптические свойства полученных мембран, то ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  как прототип роговичного имплантата и подложка для культуры клеток выглядит более подходящей. Так, например, шероховатость  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  мембраны (на примере параметра  $R_a$ ) варьирует от  $5,5$  нм до  $6,0$  нм (внутренняя поверхность образца) и от  $5$  нм до  $18$  нм (внешняя сторона), а коэффициент пропускания в области видимого спектра от  $92\%$  до  $96\%$ . В то время как ТМ на пучке ионов  $^4\text{He}^{2+}$  имеет коэффициент пропускания на  $4\%$  –  $9\%$  ниже, при этом параметры шероховатости ( $R_a = 7,4 \pm 1,0$  нм), приближенные к значениям исходной необлученной плёнки. Известно, что более рельефная поверхность материала способствует лучшей адгезии клеток, в связи с чем мембрана с на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  более подходящая в качестве культуральной подложки.

Результаты проведенного анализа проточной цитофлуометрии показали, что жизнеспособность клеток мононуклеарных лейкоцитов крови, культивируемых в количестве 1000 шт с трековыми мембранами на пучках ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  на основе полилактида составила  $94\%$ , а с трековыми мембранами на пучках ионов  $^4\text{He}^{2+}$  составила  $93\%$ . В контрольной группе образцов (без трековой мембраны)



жизнеспособность клеток была 95%, что свидетельствуют об отсутствии цитотоксичного действия полученных трековых мембран на основе полилактида на культуру мононуклеарных лейкоцитов крови.

В ходе гистологического исследования установлено, что ход коллагеновых волокон после имплантации ТМ с наслоёнными аутологичными мононуклеарными лейкоцитами крови становился более упорядоченным, а Боуменова мембрана оставалась

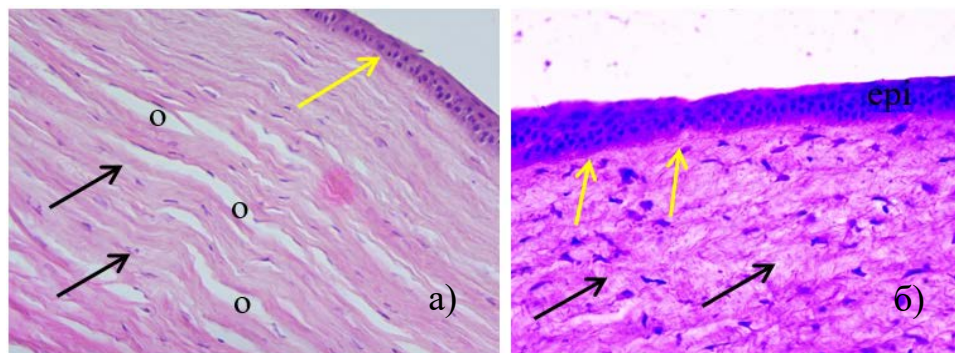


Рисунок 17 – Передний эпителий (ери), Боуменова мембрана (желтые стрелки), отек (о) и умеренно повышенный извитой ход (указано черными стрелками) коллагеновых волокон глаза животного (кролики калифорнийской породы) после моделирования буллезной кератопатии (а) глаза животного после моделирования буллезной кератопатии + имплантация ТМ на плёнке полилактида с последующим наслоением клеток (б) на 6-й неделе после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. х200

неизменной и визуализировалась как однородная эозинофильная полоска, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации стромы роговой оболочки (рис.17).

### ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что тонкие плёнки и ТМ на пучке ионов  $^{132}\text{Xe}^{23+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$  обладают свойствами, близкими к гидрофобным с краевым углом смачивания ( $\theta$ )  $70^\circ - 73^\circ$ , при этом шероховатость не оказывает заметного влияния на величину  $\theta$ .

2. Установлено, что наиболее эффективным режимом получения трековых мембран на основе биodeградируемой плёнки полилактида, облучённой ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , является травление треков в 1 М растворе NaOH при температуре  $44 \pm 1^\circ\text{C}$ . Варьирование времени нахождения плёнок в травителе позволяет получать поры контролируемого диаметра.

3. Выявлено предельное время нахождения в травителе плёнки полилактида, облучённой тяжёлыми ионами  $^{132}\text{Xe}^{23+}$ , которое составляет 20 минут. Дальнейшее выдерживание образца в травителе, приводит к деформированию, многократному наложению пор, потере прочности и к разрушению трековой мембраны.

4. Облучение потоком ионов  $^4\text{He}^{2+}$  с энергией 28 МэВ плёнки полилактида и последующее её травление в 1М растворе гидроксида натрия при температуре

44 °С приводит к образованию пор диаметром от 0,47 до 0,65 мкм и открывает новые возможности в создании трековых мембран.

5. Выявлено, что в биорезорбируемой плёнке, облучённой ионами  ${}^4\text{He}^{2+}$ , в отличие от облучённой ионами  ${}^{132}\text{Xe}^{23+}$ , травление в растворе NaOH при температуре 38 °С от 5 до 25 минут не позволяет сформировать сквозные поры, при этом температура раствора 50 °С значительно увеличивает скорость растравливания треков в плёнках в обоих случаях и приводит к разрушению мембраны.

6. Облучение пучком ионов  ${}^{132}\text{Xe}^{23+}$  плёнки полилактида и последующее ее травление в 1 молярном растворе NaOH при температуре  $(44 \pm 1)$  °С в течение 15 минут позволяют сформировать трековую мембрану с большим диаметром пор 0,7 мкм, более шероховатой поверхностью 18 нм и высоким значением коэффициента пропускания (92 – 96%) в области видимого спектра, чем у трековых мембран, полученных облучением пучком ионов  ${}^4\text{He}^{2+}$  при тех же условиях травления.

7. По результатам *in vitro* и *in vivo* трековые мембраны на основе биорезорбируемой плёнки полилактида не оказывают цитотоксического действия, не приводят к воспалительным процессам, повышению внутриглазного давления и другим послеоперационным осложнениям и могут быть предложены в качестве материала для дальнейших клинических исследований в области лечения буллезной кератопатии.

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. **Иванова, Н. М.** Свойства тонких пленок на основе полимолочной кислоты после паровой стерилизации / Н. М. Иванова, Е. О. Филиппова, Д. А. Карпов, В. Ф. Пичугин // Перспективные материалы. – 2019. – №. 8. – С. 42-52.
2. **Иванова, Н. М.** Влияние низкотемпературной плазмы и  $\gamma$ -излучения на поверхностные свойства тонких пленок на основе полимолочной кислоты / Н. М. Иванова, Е. О. Филиппова, А. Н. Алейник, В. Ф. Пичугин // Физика и химия обработки материалов. – 2020. – №. 6. – С. 40-55.
3. **Иванова, Н. М.** Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы / Е. О. Филиппова, А. С. Черняков, Н. М. Иванова // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 496-501.
4. **Иванова, Н. М.** Влияние внутрикамерной имплантации плёнок полимолочной кислоты, модифицированных в плазме, на протекание индуцированной In Vivo буллезной кератопатии / Филиппова Е. О., Иванова Н. М., Пичугин В. Ф. // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – №. 1. – С. 32-38.
5. **Иванова, Н. М.** Получение, структура и свойства трековых мембран на основе полимолочной кислоты / Н. М. Иванова, Е. О. Филиппова, С. И. Твердохлебов,

Н. В. Левкович, П. Ю. Апель // Мембраны и мембранные технологии. – 2021. – №. 5. (In Press)

**Статьи в изданиях из базы данных Scopus:**

1. **Ivanova, N. M.** Polylactic Acid Thin Films Properties after Steam Sterilization / N. M. Ivanova, E. O. Filippova, D. A. Karpov, V. F. Pichugin // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2020. – V. 11. – no. 2. – P. 377-384.
2. **Ivanova, N. M.** Effect of Intermediate Ion Cleaning of the Titanium Target on the Structure of Bioresorbable PLLA Scaffolds under Coating Deposition by DC Reactive Magnetron Sputtering / P. V. Maryin, N. M. Ivanova, E. V. Shesterikov, E. N. Bolbasov, S. I. Tverdokhlebov // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2020. – V. 11. – no. 3. – P. 646-652.
3. **Ivanova, N. M.** The Influence of Implantation of Plasma-Modified Polylactic Acid Films on the Structure of the Cornea / E. O. Filippova, A. D. Zhuravleva, E. A. Gorbunova, N. M. Ivanova // *AIP Conference Proceedings*. – 2020. – 2310. – P. 020097. <https://doi.org/10.1063/5.0034488>
4. **Ivanova, N. M.** Polylactic acid films implantation into the anterior chamber of eye in vivo / E. O. Filippova, N. M. Ivanova, V. F. Pichugin, Z. Sun // *In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. – 2019. – V. 597. – no. 1. – P. 012066.
5. **Ivanova, N. M.** Polylactic acid properties after steam sterilization and possibility of its using as a corneal implant / E. O. Filippova, N. M. Ivanova // *AIP Conference Proceedings*. – AIP Publishing LLC. – 2019. – V. 2167. – no. 1. – P. 020104.
6. **Ivanova, N. M.** Effect of low-temperature plasma and  $\gamma$ -radiation on the surface properties of thin films based on polylactic acid / N. M. Ivanova, E. O. Filippova, A. N. Aleinik, V. F. Pichugin // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2021. – V.12. – no. 3. – P. 664-675.

**Список цитируемой литературы**

1. Gonçalves, C. M. Optical properties / C. M. Gonçalves, J. O. A. Coutinho, I. M. Marrucho // *Poly (lactic acid): synthesis, structures, properties, processing, and applications*. – 2010. – P. 97-112.
1. Apel, P. Track etching technique in membrane technology / P. Apel // *Radiation Measurements*. – 2001. – V. 34. – no. 1-6. – P. 559-566.







Подписано в печать  
06.07.2021 г. Тираж 100 экз.  
Кол-во стр. 24. Заказ 267  
Бумага офсетная. Формат А5. Печать RISO.  
Отпечатано в типографии ООО «СПБ Графикс»  
634034, г. Томск, ул. Советская, 80  
тел. 8 903 954 7361