

МОДИФИЦИРОВАНИЕ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ TiSiN ПОКРЫТИЯМИ МЕТОДОМ ДУАЛЬНОГО МАГНЕТРОННОГО РАСПЫЛЕНИЯ

А.А. ЛАУШКИНА, Д.В. СИДЕЛЁВ, Е.Н. БОЛЬБАСОВ

Томский политехнический университет

E-mail: aal76@tpu.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, в частности атеросклероз артерий, приводящие к таким патологиям как инсульт [1], инфаркт миокарда [2], ишемическая болезнь сердца [3], является одной из наиболее распространенной причиной смерти населения во всём мире. Хирургическое восстановление кровотока в поврежденном сосуде путем замены пораженного участка на искусственный сосуд позволяет восстановить кровоток, предотвратив смерть пациента или снизить последствия патологий, вернуть “качество” жизни.

Одной из основных проблем искусственных кровеносных сосудов является низкая скорость эндотелизации сосуда. Эндотелиальный слой обеспечивает интерфейс между кровью и окружающими тканями. Одним из эффективных способов активизации процесса эндотелизации искусственного сосуда является создание условий для заселения графта *in vivo* за счет процессов автопосева эндотелиальных клеток.

Известно, что тонкие покрытия нитрида титана (TiN), сформированные методом магнетронного распыления, позволяют улучшить адгезию и пролиферацию клеток на модифицированной поверхности металлических сосудистых стентов [4]. Допирование TiN покрытий кремнием (Si) позволяет увеличить износостойкость и стойкость к воздействию различных агрессивных сред [5], повысить гемосовместимость [6], стимулировать пролиферацию и распространение эндотелиальных клеток. Кроме того, морфология эндотелиальных клеток была улучшена после NH₃-обработки, что проявляется в усиленном распространении клеток наряду с более удлиненными формами клеток. Подобного рода эффекты можно объяснить включениями функциональных NH₂-групп, которые вызывают увеличение гидрофильности полимерных нетканых материалов, что впоследствии приводит к улучшению жизнеспособности клеток [7]. Поэтому для повышения функциональных свойств полимерных материалов помимо азота в камеру можно напускать смесь азота и водорода. Данное решение может быть выгодно тем, что в процессе осаждения TiSiN пленок возможно формирование NH₂-групп в их составе.

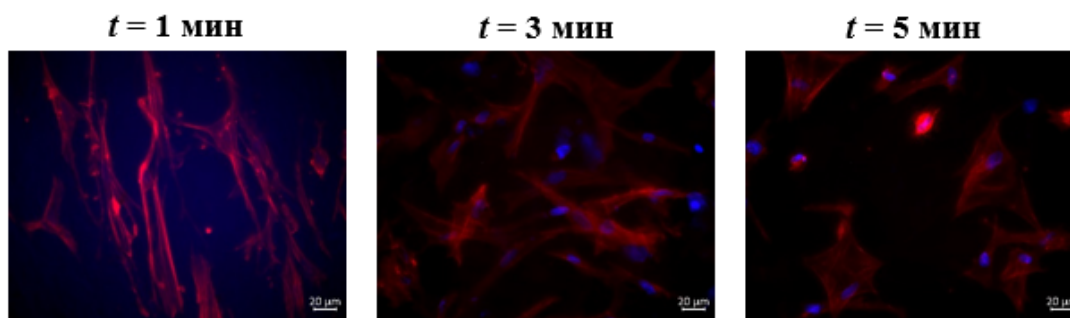
В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы стало изучение влияния времени обработки и содержания водорода в камере на физико-химические и биологические свойства модифицированных сосудов при нанесении TiSiN покрытий.

Полимерные сосуды были получены из 6 масс. % раствора поликапролактона. В качестве растворителя использовался хлороформ. Модифицирование поверхности мембран осуществляли с помощью дуальной магнетронной распылительной системой с Ti (99,9 %) и Si (99,99 %) мишенями в атмосфере аргона, азота и водорода.

В работе было выявлено, что при длительном плазменном модифицировании прочность полимерных графтов увеличивается. Это объясняется тем, что TiSiN покрытия имеют более высокую прочность, чем полимерные материалы. Также, добавление водорода способствует укреплению структуры исследуемых образцов. Это может быть связано с тем, что напускаемый водород взаимодействует с поверхностью полимера, создавая свободные радикалы на поверхности и взаимодействует с ними, образуя новые химические связи. Увеличение длительности плазменной обработки полимерных сосудов улучшает гидрофильность поверхности. Однако, немодифицированные образцы изначально имеют визуальную пористую структуру поверхности и за счет этого жидкость растекалась и моментально впитывалась на образце.

Испытания биосовместимости сосудистых трансплантатов выполнялось для клеточной структуры из человеческих мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК). Анализ результатов биосовместимости, полученных с помощью флуоресцентной микроскопии с качественным анализом адгезировавшихся клеток, рисунок 1, показал нелинейную зависимость приживаемости клеточной структуры от условий модификации сосудов.

Изменение времени ($Q = 0,84 \text{ см}^3/\text{мин} = \text{const}$)



Изменение потока H_2 ($t = 3 \text{ мин} = \text{const}$)

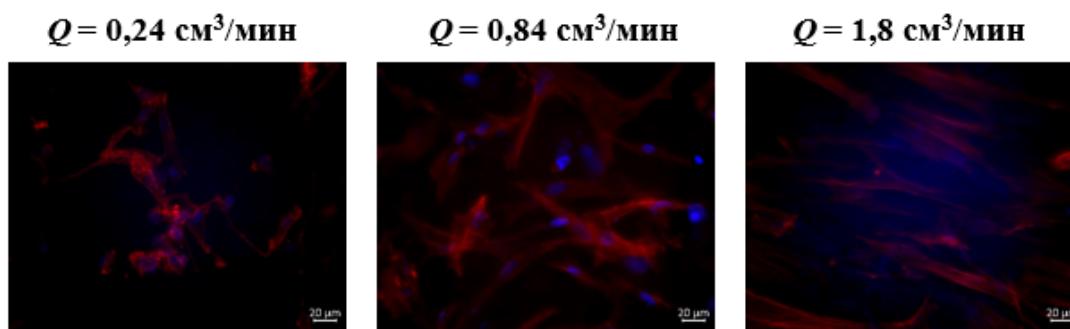


Рисунок 1 – ММСК, адгезированные на поверхности стекол и образцов. Окраска фибриллярного актина цитоскелета клеток с визуализацией флуорохрома по каналу Rhodamine, окраска ядер клеток DAPI, совмещенное двухканальное изображение. Увеличение $\times 400$

Для оценки морфологии клеток была посчитана общая площадь клеток на видимой области поверхности для каждого образца по следующей формуле:

$$W = \frac{A_{\text{цит}}}{S},$$

где $A_{\text{цит}}$ – процент площади области, занимаемая цитоскелетом, %; S – площадь видимой области поверхности образца с клетками, мкм.

Увеличение процентного соотношения говорит об увеличении площади цитоскелета, что в свою очередь указывает на повышение активности клеток. На рисунке 2 представлена зависимость площади цитоскелета клеток к площади видимой области поверхности от изменения параметров модификации. Из графика можно заметить, что с увеличением времени модификации поверхности графтов приводит к линейному росту параметра W , что говорит о лучшей адгезии клеток к поверхности образца. Однако, иная тенденция наблюдается при изменении скорости натекания водорода при плазменной модификации. С увеличением потока водорода наблюдается сначала повышение параметра W с $8,75 \cdot 10^{-7}$ до $1,05 \cdot 10^{-5}$, а далее спад до $5,88 \cdot 10^{-6} \text{ мкм}^{-2}$. Таким образом, можно сделать вывод, что при длительном плазменном модифицировании поверхности полимерных графтов адгезированные клетки лучше

распластываются на образце и показывают большую площадь цитоскелета. За счет этого лучше происходит клеточное взаимодействие. Что не скажешь об увеличении потока водорода при плазменной обработке, оптимальным значением потока является $0,84 \text{ см}^3/\text{мин}$.

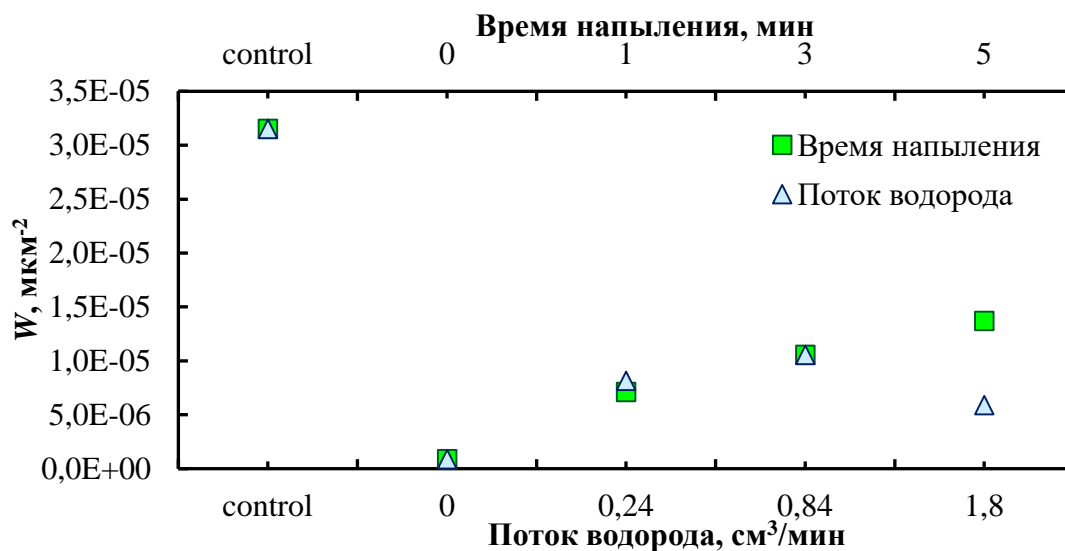


Рисунок 2 – Зависимость общей площади клеток (W) от потока водорода и времени обработки в плазме

В результате проведенных исследований было показано, что модифицирование полимерных сосудистых трансплантатов с помощью TiSiN покрытий в среде водорода приводит к значительному увеличению биосовместимости по сравнению с образцом без обработки.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20262).

Список литературы

1. G. Ntaios, M. Wintermark, P. Michel. Supracardiac atherosclerosis in embolic stroke of undetermined source: the underestimated source. *Eur. Heart J.*, V. 42, P. 1789–1796, 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehaa218.
2. P. Golfaroush, D.M. Yellon, S.M. Davidson. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol*, V. 115, P. 1–24, 2020. doi:10.1007/s00395-020-00829-5.
3. G.K. Hansson. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, V. 352, P.1685–1695, 2005.
4. S. Jin, Y. Zhang, Q. Wang, D. Zhang, S. Zhang. Influence of TiN coating on the biocompatibility of medical NiTi alloy. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, V. 101, P. 343–349, 2013. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.06.029.
5. C. Tsai, J. Hung, Y. Hu, D. Wang, R.M. Pilliar, R. Wang. Improving fretting corrosion resistance of CoCrMo alloy with TiSiN and ZrN coatings for orthopedic applications. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*, V. 114, P. 104233, 2021. doi:10.1016/j.jmbbm.2020.104233.
6. M. Zhang, A. Gao, S. Ma, K. Xu, P.K. Chu. Corrosion resistance of Ti-Si-N coatings in blood and cytocompatibility with vascular endothelial cells. *Vacuum*, V. 128, P. 45–55, 2016. doi:10.1016/j.vacuum.2016.03.009.
7. Mahmoodi, M.; Zamanifard, M.; Safarzadeh, M.; Bonakdar, S. In vitro evaluation of collagen immobilization on polytetrafluoroethylene through NH₃ plasma treatment to enhance endothelial cell adhesion and growth. *Biomed. Mater. Eng.* 2017, 28, 489–501. [10.3233/BME-171692](https://doi.org/10.3233/BME-171692).