

На правах рукописи



Филиппова Екатерина Олеговна

**РАЗРАБОТКА ИЗОЛИРУЮЩЕЙ ТРЕКОВОЙ МЕМБРАНЫ НА ОСНОВЕ  
ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ  
КЕРАТОПАТИИ**

Специальность: 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

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

Томск – 2017

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

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор  
**Владимир Федорович Пичугин**

Официальные оппоненты: **Новиков Алексей Алексеевич**  
доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный технический университет» (г. Омск), профессор кафедры «Материаловедение и машиностроение»

**Корниенко Людмила Александровна**  
кандидат физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск), лаборатория механики полимерных композиционных материалов, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (НИУ МИЭТ) г. Москва

Защита состоится 20 июня 2017 г. в 17:00 на заседании диссертационного совета Д 212.269.09 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634028, г. Томск, ул. Савиных, д.7, ауд. 215.

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

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доцент, к.т.н.



Васендина Е.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Буллезная кератопатия является тяжелым, трудно поддающимся лечению прогрессирующим заболеванием, и наиболее распространенной причиной корнеального слабовидения на территории Российской Федерации. В патогенезе буллезной кератопатии ведущую роль играет несостоятельность барьерной функции слоя клеток эндотелия, что ведет к пропитыванию внутриглазной жидкостью стромы с постепенным распространением отека на всю толщу роговой оболочки с образованием пузырей на поверхности, из-за чего нарушается прозрачность роговицы, снижается острота зрения и появляется выраженный болевой синдром.

При лечении буллезной кератопатии широко используются консервативные и хирургические методы, использование которых не всегда обеспечивает высокие и стабильные клинично-функциональные результаты. Одним из перспективных направлений в лечении буллезной кератопатии является применение полупроницаемых мембран, способных к нормализации движения жидкости в роговичной ткани и поддержанию роговицы в слабо дегидрированном состоянии. Попытки использования полупроницаемых трековых мембран (ТМ) на основе полиэтилентерефталата (ПЭТФ) в качестве эксплантодренажа в хирургии некоторых форм вторичной глаукомы были предприняты ранее (П.Ю. Апель, Л.И. Кравец).

ТМ на основе ПЭТФ, получение которых подробно описано в работах Г.Н. Флерова, П.Ю. Апеля, R.L. Fleischer, D. Karl, P.B. Price, R.M. Walker, R. Spohr, представляют особый интерес и в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Их способность обеспечивать избирательную проницаемость жидкости может предотвратить излишнюю гидратацию роговицы и поддерживать протекание в ней обменных процессов.

**Целью диссертационной работы** является разработка изолирующей трековой мембраны на основе полиэтилентерефталата, как имплантатов в хирургическом лечении буллезной кератопатии.

В соответствии с целью диссертационной работы поставлены следующие **задачи**.

1. Разработать медико–технические требования, предъявляемые к имплантатам, используемым в кератопластике и определить возможность использования ТМ из ПЭТФ в лечении буллезной кератопатии.

2. Исследовать морфологию поверхности, структуру и физико-механические характеристики мембран из ПЭТФ, определить их функциональные характеристики: оптические, механические, смачиваемость, поверхностную энергию, транспортные свойства, биологическую совместимость.

3. Изучить влияние воздействия внешней среды и внешних факторов на топографию поверхности, структуру и транспортные свойства мембран: воздействие низкотемпературной плазмы, стерилизации  $\gamma$ -облучением и автоклавированием.

4. Провести экспериментальные исследования биосовместимости и цитотоксичности разработанной изолирующей мембраны на основе ПЭТФ *in vitro*.

5. Провести исследование стерилизационного эффекта низкотемпературной атмосферной плазмы при её воздействии на поверхность трековых мембран из ПЭТФ.

6. Определить требования к параметрам синтетических мембран медицинского применения, установить возможность использования ПЭТФ трековых мембран при хирургическом лечении буллезной кератопатии.

7. Изготовить прототип имплантата и провести исследования *in vivo*.

#### **Научная новизна работы**

1. Показано, что стерилизация низкотемпературной атмосферной плазмой при режиме обработки 30 секунд оказывает наименьшее деструктивное действие на трековые мембраны из ПЭТФ по сравнению с воздействием  $\gamma$ -лучами и автоклавированием, а также придает материалу гидрофильность за счет увеличения (в 4 раза) полярности поверхности, стабильно сохраняющуюся в течение 21 дня хранения.

2. Установлено, что  $\gamma$ -стерилизация в малых стерилизационных дозах (1 кГр и 10 кГр) и паровая стерилизация в температурных режимах 120°C и 130°C приводят к изменениям топографии поверхности ТМ, образованию микродефектов при  $\gamma$ -стерилизации, овальной формы макродефектов поверхности мембраны при автоклавировании, изменению механических свойств материала.

3. Установлено, что низкотемпературная атмосферная плазма обладает стерилизующей способностью при режимах обработки образцов по 30, 60 и 90 секунд.

4. Установлено, что имплантация ТМ из ПЭТФ в строму роговицы при буллезной кератопатии способствует стабилизации патологического процесса в роговой оболочке.

**Практическая значимость работы.** Разработанная изолирующая трековая мембрана на основе полиэтилентерефталата способствует нормализации движения жидкости в роговичной ткани и поддержанию роговицы в слабо дегидрированном состоянии и может быть использована в качестве роговичного имплантата для барьерной кератопластики в лечении буллезной кератопатии. Разработанный способ щадящей стерилизации ТМ путем воздействия низкотемпературной атмосферной плазмы позволяет достичь необходимого бактерицидного эффекта, придать необходимые физико-химические свойства ТМ и может быть рекомендован к апробации в качестве стерилизующего агента в клинических условиях.

**Методы исследования.** Методами исследования физико-химических свойств ТМ из ПЭТФ являлись: сканирующая электронная и атомная силовая микроскопия, порометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, рентгенофазовый анализ и расчет степени кристалличности, измерение контактного угла и поверхностной энергии, ИК-спектроскопия, исследование  $\zeta$ -потенциала поверхности, проницаемости мембран; были использованы, также, методы оптической спектроскопии и исследования механических характеристик ТМ.

Медико-биологическое обоснование применения трековых мембран в лечении буллезной кератопатии было проведено с использованием методик исследования на цитотоксичность и биосовместимость ТМ *in vitro* и на биологических моделях в экспериментах *in vivo*.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы «IMB SPSS Statistics 23».

**Личный вклад автора** состоит в постановке цели диссертации, участие в разработке задач, проведении экспериментальных исследований, обработке полученных результатов, разработке требований к параметрам ТМ на основе ПЭТФ и рекомендаций по их применению при хирургическом лечении буллезной кератопатии, формулировке выводов и положений, выносимых на защиту, подготовке публикаций по теме работы.

**Достоверность.** Достоверность результатов обеспечена корректностью поставленных задач, их физико–технической и медико–биологической обоснованностью, использованием современных методов исследования, стандартного оборудования, большим массивом экспериментальных данных и их статистической обработкой, сопоставлением полученных результатов с литературными данными.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Воздействие  $\gamma$ -облучения изотопа  $^{60}\text{Co}$  в стерилизационных дозах на трековые мембраны из ПЭТФ приводит к существенным изменениям их поверхностных свойств: появлению дефектов поверхности со средним размером 0,5 мкм, глубиной  $(0,4 \pm 0,2)$  мкм; изменению механических характеристик: уменьшению удлинения при разрыве на 33%, модуля Юнга на  $(11 - 15)\%$ , относительного предела текучести на  $(62 - 63)\%$ , напряжения при растяжении на  $(46 - 49)\%$ .

2. Воздействие низкотемпературной атмосферной плазмы приводит к изменению химического состава и реконструкции поверхности трековой мембраны, заключающейся в 9-ти кратном увеличении параметра шероховатости, формировании многочисленных деструктивных областей, увеличению (более чем в 4 раза) поверхностной энергии за счет роста полярной составляющей, росту гидрофильности ТМ; последующее  $\gamma$ -облучение дозой 1 кГр приводит к снижению количества деструктивных областей и параметров шероховатости на 47% – 77%.

3. Низкотемпературная атмосферная плазма (плотность мощности –  $2 \text{ Вт/см}^2$ ) обладает стерилизующей способностью в режимах обработки образцов по 30, 60 и 90 секунд и может применяться в качестве стерилизующего агента для трековых мембран из ПЭТФ, требующих щадящего стерилизационного режима.

4. Изолирующая трековая мембрана из ПЭТФ толщиной 8 мкм с параметрами: диаметр пор 5 мкм, плотность  $5 \times 10^8 \text{ см}^{-2}$ , проницаемость по воде  $5 \text{ мл/мин} \cdot \text{см}^2$  при  $p = 0,1$  бар; краевой угол смачивания  $(30 - 40)^\circ$ , поверхностная энергия  $(120 - 130) \text{ мДж/м}^2$ , заряд поверхности – отрицательный, подвергнутая воздействию плазмы атмосферного давления в течение 30 с и последующему  $\gamma$ -облучению дозой 1 кГр, при имплантации в строму роговицы *in vivo* при буллезной кератопатии уменьшает степень гидратации стромы роговой оболочки и способствует стабилизации патологического процесса.

**Реализация и внедрение результатов работы.** Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры офтальмологии в разделе «Патология роговицы» ФГБОУ ВО СибГМУ.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на международной конференции Second International Conference on Radiation and Dosimetry Fields of Research – г. Ниш, Сербия (2014),

VII Международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине» – г. Томск (2015), XII Международной конференция студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» – г. Томск (2015, 2016), Научная конференция офтальмологов «Невские горизонты – 2016» – г. Санкт-Петербург (2016), 10-й международной конференции «Ядерная и радиационная физика» – Курчатов (Казахстан, 2015), Всероссийской научной конференции с международным участием «Сопряженные задачи механики реагирующих сред, информатики и экологии» – г. Томске (2016), юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС СибГМУ «Современные технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения» – г. Томск (2014).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 19 работ. Из них 5 статьи в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, 3 статьи в зарубежных изданиях, входящих в базу Scopus.

**Структура и объем диссертационной работы.** Работа состоит из введения, пяти разделов, заключения и списка литературы из 219 наименований и трех приложений. Всего 179 страниц машинописного текста, включая 95 рисунков и 20 таблиц.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** изложена актуальность темы, представлено краткое содержание диссертации, сформулированы цель, научная новизна и практическая значимость работы.

**В первом разделе** представлен обзор литературных источников, посвященный проблемам лечения буллезной кератопатии. Показана широкая распространенность и этиопатогенез заболевания, современные принципы терапии буллезной кератопатии и недостаточная эффективность традиционных методов консервативного и хирургического лечения. Это, в свою очередь, способствует поиску и разработке новых способов лечения данного заболевания, в том числе использованию биосовместимых материалов небиологического типа. Одним из наиболее перспективных полимеров в медицине зарекомендовал себя полиэтилентерефталат (ПЭТФ), широко используемый в различных клинических целях (шовный материал, система доставки лекарственных препаратов, заместитель сухожильного аппарата, поддержка для культивирования клеток). Анализ медицинского применения ПЭТФ позволил сделать вывод о возможности использования ТМ на основе ПЭТФ в офтальмологии, способных обеспечивать избирательную проницаемость жидкости и поддерживать протекание обменных внутритканых процессов. Показана обоснованность выбора трековых мембран в качестве корнеальных имплантатов, а также необходимость модифицирования исходных физико-химических свойств материала из-за ограниченного смачивания его поверхности.

Рассмотрен наиболее перспективный метод модификации поверхности полимеров путем воздействия низкотемпературной плазмы, которая, благодаря малой глубине проникновения активных частиц в материал, сохраняет его объемные свойства, и, тем самым, механические и физико-химические характеристики имплантата. Представлены наиболее широко используемые в практическом здравоохранении методы стерилизации медицинских изделий. Показаны преимущества

и недостатки каждого метода, а также необходимость поиска и разработки щадящей стерилизации для трековых мембран.

**Во втором разделе** описаны методики получения ТМ на основе ПЭТФ, стерилизации в автоклаве и  $\gamma$ -лучами, воздействия низкотемпературной плазмы атмосферного давления на поверхность мембран, испытания на стерильность ТМ с атмосферной плазмой как стерилизующим агентом.

Трековые мембраны из ПЭТФ производства ICI были получены на циклотроне Томского политехнического университета (ТПУ) путем облучения пленки ПЭТФ пучком ионов  $^{40}\text{Ar}^{+8}$  с максимальной энергией 41 МэВ, сенсбилизацией ультрафиолетовым светом и последующего селективного щелочного травления в водном растворе NaOH с 1,5 N концентрацией при температуре в диапазоне (72 – 82)°C [1, 2].

Модификация поверхности мембран проводилась с использованием установки атмосферной низкотемпературной плазмы (ТПУ): напряжение 25 кВ, частота – 5 кГц, плотность мощности – 2 Вт/см<sup>2</sup>, температура обрабатываемой плазмой поверхности не превышала 40°C. Время обработки образца: 30, 60 и 90 с.

Паровая стерилизация ТМ проводилась с помощью автоматического стерилизатора ГПа–10 ПЗ в двух режимах:  $T = (130 - 132)^\circ\text{C}$  при давлении 0,2 МПа – 5 минут;  $T = (120 - 121)^\circ\text{C}$  при давлении 0,11 МПа – 20 минут. Время автоклавирования и режимы соответствуют ГОСТ Р ИСО 13683–2000.

Для лучевой стерилизации ТМ использовалось гамма–излучение радионуклида  $^{60}\text{Co}$  на установке «Исследователь» с цилиндрической рабочей камерой. В данной работе применялись два уровня воздействия  $\gamma$ -излучения – 1 кГр (Si) и 10 кГр (Si), что соответствует нижнему и верхнему пределам диапазона доз, используемых при стерилизации.  $\gamma$ -стерилизации подвергались как исходные, так и обработанные плазмой ТМ, что позволило оценить комбинированное влияние данных обработок на изменение основных характеристик исследуемых мембран.

Испытания на стерильность ТМ со стерилизующим агентом ионизированной плазменной средой были проведены в соответствии с МУ 287–113, ГОСТ ИСО 11737–2–2011, ГОСТ ИСО 11737–1–2012, ГОСТ Р ИСО 14937–2012, ГОСТ Р ИСО 14630–2011 в асептических условиях. После воздействия плазмы ТМ переносили в питательную среду (тиогликолевая среда и бульон Сабуро) и инкубировали в течение 14 дней, по истечении которых была определена микробоцидная эффективность плазмы и биологическая нагрузка на одну ТМ.

Исследование морфологии поверхности мембран проводились с использованием электронного микроскопа Hitachi S3400N Type II, а топографии поверхности – на комплексном корреляторе оптических, спектральных и топографических свойств поверхности объектов «Centaur HR». Размер сквозных пор ТМ определялся с использованием порометра капиллярного потока Capillary Flow Porometer 7.0. Для изучения структурных характеристик материалов, в том числе степени кристалличности полимера, применялись методы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на совмещенном ТГА/ДСКА анализаторе SDT Q600 и дифрактометрии с использованием дифрактометра Shimadzu XRD 6000S. Контактный угол измерялся методом сидячей капли при комнатной температуре (25 ± 2)°C с помощью прибора «KRÜSS Easy Drop DSA 20». Поверхностная энергия

(СЭП) вычислялась по методу Оуэнса–Вендта–Рабел–Кэлби (ОВРК). Химический анализ мембран проводился методом ИК–спектроскопии с помощью ИК–Фурье спектрометра Nicolet 5700. Исследования электрокинетических характеристик трековых мембран выполнялись на установке SurPASS. Проницаемость мембран по деионизованной воде и раствору 0,1М NaCl измерялась с помощью Stirred Ultrafiltration Cells (Amicon Model 8010, Millipore). Исследования прочностных и механических характеристик были выполнены согласно ГОСТ 14236–81 и ГОСТ 11262–50 на испытательной установке Instron 3300 (ASTM D882) и двумерно экспериментально – теоретическим методом определения интегральной жесткости на растяжение пленок, разработанным в Институте механики и машиностроения Казанского научного центра РАН (КазНЦ РАН) на экспериментальной установке ДМ–1. Исследования трения и износа ТМ из ПЭТФ проводились в условиях сухого трения скольжения на машине TRIBO technik по схеме палец – диск. Анализ топографии износа ТМ выполнялся на лазерном сканирующем микроскопе Olympus LEXT OLS4100.

Жизнеспособность клеток (мононуклеары крови, г. Калининград) оценивали методом МТТ-теста с использованием соли тетразолия – 3–[4,5–диметилтиазолил–2–ел]–2,5–дифенилтетразолиум бромида.

Исследования биосовместимости ТМ *in vitro* были проведены с использованием культуры пренатальных стромальных клеток, выделенной из легкого 11–недельного эмбриона человека и поддерживаемую *ex vivo* (линия FL–42, ООО “Банк стволовых клеток“, г. Томск).

Результаты экспериментов обрабатывались с использованием программы «IMB SPSS Statistics 23».

**В третьем разделе** представлены результаты экспериментальных исследований воздействия среды и внешних факторов на структуру и свойства ТМ из ПЭТФ.

Установлено, что на поверхности исходных мембран поры распределены достаточно равномерно, имеют цилиндрическую форму (рис. 1). Средний размер пор по данным электронной микроскопии – 0,5 мкм, что согласуется с данными порометрии –  $(0,52 \pm 0,02)$  мкм. Поверхностная плотность пор –  $5 \times 10^8$  пор/см<sup>2</sup>. Более 81% пор имеют площадь входного отверстия в интервале  $(0,1 - 0,2)$  мкм<sup>2</sup>, поры площадью более 0,3 мкм<sup>2</sup> единичные и в общем количестве составляют не более 19%. После плазменной обработки в течение 30 секунд 79,5% пор имеют площадь входного отверстия  $(0,1 - 0,2)$  мкм<sup>2</sup>, т.е. низкотемпературная плазма не оказывает существенного влияния на параметры пор.

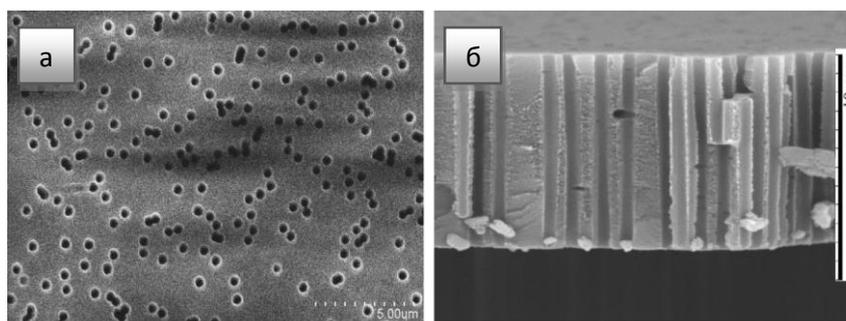


Рисунок 1 – Электронно-микроскопическое изображение трековой мембраны: а) поверхность трековой мембраны, б) скол трековой мембраны.

Исследование шероховатости поверхности показало, что ТМ имеют параметр шероховатости  $S_a = 0,03$  мкм. Процесс создания трековой мембраны способствует росту шероховатости  $S_a$  ПЭТФ с (2 – 6) нм до 30 нм. Последующая плазменная обработка ТМ приводит к дальнейшему увеличению шероховатости поверхности  $S_a$  от 0,03 мкм до 0,28 мкм при времени воздействия плазмы 90 с (рис. 2), что связано с реконструкцией поверхности материала в результате воздействия низкотемпературной атмосферной плазмы [3]. На поверхности ТМ после плазменной обработки появляются деструктивные области в виде многочисленных хаотично распределенных мелких неровностей конусообразной формы, высотой более 100 нм. Плотность таких образований достигает  $2,43 \text{ мкм}^{-2}$  при времени воздействия плазмы 30 с.

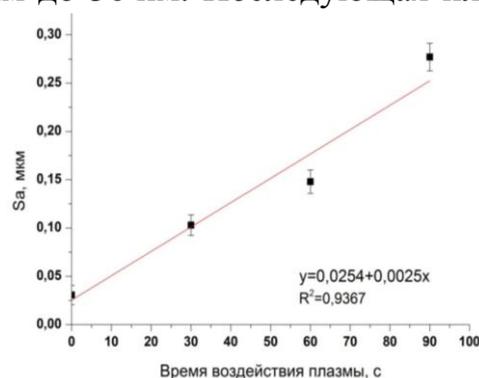


Рисунок 2 – Зависимость параметра шероховатости  $S_a$  от времени воздействия плазмой.

Воздействие на поверхность ТМ атмосферной низкотемпературной плазмы приводит к резкому возрастанию гидрофильности поверхности: краевой угол смачивания  $\theta_w^\circ$  уменьшился на  $(40 - 43)^\circ$  (56% – 58%), сохраняющийся без изменения 21 день хранения (рис. 3 а). По мере выполнения процедур изготовления и модификации поверхности ТМ происходит увеличение поверхностной энергии от величины  $37 \text{ мДж/м}^2$ , характерной для исходной пленки ПЭТФ, до  $150 \text{ мДж/м}^2$  для ТМ после плазменной обработки (рис. 3б). При этом материал переходит из класса слабополярных с величиной полярности  $p = 0,2$  в класс сильнополярных

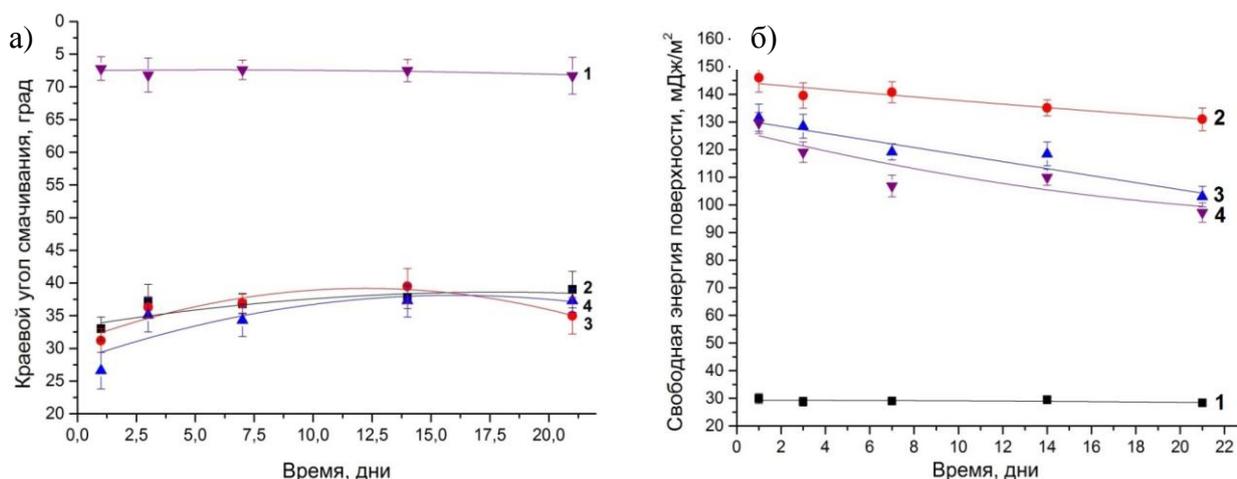


Рисунок 3 – Зависимость краевого угла смачивания (а) и свободной энергии поверхности (б) трековой мембраны после плазменной модификации от времени хранения: 1 – исходная ТМ; 2 – плазменная обработка (время обработки – 30 с); 3 – плазменная обработка (60 с); 4 – плазменная обработка (90 с).

диэлектриков ( $p = 0,8$ ), что является причиной гидрофилизации поверхности.

По результатам ИК-спектроскопии установлено, что воздействие плазмы на поверхность ТМ приводит к некоторому уменьшению интенсивности полос поглощения при  $1712 \text{ см}^{-1}$ ,  $1241 \text{ см}^{-1}$  и  $1093 \text{ см}^{-1}$ , которые связаны с неполярными ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ) функциональными группами в тонком приповерхностном слое ТМ. В

результате деструкции полимерных цепей под действием низкотемпературной атмосферной плазмы появляются карбоксильные группы, образованные в ходе вторичных реакций нестабильных радикалов поверхностного слоя вследствие процесса реорганизации полимерной цепи при плазменном воздействии, что определяет гидрофильность поверхности мембран [4]. Плазменное воздействие на поверхность ТМ способствует уменьшению отрицательного  $\zeta$ -потенциала при рН раствора 6,5 – 9,0 (рис. 4), что связано, в первую очередь, с замещением  $-(COO^-)$  группы на поверхности мембраны карбоксильной  $-(COOH)$  группой (рис. 5).

Исследование проницаемости ТМ показало увеличение проницаемости мембраны более чем в 2,5 раза по  $H_2O$  и в 2,0 раза по  $NaCl$  в результате плазменного воздействия, обусловленное увеличением гидрофильности поверхности материала.

По данным ДСК и фазового анализа установлено, что степень кристалличности исходных ТМ из ПЭТФ составляет 41,91% и незначительно увеличивается после плазменной обработки до 43,55% (30 с).

Коэффициент пропускания исходных ТМ в видимой области спектра по данным оптической спектроскопии находится в пределах (40 – 44)%. После плазменной обработки коэффициент пропускания уменьшается до (38 – 43)% (время воздействия плазмы 30 с), (36 – 43)% – 60 с, (35 – 42)% – 90 с. Таким образом, плазменная обработка уменьшает прозрачность ТМ на (10 – 20)%.

Механические характеристики ТМ после плазменной обработки показали следующие статистически значимые различия в сравнении с исходными образцами: уменьшение удлинения при разрыве на 24,2% (30 с воздействия плазмы), 34,6% (60 с) и 53,2% (90 с); уменьшение модуля Юнга на 6,7% (30 с), 14% (60 с) и 8% (90 с); уменьшение относительного предела текучести на 43,7% (30 с), 48,1% (60 с) и 45,4% (90 с); уменьшение напряжения при растяжении на 24,8% (30 с), 30,6% (60 с) и 30,8% (90с).

Данные трибологических испытаний свидетельствуют о том, что обработка низкотемпературной атмосферной плазмой поверхности ТМ не оказывает существенного влияния на величину коэффициента трения и характер воздействия контртела на поверхность ТМ. Величина коэффициента трения ТМ до и после плазменной обработки находится в диапазоне 0,08 – 0,17.

Результаты измерения сквозных пор трековых мембран после  $\gamma$ -облучения показали средний размер пор – 0,55 мкм, что на 3,7% больше по сравнению с ис-

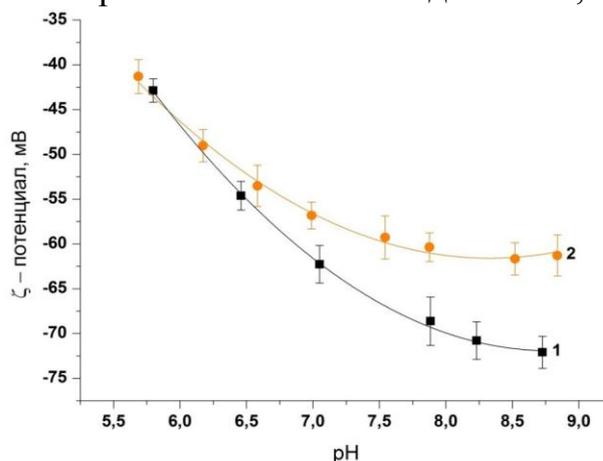


Рисунок 4 –  $\zeta$ -потенциал трековых мембран до и после плазменного воздействия: 1 – исходный образец; 2 – после плазменной обработки (30 с).

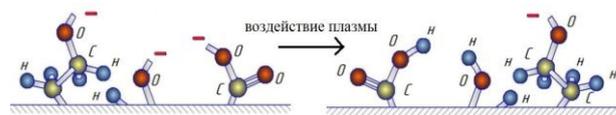


Рисунок 5 – Схема поверхности трековой мембраны до и после воздействия низкотемпературной атмосферной плазмы.

ходными образцами. На основе расчётов установлено, что количество пор с площадью входного отверстия более  $0,3 \text{ мкм}^2$  после  $\gamma$ -воздействия больше в сравнении с необлученным материалом, и составляет 28,6% от общего числа.

Исследования морфологии поверхности ТМ показали, что  $\gamma$ -облучение способствует появлению дефектов неправильной формы (рис. 6) средним размером  $0,5 \text{ мкм}$ , глубиной  $(0,4 \pm 0,2) \text{ мкм}$  при дозе облучения  $1 \text{ кГр}$  и  $(0,5 \pm 0,2) \text{ мкм}$  при дозе  $10 \text{ кГр}$ . Глубина дефектов после  $\gamma$ -стерилизации модифицированных плазмой образцов ТМ составляет  $(0,4 \pm 0,2) \text{ мкм}$  (время плазменной обработки –  $30 \text{ с}$ ),  $(0,41 \pm 0,10) \text{ мкм}$  ( $60 \text{ с}$ ),  $(0,52 \pm 0,20) \text{ мкм}$  ( $90 \text{ с}$ ) при дозе  $1 \text{ кГр}$ .

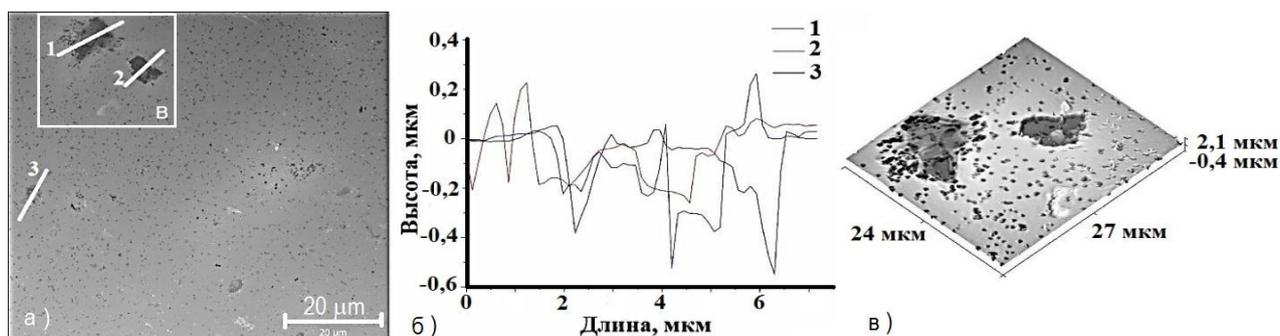


Рисунок 6 – Изображение (а), профиль поверхности (б) и трехмерное изображение (в) поверхности плазменно-обработанных ТМ ( $30 \text{ с}$ ) после  $\gamma$ -стерилизации (доза  $10 \text{ кГр}$ ).

Выявлено, что статистически значимых различий параметров шероховатости исходных ТМ и после  $\gamma$ -стерилизации нет. Шероховатость мембран, подвергнутых плазменному воздействию и последующему  $\gamma$ -облучению, имеет среднее значение  $S_a = 0,06 \text{ мкм}$ , что на  $(44 - 46)\%$  больше среднего значения  $S_a$  исходных мембран после  $\gamma$ -стерилизации.

Краевой угол смачивания исходных ТМ после  $\gamma$ -стерилизации находится в пределах  $(68,7 - 72,3)^\circ$ .  $\gamma$ -стерилизация плазменно-обработанных мембран способствует увеличению  $\theta_w^\circ$  на  $(3 - 5)^\circ$  по сравнению с плазменно-обработанными образцами без  $\gamma$ -стерилизации. Установлено, что  $\gamma$ -излучение радионуклида  $^{60}\text{Co}$  увеличивает СЭП от  $29,95 \text{ мДж/м}^2$  до  $43,73 \text{ мДж/м}^2$  (доза  $1 \text{ кГр}$ ) и  $37 \text{ мДж/м}^2$  (доза  $10 \text{ кГр}$ ).

Анализ ИК-спектров показал уменьшение количества полярных функциональных групп в результате  $\gamma$ -облучения, что приводит к уменьшению смачиваемости поверхности.

Из данных ДСК и фазового анализа следует, что степень кристалличности ТМ после  $\gamma$ -стерилизации составляет  $43,7\%$  (на  $2\%$  больше, чем у исходных мембран).

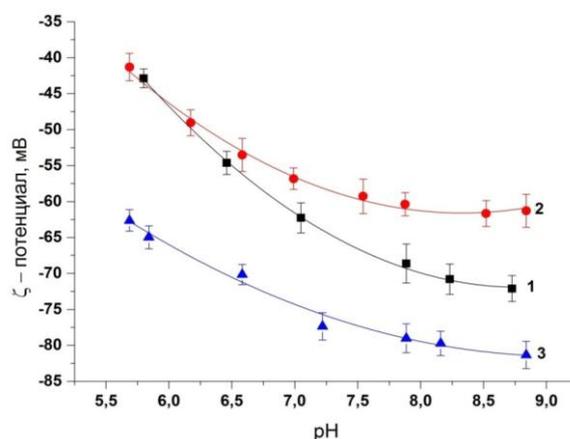


Рисунок 7 –  $\zeta$ - потенциал ТМ после плазменного воздействия без  $\gamma$ -стерилизации и с  $\gamma$ -стерилизацией: 1 – исходная ТМ; 2 – после плазменной обработки ( $30 \text{ с}$ ); 3 – после плазменной обработки ( $30 \text{ с}$ ) и стерилизации ( $1 \text{ кГр}$ ).

Исследование электрокинетических свойств ТМ показало, что воздействие  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  на плазменно-обработанные ТМ способствует увеличению отрицательного  $\zeta$ -потенциала от  $-45$  мВ до  $-63$  мВ при  $\text{pH} = 5,6$  (рис. 7), связанное с появлением новых отрицательно заряженных групп на поверхности полимера в результате повреждения полимерных цепей.

Согласно полученным результатам и литературным данным [5], в результате  $\gamma$ -облучения (дозы 1 кГр – 20 кГр) происходит разрыв молекулярных связей полимера с последующей сшивкой цепи в областях разрыва с формированием диэтиленгликоль – сегмента. Подобные изменения характерны только для малых доз  $\gamma$ -воздействия. Высокие дозы (60 кГр – 200 кГр), как показано в работах [5, 6], способствуют большей деградациии полимерных цепей и их необратимым разрушениям.

Коэффициент пропускания видимого света ТМ после  $\gamma$ -стерилизации находится в пределах (39 – 43)% (доза 1 кГр) и (38 – 43)% (доза 10 кГр). Таким образом, прозрачность ТМ после  $\gamma$ -стерилизации уменьшается в среднем на (8 – 10)%.

Исследования механических свойств ТМ после  $\gamma$ -воздействия показали следующие статистически значимые различия предельных значений параметров: уменьшение удлинения при разрыве на 33,2% (доза 1 кГр) и 27% (доза 10 кГр); уменьшение модуля Юнга на 11% (1 кГр) и 15,5% (10 кГр); уменьшение относительного предела текучести на 62% (1 кГр) и 63% (10 кГр); уменьшение напряжения при растяжении на 46% (1 кГр) и 49% (10 кГр).

По результатам трибологических испытаний установлено, что стерилизация  $\gamma$ -лучами в дозах 1 кГр и 10 кГр ТМ не оказывает существенного влияния на коэффициент трения и характер воздействия контртела на поверхность ТМ.

**В четвертом разделе** представлены результаты экспериментальных исследований влияния процессов паровой стерилизации на свойства ПЭТФ ТМ.

По результатам порометрии, средний размер пор после паровой стерилизации составил 0,49 мкм, что на 6,4% меньше среднего размера пор исходных ТМ.

Согласно данным, полученным методами сканирующей лазерной и электрон

микроскопии, на поверхности ТМ после паровой стерилизации появляются неравномерно распределенные по поверхности выступы овальной, куполообразной формы, высотой  $(0,3 \pm 0,1)$  мкм и средним диаметром 3,0 мкм (рис. 8). Подобные изменения возникают и после паровой стерилизации модифицированных плазмой образцов ТМ. Плотность дефектов, появившихся в результате воздействия паровой стерилизации составляет  $4 \cdot 10^{-3}$  мкм<sup>2</sup>.

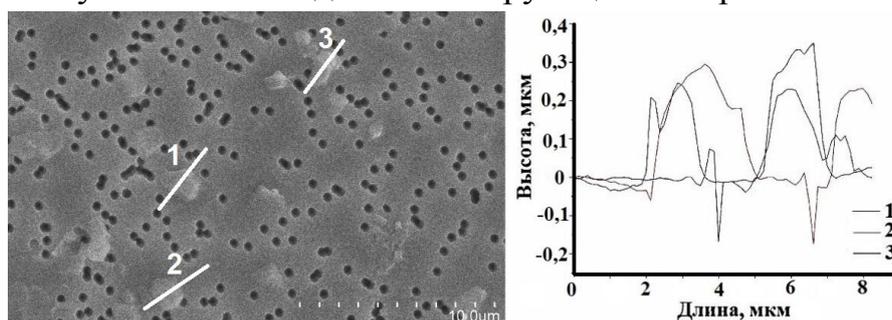


Рисунок 8 – РЭМ-изображение и профиль поверхности ТМ после паровой стерилизации ( $T=120^{\circ}\text{C}$ ).

Воздействие горячего пара на исходные образцы ТМ приводит к изменению параметра шероховатости  $S_a$ . Статистически значимые по сравнению с исходными образцами различия были получены у ТМ после паровой стерилизации ( $S_a$  увеличивается на 40%, ( $p < 0,05$ )).

Однако, изменения  $S_a$  образцов после плазменной обработки статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) по сравнению с образцами без плазменного воздействия. Более того, корреляционно-регрессионный анализ показал отсутствие зависимости параметра шероховатости  $S_a$  от времени воздействия низкотемпературной атмосферной плазмой на ТМ после паровой стерилизации,  $R^2 = 0,0554$  (рис. 9).

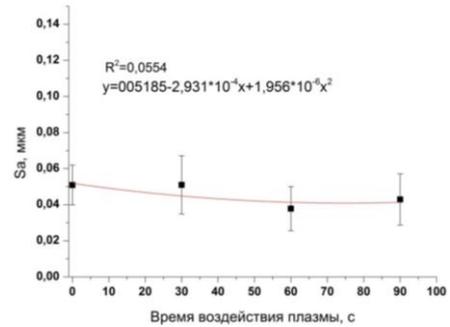


Рисунок 9 – Зависимость параметра шероховатости  $S_a$  от времени воздействия низкотемпературной атмосферной плазмой на ТМ после паровой стерилизации.

Результаты измерения контактного угла смачивания показали, что воздействие паровой стерилизации способствует увеличению гидрофобности поверхности мембран: краевой угол смачивания увеличился на  $9^\circ$  при  $T = 120^\circ\text{C}$  и на  $20^\circ$  при  $T = 130^\circ\text{C}$ . Динамика измерения  $\theta_w^\circ$  от времени хранения показала снижение контактного угла на 5,7% при  $T = 120^\circ\text{C}$  и на 8,5% при  $T = 130^\circ\text{C}$  к 21 дню измерений (рис. 10а). Воздействие паровой стерилизации способствует увеличению гид-

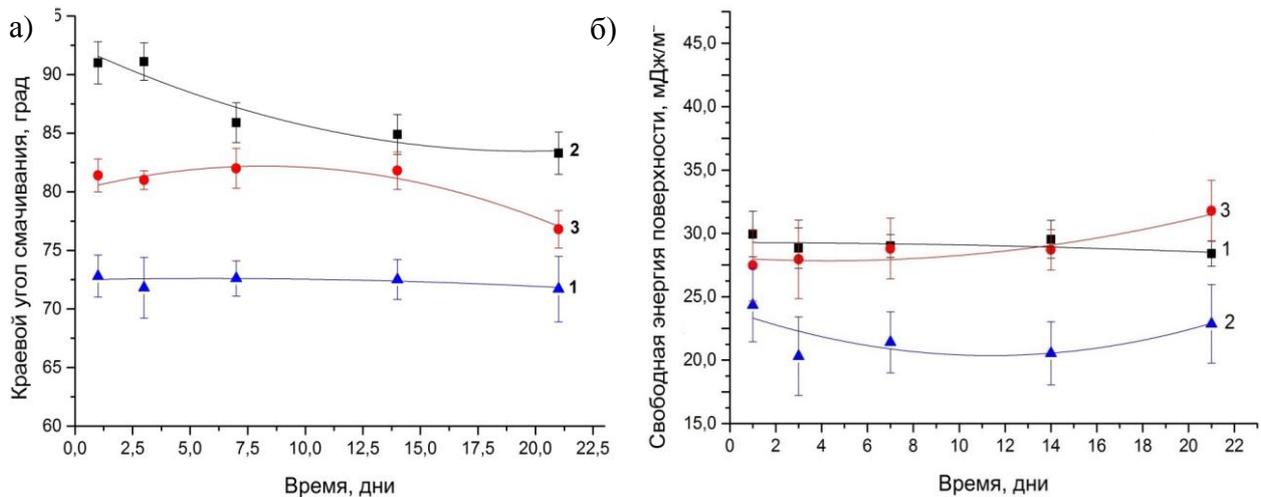


Рисунок 10 – Зависимость величины краевого угла смачивания (а) и свободной энергии поверхности (б) ТМ после паровой стерилизации от времени хранения: 1 – исходная мембрана; 2 – после стерилизации ( $T= 130^\circ\text{C}$ ), 3 – после стерилизации ( $T= 120^\circ\text{C}$ ).

рофобности поверхности плазменно-обработанных ТМ:  $\theta_w^\circ$  увеличился на  $36,3^\circ$  (время воздействия плазмы 30 с), на  $35,7^\circ$  (60 с), на  $39,7^\circ$  (90 с) при  $T = 120^\circ\text{C}$ . Аналогичный эффект наблюдался при режиме стерилизации  $T = 130^\circ\text{C}$ ,  $P = 0,2$  МПа.

Паровая стерилизация способствует уменьшению полной поверхностной энергии ТМ на  $(4,0 \pm 1,0)$  мДж/м<sup>2</sup> (табл. 1), в то время как воздействие плазмы на исходную ТМ приводит к значительному, более чем в 4 раза, увеличению поверх-

ностной энергии с преимущественным ростом полярной составляющей  $\sigma_s^p$  СЭП. Автоклавирование значительно снижает поверхностную энергию модифицированных плазмой мембран до 33,08 мДж/м<sup>2</sup> (табл. 1) – фактически до значения СЭП исходных мембран (рис. 10б).

Уменьшение интенсивности полосы поглощения 1716 см<sup>-1</sup> в результате паровой стерилизации свидетельствует об уменьшении количества полярных функциональных групп, что, как следствие, приводит к уменьшению смачиваемости поверхности ТМ (паровая стерилизация модифицированных образцов привела к увеличению краевого угла смачивания на (10 – 12)°).

Таблица 1. Средние значения параметров поверхности ТМ: поверхностная энергия  $\sigma_s$ , дисперсионная  $\sigma_s^d$  и поляризационная  $\sigma_s^p$  составляющие поверхностной энергии, угол смачивания:  $\theta_w^\circ$  (вода),  $\theta_g^\circ$  (глицерин).

ТМ	$\sigma_s$ мДж/м <sup>2</sup>	$\sigma_s^d$ мДж/м <sup>2</sup>	$\sigma_s^p$ мДж/м <sup>2</sup>	Полярность	$\theta_w^\circ$	$\theta_g^\circ$
Пленка ПЭТФ	36,76	29,15	7,61	0,2	61,1	76,5
ТМ	29,95	5,97	23,98	0,8	72,8	74,8
Плазма 30	131,53	7,33	124,21	0,94	33,0	73,3
Пар.120	27,48	13,89	13,59	0,49	81,4	61,3
Пар.130	24,35	14,64	9,71	0,4	91	69,1
Пар.120 + пл30	33,08	14,95	18,13	0,55	69,8	69,2
Пар.130 + пл30	31,67	15,4	16,27	0,5	72,6	64,5

Примечание: Пар.120, Пар.130 – после паровой стерилизации при  $T = 120$  °С и 130 °С соответственно; + пл30 – после плазменной модификации поверхности, время воздействия плазмы 30с.

Исследование электрокинетических свойств ТМ показало, что паровая стерилизация не вносит существенного вклада в изменения поверхностного заряда трековой мембраны ( $\zeta$ -потенциал имеет отрицательный знак и находится в пределах ((-41) – (-43)) мВ при рН = 5,8 (рис. 11).

Стерилизация паром под давлением заметно влияет на рельеф поверхности ТМ: появляются образования овальной формы различных размеров, увеличиваются параметры шероховатости ( $S_w$ ,  $S_q$ ), увеличивается гидрофобность и уменьшается СЭП (табл. 1). Подобные изменения связаны, прежде всего, с деградацией поверхности и реакциями гидролиза, приводящими к декарбоксилации, циклизации и, как следствие, к увеличению циклических тримеров на поверхности ПЭТФ. С увеличени-

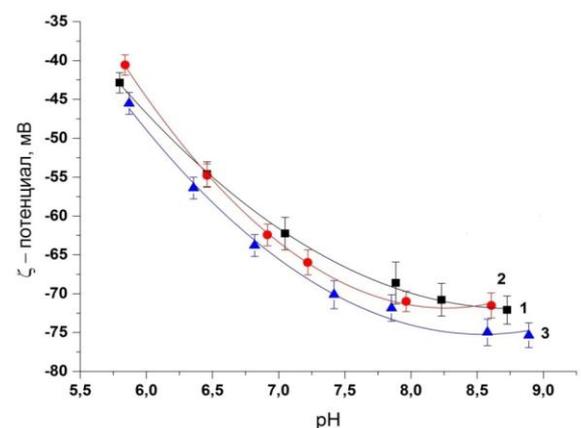


Рисунок 11 – потенциал трековых мембран до и после паровой стерилизации: 1 – исходный образец; 2 – после стерилизации (120°С); 3 – после плазменной модификации (30 с) и стерилизации (120°С).

и

ем длительности и температуры паровой стерилизации увеличивается количество циклических олигомеров на поверхности материала, что проявляется в значительных морфологических и физико-химических изменениях (изменение шероховатости, снижение гидрофильности поверхности).

Коэффициент пропускания трековых мембран в видимой области спектра после паровой стерилизации не претерпевает значительных изменений при стерилизации при  $T=120^{\circ}\text{C}$ , находясь в пределах (40 – 43)%, и уменьшается на 25% при стерилизации при  $T=130^{\circ}\text{C}$  (коэффициент пропускания – (38 – 42)%).

Механические характеристики ТМ после паровой стерилизации показали следующие статистически значимые различия предельных значений: уменьшение удлинения при разрыве от 10,2% до 5,3% ( $120^{\circ}\text{C}$ ) и до 6% при  $130^{\circ}\text{C}$ ; уменьшение относительного предела текучести от 39,25 МПа до 17,10 МПа и 18,17 МПа при  $T = 120^{\circ}\text{C}$  и  $T = 130^{\circ}\text{C}$  соответственно; уменьшение модуля Юнга от 3836 МПа до 3497 МПа и 3383 МПа при  $T = 120^{\circ}\text{C}$  и  $T = 130^{\circ}\text{C}$  соответственно; уменьшение напряжения при растяжении с 71 МПа до 38 МПа.

По результатам трибологических испытаний установлено, что паровая стерилизация ТМ не оказывает существенного влияния на коэффициент трения и характер воздействия контртела на поверхность ТМ.

**В пятом разделе** приведены результаты медико-биологического обоснования применения трековых мембран в лечении буллезной кератопатии, а также испытаний на стерильность ТМ со стерилизующим агентом атмосферной плазмы.

В результате проведенных цитологических испытаний ТМ на биосовместимость и цитотоксичность до и после плазменного воздействия, а также после стерилизации  $\gamma$ -облучением, установлено, что ТМ из ПЭТФ не оказывают цитотоксического действия на изолированные клетки костного мозга и морфологию монослойных культур мезенхимальных стволовых клеток. Выделенные с поверхности ТМ микроорганизмы не несут факторов патогенности и представлены преимущественно сапрофитной микрофлорой. Установлена способность низкотемпературной атмосферной плазмы оказывать летальное действие на микроорганизмы-контаминанты.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что низкотемпературная атмосферная плазма обладает стерилизующей способностью в режимах обработки образцов по 30, 60 и 90 секунд и может применяться в качестве стерилизующего агента для ТМ из ПЭТФ, которые требуют щадящего стерилизационного режима.

**В приложении** описаны дизайн эксперимента и результаты исследования интрастромальной имплантации ТМ *in vivo*.

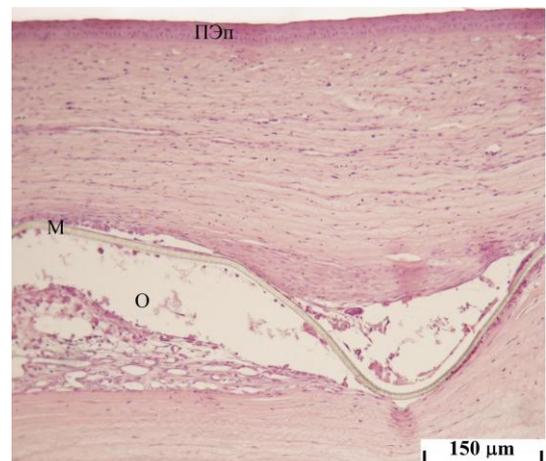


Рисунок 12 – Отек (O) в задней части собственного вещества роговицы на четвертой неделе после имплантации ТМ из ПЭТФ (ПЭп – передний эпителий роговицы; М – трековая мембрана). Окраска гематоксилином и эозином.

Изучение биосовместимости разработанной мембраны *in vivo* осуществлялось на 16 кроликах породы Шиншилла, которым, после предварительно индуцированного патологического процесса, осуществляли имплантацию ТМ в строму роговицы.

В результате проведенных исследований применения ТМ из ПЭТФ в лечении буллезной кератопатии в эксперименте *in vivo* сделаны следующие выводы.

1.) Имплантация ТМ из ПЭТФ в строму роговицы при буллезной кератопатии сопровождается развитием умеренно выраженной воспалительно – регенераторной реакцией.

2.) В собственном веществе роговицы, между имплантированной мембраной и боуеновой оболочкой, ход коллагеновых волокон становился более упорядоченным, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации стромы роговой оболочки (рис. 12).

3.) Отсутствие избыточного фиброгенеза в роговичной ткани в определенной степени объясняется физико–химическими свойствами самого полимера.

4.) Выявленные в ходе гистологического исследования умеренные изменения в передней трети стромы роговицы свидетельствуют о стабилизации патологического процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные выводы и практические рекомендации:

1. Воздействие низкотемпературной атмосферной плазмы на поверхность трековой мембраны приводит к увеличению параметра шероховатости  $S_a$  в 9 раз, формированию деструктивных областей в виде многочисленных хаотично распределенных по поверхности дефектов, резкому (в 4 раза) увеличению полярности поверхности, обусловленному окислительно–восстановительными химическими реакциями, протекающими в результате плазменного воздействия.
2. Свободная энергия поверхности увеличивается до  $(102 \pm 7)$  мДж/м<sup>2</sup> в результате воздействия плазмы за счет роста полярной составляющей; краевого угла смачивания уменьшается на  $(43,9 \pm 2,3)^\circ$ , наблюдается рост проницаемости ТМ.
3. Плазменная обработка поверхности ТМ способствует изменению физико-механических свойств мембраны: уменьшает удлинение при разрыве на  $(24 - 53)\%$ , уменьшает модуль Юнга на  $(7 - 14)\%$ ; уменьшает относительный предел текучести на  $(43 - 45)\%$ , уменьшает напряжение при растяжении на  $(24 - 31)\%$ .
4. Воздействие на ТМ  $\gamma$ -излучения <sup>60</sup>Со приводит к образованию дефектов поверхности, которые занимают до 10% от общей площади материала и вызваны разрывом молекулярных связей полимера.
5. После плазменной обработки, облучение  $\gamma$ -лучами приводит к «сглаживанию» поверхности мембран, что обусловлено последующей сшивкой полимерной цепи в областях разрыва с формированием диэтиленгликоль – сегментов:  $S_a$  уменьшается в 1,7 раза (обработка плазмой 30 с) при дозе  $\gamma$ - облучения 1 кГр, и в 2,5 раза (обработка плазмой 30 с) при дозе  $\gamma$ -облучения 10 кГр.
6. Стерилизация  $\gamma$ -излучением <sup>60</sup>Со образцов ТМ, модифицированных плазмой, уменьшает количество полярных функциональных групп, и, как следствие, уменьшает смачиваемость поверхности и проницаемость ТМ.

7. Воздействие  $\gamma$ -стерилизации на ТМ незначительно (не более, чем на 3%), увеличивает степень кристалличности, однако изменяет физико-механические свойства ТМ: уменьшается удлинение при разрыве на (27 – 33)%, уменьшается модуль Юнга на (11 – 15)%, уменьшается относительный предел текучести на 62% и напряжение при растяжении на (46 – 49)%.
8. Воздействие горячим паром при давлении меняет топографию поверхности ТМ: на поверхности образуются крупные дефекты высотой (300–400) нм плотностью до  $0,004 \cdot \text{мкм}^{-2}$ , их средний диаметр – 3,0 мкм; а также увеличивается шероховатость поверхности на 40%.
9. Паровая стерилизация способствует увеличению гидрофобности поверхности мембран, увеличивая краевой угол смачивания на  $(10 - 20)^\circ$ , и уменьшению поверхностной энергии модифицированных плазмой мембран до  $33,08 \text{ мДж/м}^2$  (что фактически составляет значения исходных мембран до плазменной обработки).
10. Паровая стерилизация ТМ способствует изменению физико–механических свойств мембраны: уменьшению удлинения при растяжении на 5 %, уменьшению модуля Юнга на  $(396 \pm 57) \text{ МПа}$ ; уменьшению предела текучести на  $(21,5 \pm 0,5) \text{ МПа}$ , уменьшению напряжения при растяжении с 71 МПа до 38 МПа.
11. ТМ из ПЭТФ как до, так и после плазменной обработки поверхности не оказывают цитотоксического действия на изолированные клетки костного мозга и морфологию монослойных культур мезенхимальных стволовых клеток.
12. Низкотемпературная атмосферная плазма обладает стерилизующей способностью в режимах обработки образцов 30, 60 и 90 секунд и может применяться в качестве стерилизующего агента для ТМ из ПЭТФ, которые требуют щадящего стерилизационного режима.
13. Трековая мембрана из ПЭТФ со следующими характеристиками: толщина 8 – мкм, диаметр пор – 5 мкм, плотность пор  $5 \times 10^8 \text{ см}^{-2}$ , проницаемость по воде  $5 \text{ мл/мин} \cdot \text{см}^2$  (при  $p = 0,1 \text{ бар}$ ), краевой угол смачивания  $(30 - 40)^\circ$ , поверхностная энергия  $(120 - 130) \text{ мДж/м}^2$ , заряд поверхности – отрицательный, при имплантации в строму роговицы *in vivo* при буллезной кератопатии уменьшает степень гидратации стромы роговой оболочки и способствует стабилизации патологического процесса.
14. Рекомендован щадящий режим стерилизации ТМ из ПЭТФ и стерилизующий агент – низкотемпературная атмосферная плазма в режиме стерилизации 30 секунд на каждую сторону имплантата. Стерилизацию следует проводить в асептических условиях в соответствии с МУ 287–113, ГОСТ ИСО 11737–2–2011, ГОСТ ИСО 11737–1–2012, ГОСТ Р ИСО 14937–2012, ГОСТ Р ИСО 14630–2011, после чего ТМ может храниться в специальных пакетах для стерилизации в течение 21 дня до момента использования.
15. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры офтальмологии в разделе «Патология роговицы» ФГБОУ ВО СибГМУ.

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*В журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий:*

1. Филиппова, Е. О. Воздействия низкотемпературной плазмы и  $\gamma$ -облучения на поверхностные свойства трековых мембран из полиэтилентерефталата / Е. О. Фи-

- липпова, Д. А. Карпов, А. В. Градобоев, В. В. Сохорева, В. Ф. Пичугин // Перспективные материалы. – 2016. – № 5. – С. 1 – 13.
2. **Филиппова, Е. О.** Исследование возможности применения ядерных трековых мембран для офтальмологии / Е. О. Филиппова, В. В. Сохорева, В. Ф. Пичугин // Мембраны и мембранные технологии. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 267 – 271.
3. **Филиппова, Е. О.** Экспериментальное исследование трения скольжения для трековых мембран / Е. О. Филиппова, И. А. Шулепов, А. В. Филиппов // Трение и смазка в машинах и механизмах. – 2015. – №. 6. – С. 42 – 46.
4. **Филиппова, Е. О.** Интрастромальная имплантация трековых полимерных мембран в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы / Е. О. Филиппова, О. И. Кривошеина, И. В. Запускалов // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – №. 2. – С. 137 – 139.
5. **Филиппова, Е. О.** Исследование процесса стерилизации трековых мембран из полиэтилентерефталата с помощью низкотемпературной атмосферной плазмы / Е. О. Филиппова, Н. С. Каланда, В. Ф. Пичугин, А. Н. Алейник, А. М. Гурьев, М. В. Белоусов // Медицинская техника, 2017. – № 2.

***В зарубежных изданиях, входящих в базу Scopus:***

6. **Filippova, E. O.** Potential use of nuclear track membranes in ophthalmology / E. O. Filippova, V. F. Pichugin, V. V. Sokhoreva // Petroleum Chemistry. – 2014. – Vol. 54. – №. 8. – P. 669 – 672.
7. **Filippova, E. O.** Influence of Low-Temperature Plasma and  $\gamma$  Radiation on the Surface Properties of PET Track Membranes / E. O. Filippova, D. A. Karpov, A. V. Gradoboev, V. V. Sokhoreva, V. F. Pichugin // Inorganic Materials: Applied Research, 2016. – Vol. 7. – №. 5. – P. 484 – 492.
8. **Filippova, E. O.** Experimental Study of Sliding Friction for PET Track Membranes / E. O. Filippova, A. V. Filippov, I. A. Shulepov // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. – 2016. – Vol. 125. – P. 1 – 7.

***Патенты РФ***

9. Пат. 2594447 Российская Федерация, МПК51 С1, А61F 9/007. Способ лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы / **Филиппова Е. О.**, Запускалов И. В., Кривошеина О. И.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. – № 2015131871/14; заявл. 30.07.2015; опубл. 20.08.2016, Бюл. № 23 – 7 с.
10. Заявка 2016142238 Российская Федерация. Способ формирования полимерной трековой мембраны с полостью заданной кривизны и устройство для его осуществления / **Филиппова Е. О.**, Филиппов А. В., Кудияров В. Н.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ; заявл. 26.10.2016, опубл. 26.10.2016. – 10 с.

***В других научных изданиях:***

1. **Филиппова, Е. О.** Исследование возможности применения полимерных трековых мембран в барьерной кератопластике / Е. О. Филиппова, В. В. Сохорева, О. Г. Шилова, И. В. Запускалов // Известия Высших Учебных Заведений. Физика. – 2013. – Т. 56. – №. 11/3. – С. 303 – 305.

2. **Filippova, E. O.** The Possibility of Using Nuclear track membrane for ophthalmology / **E. O. Filippova, V. V. Sokhoreva** // Second International Conference on Radiation and Dosimetry Fields of Research: Proceedings, Belgrad, May 27 – 30, 2014. – Nis: University of Nis, 2014. – p. 119 – 122.
3. **Filippova, E. O.** Anderung der kontaktwinkel spur membranen nach der behandlung mit niedriger temperatur atmospherischen plasma / **E. O. Filippova** // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник трудов XII Международной конференция студентов и молодых ученых, Томск, 21 – 24 апреля 2015. – Томск: ТПУ, 2015. – С. 272 – 275.
4. **Filippova, E. O.** Sterilization influence on PET track membrane properties / **E. O. Filippova, A. V. Gradoboev, V. F. Pichugin** // XIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», г. Томск, 26 – 29 апреля 2016. с. 19 – 21.
5. **Filippova, E. O.** Changing of track membranes contact wetting angle after low-temperature atmospheric plasma treatment / **E. O. Filippova, V. F. Pichugin** // Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине: сборник тезисов докладов VII Международной научно-практической конференции, Томск, 3 – 6 июня 2015. – Томск: ТПУ. – 2015. – С. 212 – 213.
6. **Filippova, E. O.** Sterilization influence on PET track membrane properties / **E. O. Filippova, A. V. Filippov** // Международная конференция «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций», г. Томск, 21 – 25 сентября 2015. – С. 578.
7. **Филиппова, Е. О.** Хирургическое лечение эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговицы с помощью полимерных мембран / **Е. О. Филиппова, О. И. Кривошеина, И. В. Запускалов** // Научная конференция офтальмологов «Невские горизонты – 2016», г. Санкт-Петербург, 22 – 23 апреля 2016. – С. 359 – 360.
8. **Филиппова, Е. О.** Возможность применения трековых мембран в лечении эпителиально–эндотелиальной дистрофии роговицы (экспериментальные исследования) / **Е. О. Филиппова, О. И. Кривошеина, И. В. Запускалов** // Современные технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения: материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС СибГМУ, Томск, 20 – 21 ноября 2014. – Томск: Печатная мануфактура, 2014. – С. 78 – 81.
9. **Филиппова, Е. О.** Исследование механических свойств полимерных трековых мембран после стерилизации / **Е. О. Филиппова, С. Н. Якупов, В. Ф. Пичугин, Н. М. Якупов** // XX Всероссийская научная конференция с международным участием «Сопряженные задачи механики реагирующих сред, информатики и экологии», Томск, 21 – 23 сентября 2016. – С. 101 – 102.
10. **Филиппова, Е. О.** Метод барьерной кератопластики с использованием полимерных мембран / **Е. О. Филиппова** // Достижения и перспективы естественных и технических наук: материалы V Международной научно-практической конференции, Ставрополь, 30 ноября 2014. – Москва: Логос, 2014. – С. 93 – 95.
11. **Филиппова, Е. О.** Действие  $\gamma$ -облучения на свойства трековых мембран из полиэтилентерефталата / **Е. О. Филиппова, В. Ф. Пичугин, А. В. Градобоев** //

Ядерная и радиационная физика: материалы 10-й международной конференции, Курчатов, 8 – 11 сентября 2015. – Курчатов; РГП, 2015. – С. 188.

***Список цитируемой литературы:***

1. Apel, P. Yu. Tracks of very heavy ions in polymers / P. Yu. Apel, A. Schulz, R. Spohr, C. Traumann, V. Vulsadakis // Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. – 1997. – V. B130. – P. 55 – 63.
2. Головков, В. М. Особенности получения трековых мембран с помощью циклотрона типа У-120 / В. М. Головков, А. И. Комов, В. А. Коньков // Известия ВУЗов. Физика. – 1998. – №4. – С. 187 – 192.
3. Chiper, A. Correlation between surface modifications induced on PET/TiO<sub>2</sub> sample by DBD plasma produced in He/N<sub>2</sub> gas mixture and plasma parameters / A. Chiper, N. Apetroaiei, G. Popa // Optoelectron. Adv. Mater. – 2005. – № 7(5). – P. 2561 – 2570.
4. Кравец, Л. И. Модификация свойств полимерных мембран под воздействием низкотемпературной плазмы / Л. И. Кравец, А. Б. Гильман, С. Н. Дмитриев // Химия высоких энергий. – 2009. – Т. 43. – № 3. – С. 227 – 234.
5. Jeon, D. H. The effects of irradiation on physicochemical characteristics of PET packaging film / D. H. Jeon, Ho Lee Kwang, Jin Park Hyun // Radiation Physics and Chemistry. – 2004. – № 6. – Vol. 71. – P. 1059 – 1064.
6. Мамонтов, А. П. Эффект малых доз ионизирующего излучения / А. П. Мамонтов, И. П. Чернов. – Т.: Дельтаплан, 2009. – 288 с.