

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ВЕСТНИК
ТОМСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

ХИМИЯ

Tomsk State University Journal of Chemistry

Научный журнал

2020

№ 19

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
(свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-69926 от 29 мая 2017 г.)

Томский государственный университет
2020

**Учредитель – Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный исследовательский
Томский государственный университет»**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В.Н. Пармон – главный редактор (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск).
Г.А. Воронова – заместитель главного редактора (Томский государственный университет, Томск).
Jean Kollantai – MSW, Academic Writing for Publication, Academic English.
О.А. Зайцева – помощник редактора (Томский государственный университет, Томск).

В.В. Ан (Томский политехнический университет, Томск); **Н.П. Горленко** (Томский государственный архитектурно-строительный университет, Томск); **А.Ю. Годымчук** (Томский политехнический университет, Томск); **Е.В. Денисов** (Томский государственный университет, Томск); **И.С. Король** (Томский филиал Института нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН, Томск); **Н.М. Коротченко** (Томский государственный университет, Томск); **А.В. Коршунов** (Томский политехнический университет, Томск); **С.А. Кузнецова** (Томский государственный университет, Томск); **Г.В. Лямина** (Томский политехнический университет, Томск); **Т.Д. Малиновская** (Томский государственный архитектурно-строительный университет, Томск); **Л.Н. Мишенни** (Томский государственный университет, Томск); **Е.Л. Никоненко** (Томский политехнический университет, Томск); **С.И. Решетников** (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск); **Ю.С. Саркисов** (Томский государственный архитектурно-строительный университет, Томск); **Р.А. Сурменев** (Томский политехнический университет, Томск); **О.П. Таран** (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск); **Т.А. Федущак** (Института химии нефти СО РАН, Томск); **А.Г. Филимошкин** (Томский государственный университет, Томск); **В.А. Яковлев** (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.А. Курзина – председатель редакционного совета (Томский государственный университет, Томск); **Уго Барди** (Университет Флоренции, Флоренция, Италия); **Дмитрий Мурзин** (Академия Або, Турку, Финляндия); **Юлия Кжышковска** (Гейдельбергский университет, Германия); **Франциско Кадет Санто Айрес** (Научно-исследовательский институт катализа и окружающей среды, Лион, Франция); **Лотар Хайнрих** (Вестфальский университет имени Вильгельма, Германия); **Л.К. Алтунина** (Томский государственный университет, Томск); **М.В. Астахов** (МИСиС, Москва); **В.И. Верещагин** (Томский политехнический университет, Томск); **И.К. Гаркушин** (Самарский государственный технический университет, Самара); **А.М. Глезер** (Институт металловедения и физики металлов им. Г.В. Курдюмова, Москва); **В.К. Иванов** (Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва); **Н.П. Калашников** (МИФИ, Москва); **В.В. Козик** (Томский государственный университет, Томск); **Н.А. Колпакова** (Томский политехнический университет, Томск); **Е.А. Краснов** (Сибирский государственный медицинский университет, Томск); **А.И. Николаев** (Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья им. И.В. Тананаева КНЦ РАН, Апатиты); **А.Н. Пестряков** (Томский политехнический университет, Томск); **О.Х. Полещук** (Томский педагогический университет, Томск); **В.И. Сачков** (Сибирский физико-технический институт Томского государственного университета, Томск); **Ю.Г. Слизов** (Томский государственный университет, Томск); **В.Д. Филимонов** (Томский политехнический университет, Томск).

Адрес издателя и редакции: 634050, Томская обл., г. Томск, ул. А. Иванова, д. 49, химический факультет, ЛКИ, ауд. 120

Издательство: Издательский Дом ТГУ

Редактор Е.Г. Шумская; редактор-переводчик М.В. Мочалов; оригинал-макет Е.Г. Шумской; дизайн обложки Л.Д. Кривцовой.

Подписано в печать 19.07.2021 г. Формат 70х108¹/₁₆. Печ. л. 3,1. Усл. печ. л. 4,1. Тираж 50 экз. Заказ № 4740.

Цена свободная. Дата выхода в свет 23.07.2021 г.

Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета. 634050, пр. Ленина, 36, Томск, Россия

Тел. 8+(382-2)-52-98-49. Сайт: <http://publish.tsu.ru>. E-mail: rio.tsu@mail.ru

© Томский государственный университет, 2020

EDITORIAL COUNCIL

V.N. Parmon – chief editor (Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk).

G.A. Voronova – deputy chief editor (Tomsk State University, Tomsk).

Jean Kollantai – MSW, Academic Writing for Publication, Academic English.

O.A. Zaitceva – assistant editor (Tomsk State University, Tomsk).

V.V. An (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **N.P. Gorlenko** (Tomsk State University of Architecture and Building, Tomsk); **A.Y. Godymchuk** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **E.V. Denisov** (Tomsk State University, Tomsk); **I.S. Korol** (Trofimuk Institute of Petroleum Geology and Geophysics SB RAS, Tomsk); **N.M. Korotchenko** (Tomsk State University, Tomsk); **A.V. Korshunov** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **S.A. Kuznetsova** (Tomsk State University, Tomsk); **G.V. Lyamina** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **T.D. Malinovskaya** (Tomsk State University of Architecture and Building, Tomsk); **L.N. Mishenina** (Tomsk State University, Tomsk); **E.L. Nikonenko** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **S.I. Reshetnikov** (Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk); **Yu.S. Sarkisov** (Tomsk State University of Architecture and Building, Tomsk); **R.A. Surmenev** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **O.P. Taran** (Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk); **T.A. Fedushchayak** (Institute of Petroleum Chemistry SB RAS); **A.G. Filimoshkin** (Tomsk State University, Tomsk); **V.A. Yakovlev** (Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk).

EDITORIAL BOARD

I.A. Kurzina – Chairman of Scientific Editorial Board (Tomsk State University, Tomsk); **Bardi Ugo** (University of Florence, Italy); **Dmitry Murzin** (Åbo Akademi University, Turku, Finland); **Julia Kzhyszkowska** (Heidelberg University, Germany); **Francisco Cadete Santos Aires** (Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon, France); **Lothar Heinrich** (The University of Münster, Germany); **L.K. Altunina** (Tomsk State University, Tomsk); **M.V. Astakhov** (MISiS, Moscow); **V.I. Vereshchagin** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **I.K. Garkushin** (Samara State Technical University, Samara); **A.M. Glezer** (Institute of metal science and physics of metals named after G.V. Kurdumov, Moscow); **V.K. Ivanov** (Institute of General and Inorganic Chemistry named after N.S. Kurnakov RAS, Moscow); **N.P. Kalashnikov** (MEPhI, Moscow); **V.V. Kozik** (Tomsk State University, Tomsk); **N.A. Kolpakova** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **E.A. Krasnov** (Siberian State Medical University, Tomsk); **A.I. Nokolayev** (I.V. Tananaev Institute of Chemistry and Technology of Rare Elements and Mineral Raw Materials of the Kolsk Research Centre of RAS, Apatiti); **A.N. Pestryakov** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk); **O.H. Poleshchuk** (Tomsk Pedagogical University, Tomsk); **V.I. Sachkov** (Siberian Physical-Technical Institute of Tomsk State University, Tomsk); **Y.G. Slizhov** (Tomsk State University, Tomsk); **V.D. Filimonov** (Tomsk Polytechnic University, Tomsk);

Publisher and editorial address: 634050, Tomsk Region, Tomsk, str. A. Ivanova, 49, Faculty of Chemistry, LCI, aud. 120

PUBLISHER:

Tomsk State University Press (Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation)

Editor E.G. Shumskaya; editor-translator M.V. Mochalov; camera-ready copy E.G. Shumskaya; cover design L.V. Krivtsova.

Passed for printing 19.07.2021. Format 70x108¹/₁₆. Printed sheets 3,1. Conventional printed sheets 4,1. Circulation – 50 copies. Order N 4740.

634050, 36 Lenina St., Tomsk, Russian Federation.

Tel. +7 (382-2)-52-98-49. <http://publish.tsu.ru>. E-mail: rio.tsu@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Черкасов А.А., Чернышев А.А., Лыткина Д.Н., Курзина И.А.

Получение и исследование свойств гидрогелей состава:

поливиниловый спирт – альгинат натрия 6

Гришанков А.А., Воронова Г.А. Анализ и обработка изображений

анодного оксида алюминия, полученных методом атомно-силовой

микроскопии 14

Волохова А.А., Солдатова Е.А., Чурина Е.Г., Лапуть О.А.,**Твердохлебов С.И.** Применение электролитов с растворенными

биodeградируемыми полимерами для получения биоактивных

кальций-фосфатных покрытий методом микродугового оксидирования 21

Красников А.А., Львова Е.С., Курзина И.А. Синтез и исследование

физико-химических свойств цеолитоподобных имидазолатных каркасов 37

Горошкина У.В., Лапуть О.А., Курзина И.А. Влияние ионно-плазменной

обработки на поверхностные физико-химические свойства материалов

на основе полилактида и гидроксиапатита 45

CONTENTS

Cherkasov A.A., Chernyshev A.A., Lytkina D.N., Kurzina I.A. Obtaining and studying the properties of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogels	6
Grishankov A.A., Voronova G.A. Analysis and processing of AFM images of anodic aluminum oxide	14
Volokhova A.A., Soldatova E.A., Churina E.G., Laput O.A., Tverdokhlebov S.I. The use of special electrolytes with co-dissolved biodegradable polymers for the production of bioactive calcium- phosphate coatings by microarc oxidation (MAO)	21
Krasnikov A.A., Lvova E.S., Kurzina I.A. Synthesis and study of physical-chemical properties of zeolitic imidazolate framework	37
Goroshkina U.V., Laput O.A., Kurzina I.A. Effect of ion-plasma treatment on the surface physico-chemical properties of materials based on polylactide and hydroxyapatite	45

УДК 54.052

DOI: 10.17223/24135542/19/1

А.А. Черкасов, А.А. Чернышев, Д.Н. Лыткина, И.А. Курзина

*Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

Получение и исследование свойств гидрогелей состава: поливиниловый спирт – альгинат натрия

Альгинат натрия (АН) благодаря своим свойствам, включая его способность образовывать чувствительные к pH гидрогели, является перспективным материалом в качестве потенциальной платформы для систем адресной доставки в кишечник. Однако системы на основе чистого альгината натрия имеют серьезные недостатки. Во-первых, это просачивание веществ во время образования геля из-за длительного времени погружения, что уменьшает эффективность инкапсуляции, во-вторых, слишком быстрое высвобождение лекарственных препаратов из матриц. Создание систем доставки лекарств на основе смесей альгината натрия и поливинилового спирта (ПВС) может помочь решить эти проблемы. Гидрогели на основе смеси поливинилового спирта и альгината натрия могут иметь большой потенциал для использования в качестве функциональных биоматериалов, поэтому изучение влияния способа приготовления и состава смеси на свойства полученных материалов является актуальной задачей. В работе были получены гидрогели из смеси ПВС / АН с различным содержанием АН. Образцы получали в два этапа: сначала смесь водных растворов ПВС / АН подвергали нескольким циклам замораживания–оттаивания для физического сшивания цепей ПВС с образованием криогеля, а затем в матрице полученного криогеля ПВС осуществляли сшивание цепей АН ионами кальция для образования взаимопроникающих сетей из ПВС и АН.

В работе исследованы свойства набухания полученных гидрогелей ПВС / АН методом измерения коэффициента набухания предварительно высушенных образцов гидрогелей при различном времени погружения в дистиллированную воду при 37°C. Также изучен процесс высвобождения модельного соединения (хлорамфеникола) из полимерных матриц ПВС / АН. Все образцы имели сходную тенденцию к набуханию, а увеличение содержания поливинилового спирта в смеси приводило к увеличению константы равновесного набухания смеси. Высвобождение хлорамфеникола в буферном растворе с pH 7,4 оказалось гораздо выше, чем в растворе с pH 1,2, а с увеличением содержания ПВС в смеси скорость высвобождения лекарственного вещества уменьшалась.

Ключевые слова: система доставки лекарств, гидрогели, набухание, альгинат натрия.

Введение

Гидрогели способны набухать в воде и формировать нерастворимую трехмерную пространственную структуру, которая находится в равновесии с водой [1]. Синтетические гидрогели как материалы, предназначенные для использования в медицине, имеют оптимальные механические свойства,

некоторые же природные гидрогели обладают рядом уникальных свойств, например хитозан проявляет антибактериальную активность. Из этого следует, что смешение синтетических и природных полимеров для получения новых гидрогелиевых материалов может послужить решением проблемы отсутствия у многих гидрогелиевых биоматериалов желаемых функциональных свойств.

Поливиниловый спирт (ПВС) – водорастворимый синтетический полимер – образует стабильный и кристаллизующийся гидрогель методом замораживания–оттаивания. Гидрогель ПВС обладает высокой механической прочностью, биосовместимостью, имеет вязкоупругую природу, нетоксичен, экономичен. В настоящее время гидрогели ПВС используют в биомедицине в качестве материалов для перевязки ран, как системы контролируемого высвобождения лекарств [2], в тканевой инженерии как материалы для создания искусственных органов, например хрящей [3–4].

Альгинат натрия (АН) – линейный полисахарид, состоящий из 1,4-связанной β -D-маннурановой кислоты и остатков α -L-гулурановой кислоты в различных пропорциях в зависимости от его водорослевого или бактериального происхождения [5]. Альгинат натрия растворим в водном растворе и образует стабильные гели при комнатной температуре в присутствии некоторых двухвалентных катионов (например, Ba^{2+} , Ca^{2+}), которые могут образовывать комплекс с карбоксильными группами остатков α -L-гулурановой кислоты в тетраденатной структуре, затем образуя egg-boxmodel [6]. Альгинат натрия, сшитый ионами кальция, обладает превосходными свойствами и широко используется в биомедицине как материал каркаса для тканевой инженерии из-за структурного сходства с естественным внеклеточным матриксом. Альгинат натрия может управлять клеточной адгезией клеток, ростом и образованием новой ткани в трехмерной структуре при имплантации как животным, так и людям в сочетании с различными клетками. Кроме того, гидрогель альгината натрия полезен для заживления ран, поэтому его использовали в качестве гемостатического перевязочного материала. Сообщается, что альгинат натрия нетоксичен и биоразлагаем при пероральном введении, его гидрогель сжимается при pH 1,2 (желудочная среда) и набухает при pH 7,4 (кишечная среда), подходит для доставки лекарств через кишечник [7].

Цель работы – получение и исследование свойств гидрогеля состава: поливиниловый спирт – альгинат натрия.

Экспериментальная часть

Для оценки влияния состава смеси на характеристику набухания были приготовлены следующие смеси гидрогелей: ПВС и АН 5 мас. % приготовлены путем растворения порошковых материалов в дистиллированной воде при 95°C для ПВС и при 20°C для АН при постоянном перемешивании в течение 6 ч. Затем полученные растворы смешивали в массовом соотношении (ПВС/АН) 75/25, 50/50 и 25/75 при перемешивании в течение 6 ч.

Раствор смеси выливали в форму и проводили 4 цикла замораживания при -23°C в течение 12 ч и оттаивания при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь сшитых гидрогелей погружали в водный раствор CaCl_2 5 мас. % для сшивания АН, в результате чего были получены гидрогели ПВС / АН. После этого образцы высушивали при температуре 60°C в течение 24 ч. Состав образцов приведен в табл. 1.

Таблица 1

Состав композиционных материалов на основе поливинилового спирта и альгината натрия

Образец	1	2	3
Содержание 5%-ного раствора ПВС в исходной смеси, мас. %	75	50	25
Содержание 5%-ного раствора АН в исходной смеси, мас. %	25	50	75

Таблица 2

Соотношение компонентов в гранулах

Образец	Альгинат натрия, г	ПВС, г	Вода, мл	Хлорамфеникол, г
50% АН	4	4	100	0,75
33% АН	2,67	5,33		
25% АН	2	6		

Для исследования высвобождения модельного соединения (хлорамфеникол) получали гранулы по следующей методике. Сначала готовили раствор поливинилового спирта путем растворения порошка ПВС в дистиллированной воде при температуре 96°C . После тщательного перемешивания дали раствору остыть при комнатной температуре. Затем к раствору ПВС добавили навеску ХФ, тщательно перемешали и добавили четко измеренное количество АН. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем помещали ее в шприц и по каплям продавливали в 5 мас. %-ный раствор хлорида кальция при постоянном перемешивании. После завершения экструзии перемешивание продолжали в течение 10 мин, гранулы дважды промывали дистиллированной водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 60°C в течение 12 ч. Состав гранул приведен в табл. 2.

Результаты

Исследование свойств набухания полимеров проводили в дистиллированной воде при 37°C . Через определенные промежутки времени, образцы вынимали, промокали фильтровальной бумагой для поглощения избытка воды на поверхности и взвешивали. Коэффициент набухания (г/г) определяли по следующему уравнению:

$$\text{Коэффициент набухания (КН)} = \frac{W_t - W_0}{W_0},$$

где W_0 – масса высушенного образца, W_t – масса набухших гидрогелей в момент времени t .

На рис.1. показано, что все образцы имеют схожую тенденцию к набуханию. Коэффициент набухания быстро увеличивается в первые 8 ч, после

чего значение устанавливалось и практически не изменялось. Коэффициент набухания быстрее всего растет у образца 1 с 25% АН. Известно, что повышенная плотность сшивки приведет к более компактной сетевой структуре и меньшему пространству в полимерной матрице для размещения воды. Таким образом, коэффициент набухания отрицательно связан с плотностью сшивки. Однако, поскольку ПВС является более гидрофильным, чем АН, соотношение равновесного набухания гидрогелей смеси ПВС/АН будет увеличиваться с увеличением содержания ПВС в гидрогелях.

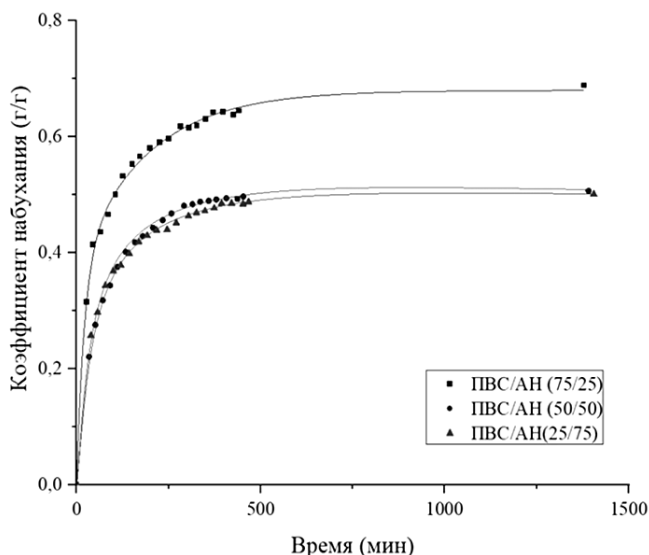


Рис. 1. Коэффициент набухания гидрогелей смеси ПВС/АН в дистиллированной воде при 37°C

Для получения профилей высвобождения ХФ навески образцов 0,5 г помещали в растворы, моделирующие желудочно-кишечный тракт (рис. 2): сначала на 2 ч в буферный раствор pH 1,2, что соответствует кислотности желудка, при 37°C, после чего гранулы вынимали и помещали в раствор фосфатного буфера pH 7,4, что соответствует кислотности кишечника. Определение концентрации проводили методом УФ-спектрофотометрии.

При помещении гранул в буферный раствор с pH 1,2 наблюдали, что высвобождения лекарственного вещества практически не происходит. При переносе гранул в раствор с pH 7,4 наблюдали резкий рост скорости высвобождения лекарственного вещества. Это свидетельствует о том, что данная система является pH-специфичной, поскольку большая часть групп $-\text{COO}^-$ альгината натрия в буфере с pH 1,2 превращается в $-\text{COOH}$. Водородная связь между $-\text{COOH}$ и АН приводит к взаимодействиям АН-АН, которые преобладают над взаимодействиями АН-вода. Когда pH увеличивается, степень набухания гранул тоже увеличивается, $-\text{COOH}$ -группы ионизируются и превращаются в $-\text{COO}^-$ что облегчает набухание. Грану-

лы, состоящие только из АН, сшитого Ca^{2+} , демонстрируют наибольшую скорость высвобождения ХФ.

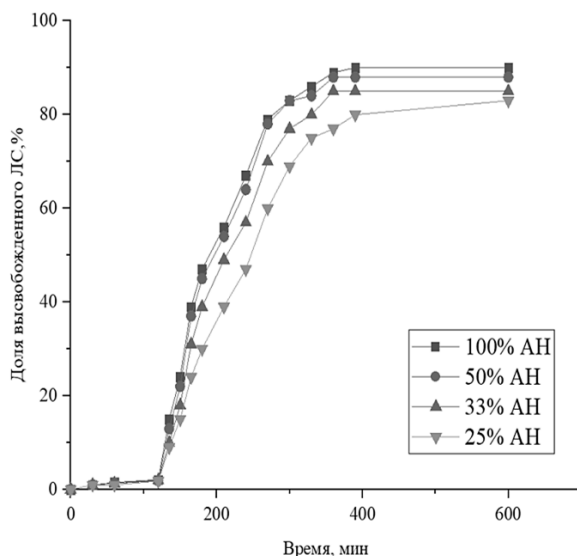


Рис. 2. Кривые высвобождения хлорамфеникола из полимерных гранул

Таблица 3

Практический выход ХФ

Образец	100% АН	50% АН	33% АН	25% АН
Выход ХФ, %	90	88	85	83

При добавлении ПВС наблюдали снижение скорости высвобождения ХФ, что связано с образованием водородных связей при физическом сшивании ПВС. Физическое сшивание ПВС также препятствует деградации и растворению АН и способствует контролируемому высвобождению лекарственного вещества за счет контролируемого набухания и разложения. Практический выход ХФ представлен в табл. 3.

Заключение

Посредством криообработки раствора ПВС/АН с последующей сшивкой Ca^{2+} получены гидрогели смеси ПВС/АН, подходящие для использования в качестве биосовместимых материалов. При исследовании коэффициента набухания была выявлена его отрицательная связь с плотностью сшивки; наибольший коэффициент набухания имеет материал 1, содержащий 25% АН. Высвобождение хлорамфеникола в буферном растворе pH 7,4 гораздо выше, чем в растворе с pH 1,2; это указывает на то, что выбранная система является контролируемой и может быть использована в качестве системы адресной доставки в кишечник. С увеличением ПВС в полимерной матрице скорость высвобождения лекарственного вещества

уменьшается, что, в свою очередь, может быть полезным для пролонгированной доставки лекарственного вещества в кишечник.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (проект № 0721-2020-0037).

Литература

1. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 1999. V. 151, № 1-4. P. 56–64.
2. Hassan C.M., Stewart J.E., Peppas N.A. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly (vinyl alcohol) hydrogels: applications to protein controlled release from multilaminate devices // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. V. 49, № 2. P. 161–165.
3. Bodugoz-Senturk H. et al. Poly (vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute // Biomaterials. 2009. V. 30, № 4. P. 589–596.
4. Zheng Y. et al. Studies of poly (vinyl alcohol)/hydroxylapatite hydrogels compounds for cartilage implantation // Journal of Biomedical Engineering. 2003. V. 20, № 3. P. 401–403.
5. Martinsen A. et al. Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads // Biotechnology and Bioengineering. 1989. V. 33, № 1. P. 79–89.
6. Grant G.T. et al. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model // FEBS Letters. 1973. V. 32, № 1. P. 195–198.
7. George M., Abraham T.E. pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs // International journal of pharmaceutics. 2007. V. 335, № 1-2. P. 123–129.

Информация об авторах:

Черкасов Александр Алексеевич, студент Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: alekscherkasov96@gmail.com

Чернышев Артем Алексеевич, лаборант Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: artem10_20@mail.ru

Лыткина Дарья Николаевна, инженер Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Курзина Ирина Александровна, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kurzina99@mail.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2020, 19, 6–13. DOI: 10.17223/24135542/19/1

A.A. Cherkasov, A.A. Chernyshev, D.N. Lytkina, I.A. Kurzina

National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

Obtaining and studying the properties of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogels

Sodium alginate (SA), due to its properties, including its ability to form pH-sensitive hydrogels, is a promising material as a potential platform for gut targeted

delivery systems. However, pure sodium alginate systems have serious drawbacks. Firstly, this is the leakage of substances during the formation of the gel due to the long immersion time, which reduces the efficiency of encapsulation and secondly, the drug is released from the matrix too quickly. The development of drug delivery systems based on mixtures of sodium alginate and polyvinyl alcohol (PVA) can help solve these problems. Hydrogels based on a mixture of polyvinyl alcohol and sodium alginate can have great potential for use as functional biomaterials, therefore, studying the effect of the preparation method and mixture composition on the properties of the obtained materials is an urgent task. In this paper, hydrogels were obtained from a PVA/SA mixture with different SA content. The samples were obtained in two stages: first, a mixture of aqueous solutions of PVA/SA was subjected to several freeze-thaw cycles to physically crosslink the PVA chains to form a cryogel, and then in the matrix of the obtained PVA cryogel, the SA chains were crosslinked with calcium ions to form interpenetrating networks of PVA and SA. We investigated the swelling properties of the obtained PVA/SA hydrogels by measuring the swelling coefficient of pre-dried hydrogel samples at different times of immersion in distilled water at 37°C. All samples had a similar tendency to swelling, and an increase in the content of polyvinyl alcohol in the mixture led to an increase in the equilibrium swelling constant of the mixture.

In paper, the properties of the obtained PVA / AN hydrogels were investigated by measuring the swelling parameters of the tested hydrogel samples at different times of immersion in distilled water at 37 ° C. The process of release of a model compound (chloramphenicol) from PVA / AN polymer matrices was also studied. All samples had a similar tendency to swelling; an increase in the amount of polyvinyl alcohol in the mixture led to an increase in the equilibrium swelling constant of the mixture. The release of chloramphenicol in the pH 7.4 buffer solution was much higher than in the pH 1.2 solution, and with an increase in the PVA content in the mixture, the drug release rate decreased.

Keywords: drug delivery system, hydrogels, swelling, sodium alginate.

References

1. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 1999. V. 151, № 1-4. P. 56–64.
2. Hassan C.M., Stewart J.E., Peppas N.A. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly (vinyl alcohol) hydrogels: applications to protein controlled release from multilaminate devices // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. V. 49, № 2. P. 161–165.
3. Bodugoz-Senturk H. et al. Poly (vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute // Biomaterials. 2009. V. 30, № 4. P. 589–596.
4. Zheng Y. et al. Studies of poly (vinyl alcohol)/hydroxylapatite hydrogels compounds for cartilage implantation // Journal of Biomedical Engineering. 2003. V. 20, № 3. P. 401–403.
5. Martinsen A. et al. Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads // Biotechnology and Bioengineering. 1989. V. 33, № 1. P. 79–89.
6. Grant G.T. et al. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model // FEBS Letters. 1973. V. 32, № 1. P. 195–198.
7. George M., Abraham T.E. pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs // International journal of pharmaceutics. 2007. V. 335, № 1-2. P. 123–129.

Information about the authors:

Cherkasov Alexander Alekseevich, student, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: alekscherkasov96@gmail.com

Chernyshev Artem Alekseevich, laboratory assistant, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: artem10_20@mail.ru

Lytkina Daria Nikolaevna, engineer, National Research Tomsk State University, (Tomsk, Russia). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Kurzina Irina Aleksandrovna, Dr. of Physics and Mathematics, Professor, Department of Physical and Colloidal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: kurzina99@mail.ru

УДК 53.082

DOI: 10.17223/24135542/19/2

А.А. Гришанков¹, Г.А. Воронова^{1, 2}

¹ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет
(г. Томск, Россия)*

² *Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

Анализ и обработка изображений анодного оксида алюминия, полученных методом атомно-силовой микроскопии

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) – уникальный метод, позволяющий увидеть и измерить структуру поверхности образца быстро, с высокими разрешением и точностью. За последние 20 с лишним лет своего существования метод АСМ открыл широкие возможности для всестороннего изучения морфологии и различных локальных свойств поверхности. Несомненные преимущества АСМ включают:

- 1) возможность проведения исследований в широком диапазоне температур на воздухе, в вакууме, в жидких и газообразных средах;*
- 2) отсутствие ограничений, связанных с проводимостью образца;*
- 3) возможность проведения прецизионных измерений топографии поверхности, перекрывающих по длине несколько порядков;*
- 4) потенциал микроскопа как инструмента для локальной модификации поверхности.*

При разработке новых АСМ-методик часто приходится сталкиваться с рядом проблем:

- 1) проблема влияния на результаты измерений факторов различного происхождения (аппаратных или методических);*
- 2) проблема интерпретации АСМ-изображений, полученных при разных режимах и в разных условиях;*
- 3) проблема метрологического обеспечения АСМ-измерений, связанная с получением надежных количественных характеристик, позволяющих наиболее полно и адекватно описать свойства микрорельефа поверхности.*

Важной задачей остаются обработка и анализ полученных АСМ-изображений. Зачастую сделать хорошее изображение не получается, так как его качество может снижаться под влиянием множества факторов, таких как состояние зонда микроскопа, время сканирования, условия сканирования, различного рода помехи и т.д. Для получения качественного изображения прибегают к специальным методам и различным программам обработки.

В данной работе показано, как происходят анализ и обработка изображений, полученных на атомно-силовом микроскопе. Рассмотрены методы получения качественных АСМ-изображений с использованием различного программного обеспечения. Представлены исходные и обработанные АСМ-изображения анодного оксида алюминия: на исходных изображениях присутствуют артефакты (программные дефекты при съемке), на обработанных изображениях артефакты минимизированы с помощью программного обеспечения.

Ключевые слова: *атомно-силовая микроскопия, анодный оксид алюминия, обработка АСМ-изображений, артефакты АСМ-изображений.*

Введение

Атомно-силовой микроскоп (АСМ) позволяет получать изображения вплоть до нанометрового масштаба. АСМ имеет различные режимы, которые дают возможность изучать свойства поверхности образцов. К таким образцам можно отнести мембраны из анодного оксида алюминия (АОА), для анализа поверхности которых АСМ является недорогим, быстрым и надежным методом исследования.

Электрохимическое оксидирование (анодирование) алюминия в растворах электролитов позволяет создавать на его поверхности оксидные пленки с самоорганизованным ячеисто-пористым и трубчатым строением [1]. Такие оксиды состоят из тонкого барьерного слоя, прилегающего к металлу, и толстого пористого слоя, представляющего совокупность гексагональных упакованных пор, перпендикулярных металлической подложке [2].

Первые сведения о строении АОА, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) были получены Келлером (F. Keller) с соавт. более 60 лет назад. По сравнению с СЭМ применение атомно-силового микроскопа сегодня значительно упрощает изучение поверхности АОА [3].

Важной задачей остаются обработка и анализ полученных АСМ-изображений. Зачастую сделать хорошее изображение не получается из-за влияния множества факторов, которые снижают его качество. К таким факторам относятся: состояние зонда микроскопа, время сканирования, условия сканирования, различного рода помехи и т.д. Для получения качественного изображения прибегают к специальным методам и различным программам обработки.

Цель представленной работы – разработка подходов к выявлению и минимизации артефактов различной природы на изображениях мембран из анодного оксида алюминия, полученных с применением атомно-силового микроскопа.

Экспериментальная часть

В работе использован атомно-силовой микроскоп INTEGRA-AURA (NT-MDT, Россия). Сканирование проводилось в полуконтактном режиме, частота сканирования 0,4–0,70 кГц, размер изображения 50 × 50 мкм. Для обработки АСМ-изображений использовалось программное обеспечение, входящее в состав микроскопа – Image Analysis; для демонстрации более обширных возможностей использовалось программное обеспечение для обработки и визуализации фотографий – Adobe Lightroom.

В качестве объекта исследования был взят АОА марки Anodisc 13 производства Whatman.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлено изображение образца неорганической мембраны из оксида алюминия высокой чистоты. Сканирование проводилось в полу-контактном режиме, частота сканирования 0,70 кГц, размер изображения 50×50 мкм.

На изображении видны неявные повреждения – «царапины». Также на изображении при сканировании, возможно, попал инородный объект, либо на образце изначально присутствовал дефект. Для того чтобы привести изображение в качественный вид, был использован метод Editing с режимами работы Lines Filling и FillbySuperposition, входящими в состав ПО Image Analysis [4].

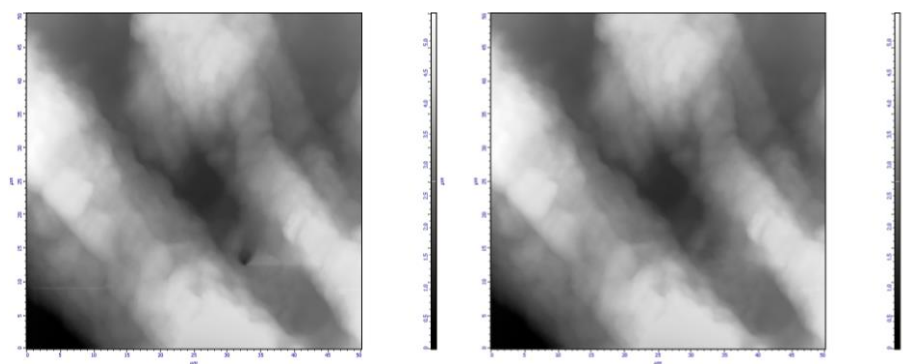


Рис. 1. Слева – исходное ACM-изображение мембраны из оксида алюминия, справа – после обработки с применением Lines Filling и FillbySuperposition

На рис. 2 представлена дополнительная обработка изображения образца – мембраны из оксида алюминия – с применением стороннего программного обеспечения.

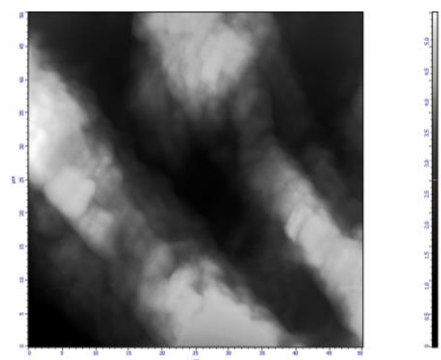


Рис. 2. ACM-изображение мембраны из оксида алюминия с дополнительной обработкой (ПО Adobe Lightroom)

На рис. 3 представлено изображение образца неорганической мембраны из оксида алюминия высокой чистоты. Сканирование проводилось в полу-контактном режиме, частота сканирования 0,40 кГц, размер изображения 50×50 мкм. На изображении не выявлено явных артефактов, применена обработка для увеличения резкости и контрастности.

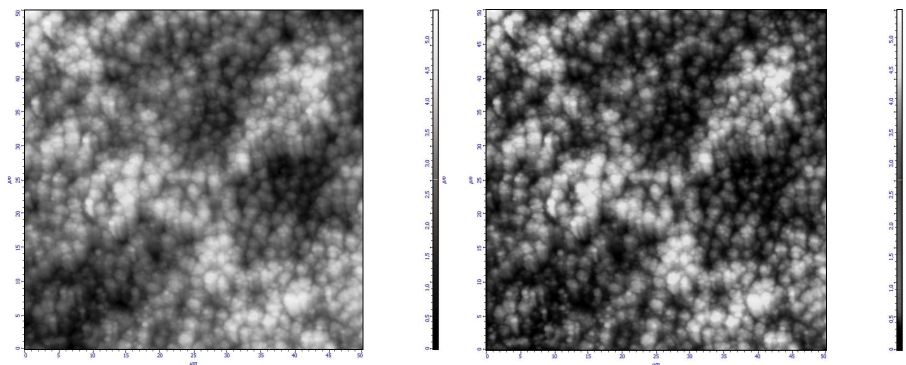


Рис. 3. Слева – исходное АСМ-изображение мембраны из оксида алюминия, справа – после дополнительной обработки (ПО Adobe Lightroom)

В результате дополнительной обработки с помощью ПО Adobe Lightroom на изображении четче обозначены границы объектов (пор), что дает возможность надежнее провести измерение среднего размера пор, составившего 180 ± 20 нм.

Изображения, полученные с помощью атомно-силового микроскопа, возникают в результате физических взаимодействий, которые полностью отличаются от тех, которые используются для формирования изображений в обычной световой и электронной микроскопии. Один из эффектов – появление на изображениях новой серии артефактов, которые не могут быть легко распознаны пользователями, привыкшими к традиционной микроскопии.

В результате проведения многочисленных съемок на атомно-силовом микроскопе появляется возможность получить представление о том, что может произойти при съемке изображений с помощью АСМ, как распознать источник артефакта, а затем избежать или минимизировать его.

Представляется возможность идентифицировать следующие источники артефактов на изображениях, полученных с помощью атомно-силового микроскопа: зонд, сканер, вибрации, цепь обратной связи и программное обеспечение для обработки изображений.

Нами разработана методика для анализа и обработки данных АСМ-изображений поверхности анодного оксида алюминия для устранения повреждений и дефектов при сканировании в различных режимах. Продемонстрированы различные параметры обработки изображений, удаление лишних деталей, устранение дефектов при сканировании, а также проде-

монстрирована обработка АСМ-изображений при помощи стороннего программного обеспечения; такие изображения выглядят более качественно по сравнению с исходными.

Для обработки АСМ-данных существует еще несколько ПО: Callisto, Gwyddion, SurfaceXplorer, ФемтоСкан. Для обработки непосредственно самого изображения подойдет любой фотографический редактор.

Важным отрицательным фактором применения стороннего программного обеспечения для обработки АСМ-изображений является то, что после такой обработки АСМ-изображение невозможно перевести в 3D-визуализацию.

Заключение

Атомно-силовая микроскопия на данный момент – наиболее доступный и быстрый способ исследования поверхности, открывающий доступ к новым исследованиям в сфере материаловедения, биологии, химии.

В результате исследования установлено, что различные методики обработки АСМ-изображений позволяют устранить артефакты, возникающие при сканировании образцов, способствуют решению проблемы влияния на результаты измерений аппаратных и методических факторов. Качественные АСМ-изображения анодного оксида алюминия более подробно демонстрируют рельеф поверхности, дефекты и т.п.

Таким образом, разработан подход к выявлению и минимизации артефактов различной природы на изображениях АОА.

Литература

1. Васильев С.Г. Особенности формирования анодных оксидных пленок комбинированным анодированием алюминия // Наноструктурированные оксидные пленки и покрытия. Петрозаводск, 2017. С. 97–103.
2. Lee W., Park S.-J. Porous Anodic Aluminum Oxide: Anodization and Templated Synthesis of Functional Nanostructures // Chem. Rev. 2014. V. 114 (15). P. 7487–7556. DOI: 10.1021/cr500002z.
3. Тилеуберди Т., Воронова Г.А. Анодное оксидирование алюминия для мембранных технологий // Перспективы развития фундаментальных наук : тр. XVI Междунар. конф. студентов, аспирантов молодых ученых. Томск, 2019. Т. 2. С. 213–215.
4. НТ-МДТ : справочное руководство : программное обеспечение для СЗМ / под ред. В.Л. Миронова. Зеленоград, 2019. 411 с.

Информация об авторах:

Гришанков Алексей Артурович, магистрант Отделения материаловедения Инженерной школы новых производственных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета (Томск, Россия). E-mail: domian844@gmail.com

Воронова Гульнара Альфридовна, канд. хим. наук, доцент, Национальный исследовательский Томский государственный университет, доцент Отделения материаловедения Инженерной школы новых производственных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета (Томск, Россия). E-mail: voronova@tpu.ru

A.A. Grishankov¹, G.A. Voronova^{1,2}

¹ Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia)

² National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

Analysis and processing of AFM images of anodic aluminum oxide

Atomic force microscopy is a unique method that allows to see and measure the surface structure of a sample quickly, with high resolution and accuracy. Atomic force microscopy greatly simplifies the study of the surface of anodic aluminum oxide. Over the past 20 years of its existence the AFM method has opened wide opportunities for comprehensive study of morphology and different local properties of the surface. In this aspect, its undoubted advantages include:

- 1) the ability to conduct studies in a wide temperature range in air, in vacuum, in liquid and gaseous media;
- 2) the absence of limitations related to the conductivity of the sample;
- 3) the possibility of conducting precision measurements of surface topography, overlapping several orders of magnitude in length;
- 4) the potential of the microscope as a tool for local surface modification.

When developing new AFM techniques, we often have to face a number of problems:

- 1) the problem of influence on measurement results of factors of very different origin (hardware or methodological);
- 2) the problem of interpretation of AFM images obtained in different modes and different conditions;
- 3) the problem of metrological support of AFM measurements, related to obtaining reliable quantitative characteristics, allowing the most complete and adequate description of surface microrelief properties.

Processing and analysis of obtained AFM images remains an important task, often it is not possible to make a good image, since there are many factors that reduce the quality. Such factors include: state of the microscope probe, scanning time, scanning conditions, various kinds of interference, etc. In order to obtain a high-quality image, methods and different processing programs are resorted to.

In this work we have shown how the analysis and processing of images obtained on an atomic force microscope takes place. Methods for obtaining quality AFM images using different software are shown. Initial and processed AFM images of anodic aluminum oxide are presented; artifacts are present in the initial images (software defects during imaging), in the processed images the artifacts are minimized using software.

Keywords: atomic force microscopy, anodic aluminum oxide, AFM image processing, AFM image artifacts.

References

1. Vasilyev S.G. Osobennosti formirovaniya anodnyh oksidnyh plenok kombinirovannym anodirovaniem aljuminija [Features of the formation of anodic oxide films by combined anodizing of aluminum] // Nanostrukturirovannye oksidnye plenki i pokrytija. – Petrozavodsk, 2017. P. 97–103. In Russian.
2. W. Lee, S.-J. Park. Porous Anodic Aluminum Oxide: Anodization and Templated Synthesis of Functional Nanostructures // Chem. Rev., 114(15). – 2014. – P. 7487–7556. DOI: 10.1021/cr500002z.

3. Tileuberdi T., Voronova G.A. Anodnoe oksidirovanie aljuminija dlja membrannyh tehnologij [Anodic oxidation of aluminum for membrane technologies] // Perspektivy razvitiya fundamental'nyh nauk: Trudy XVI Mezhdunar. konf. studentov, aspirantov molodyh uchenyh. – Tomsk, 2019. – V. 2. – P. 213–215. In Russian.
4. NT-MDT. Spravochnoe rukovodstvo. Programmnoe obespechenie dlja SZM [Reference Guide. SZM software] / Pod red. V.L. Mironova. – Zelenograd, 2019. – p. 411. In Russian.

Information about the authors:

Grishankov Alexey Arturovich, master student, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: domian844@gmail.com

Voronova Gulnara Alfridovna, assistant professor, PhD, National Research Tomsk State University, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: voronova@tpu.ru

УДК 539.232

DOI: 10.17223/24135542/19/3

**А.А. Волохова^{1,3}, Е.А. Солдатова³, Е.Г. Чурина^{1,2},
О.А. Лапуть¹, С.И. Твердохлебов³**

¹ *Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

² *Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия)*

³ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет
(г. Томск, Россия)*

Применение электролитов с растворенными биodeградируемыми полимерами для получения биоактивных кальций-фосфатных покрытий методом микродугового оксидирования

Сегодня металлические имплантаты различного назначения являются неотъемлемой частью хирургической практики в травматологии и ортопедии. Между тем случаи отторжения имплантата обычны, а скорость роста новой кости на необработанной металлической поверхности низка. Темп выздоровления пациента напрямую зависит от скорости регенерации тканей организма, которая определяется поведением клеток в месте операции. Одним из предлагаемых решений является использование биоактивных покрытий, улучшающих биосовместимость имплантатов, а также пролиферацию и адгезию клеток.

Широко распространенный ресурс таких покрытий – фосфаты кальция различного происхождения, например полученные путем микродугового оксидирования. Среди способов получения покрытий большой интерес вызвал метод микродугового оксидирования (МДО). Метод МДО позволяет получить пористое шероховатое покрытие с заданным химическим составом, которое играет важную роль в процессе остеоиндукции. Однако хрупкость полученных покрытий порой значительно отличается от хрупкости имплантата и кости. Таким образом, механические несоответствия могут повлиять на целостность полученного покрытия во время имплантации.

В работе предложен способ формирования гибридных кальций-фосфатных покрытий методом микродугового оксидирования с использованием электролита на основе окиси кальция с примесью диспергированных частиц гидроксиапатита и соразтворенных биodeградируемых полимеров: хитозана, поливинилпирролидона и гиалуроновой кислоты. Предполагается, что полимеры будут действовать как пластификатор. Полученные покрытия являются кальций-дефицитными и высокопористыми. Показано, что введение полимеров в раствор электролита позволяет улучшить эластичность, удельное количество и средний диаметр пор, а также не приводит к ухудшению биосовместимости покрытий.

Ключевые слова: микродуговое оксидирование, биodeградируемые полимеры, кальций-фосфатные покрытия, макрофаги, костные имплантаты.

Введение

Несмотря на бурное развитие отрасли медицинского материаловедения, разработку современных тканеинженерных материалов на основе полимеров, биоактивных стекол и керамики, металлы и изделия на их основе все еще занимают лидирующее положение в сферах регенеративной и восстановительной медицины. Особенный интерес представляют костные имплантаты, а также изделия, обеспечивающие формирование устойчивого каркаса для регенерации тканей – штифты, спицы, пластины и пр. [1–3].

Среди прочих титан и его сплавы, вследствие высокой химической стойкости и доказанной совместимости с тканями организма, являются одними из наиболее распространенных металлических материалов, предназначенных для изготовления имплантатов различного назначения [1, 4–5]. Большинство изделий изготавливается из сплавов ВТ1-0 и ВТ6, однако в последние годы некоторыми исследователями было показано, что использование сплава ВТ6 приводит к накоплению в организме токсичных веществ и негативным эффектам, связанным с наличием в сплаве ванадия [6]. ВТ1-0, представляющий собой чистый титан (99,24–99,7% Ti), этого недостатка лишен.

Улучшение свойств титановых имплантатов предполагает работу по изменению свойств их поверхности: нанесение защитных покрытий, предотвращающих коррозию материала [2], увеличение значения шероховатости поверхности, что обеспечивает лучшую клеточную адгезию и пролиферацию [7], а также нанесение биоактивных керамических покрытий для ускорения формирования костной ткани [8].

Кальций-фосфатные (КФ) покрытия, получаемые на поверхности титана методом микродугового оксидирования (МДО), удовлетворяют указанным выше требованиям. Метод МДО позволяет получить биоактивные высокопористые покрытия. Показано, что МДО КФ-покрытия способствуют ускорению регенерации костной ткани за счет постепенного растворения керамического слоя и высвобождения ионов Са и Р [1, 2, 9].

Сущность метода МДО заключается в возникновении на поверхности металлического объекта, используемого в качестве анода, помещенного в раствор электролита, микроплазменных разрядов с высокими локальными давлениями и температурами. Причина возникновения разрядов состоит в превышении напряженностью электрического поля на границе раздела металл–электролит ее диэлектрической прочности вследствие пропускания через границу тока большой плотности. Микроплазменные разряды индуцируют химические реакции образования на поверхности металла оксидного слоя, состав которого зависит от металла основы и состава электролита. Варьируя технологические режимы, можно получать покрытия различных толщин, состава, морфологии и с разными физико-механическими свойствами [10].

Между тем у вышеописанных покрытий имеется существенный недостаток в виде пониженной трещиностойкости [11], что способно привести

к отслоению покрытий в процессе установки и последующей эксплуатации. Мелкие частицы покрытия представляют опасность для организма, нарушается геометрия изделия.

Для решения проблемы предлагается, в частности, введение в состав покрытия пластификаторов, которые повышают его эластичность. Свойства пластификатора должны, в свою очередь, соответствовать требованиям к имплантируемым биоматериалам, а также не препятствовать наращению новой ткани и растворению керамического слоя.

В качестве таких пластификаторов с успехом могут быть применены биodeградируемые и биорезорбируемые полимеры. Подобные материалы полностью разлагаются в организме до нетоксичных компонентов, биосовместимы, продукты распада полностью элиминируются из организма (резорбируются) либо материалы выводятся в неизменном виде. Более того, полимеры известны своей пластичностью и эластичностью в силу химического строения молекул.

После того как имплантат с улучшенными физико-химическими и механическими свойствами создан, необходимо оценить его иммунологический потенциал, так как успешная интеграция его в организме возможна только при отсутствии острого воспалительного ответа или аллергической реакции [12, 13]. Первоначально, до тестирования на животных объектах, проводятся иммунологические исследования на клеточных культурах, т.е. *in vitro*.

Среди всех клеток иммунной системы, включающих в себя нейтрофилы, базофилы, натуральные киллеры и прочие, макрофаги первыми вступают во взаимодействие с поверхностью имплантата и поэтому играют ключевую роль в иммунном ответе [14].

В данной работе представлены результаты изучения физико-химических и механических свойств покрытий для титановых имплантатов на основе фосфатов кальция, полученных методом микродугового оксидирования, и водорастворимых полимеров – поливинилпирролидона, гиалуроновой кислоты и хитозана, а также исследованы взаимодействия покрытий с первичными макрофагами человека для оценки иммунной активности.

Материалы и методы исследования

Получение экспериментальных образцов

Объектом исследования являются образцы титана марки ВТ1-0 с кальций-фосфатными покрытиями, сформированными методом микродугового оксидирования.

Для физико-механических исследований были изготовлены образцы из титана ВТ1-0 в виде пластин размером $60 \times 20 \times 0,5$ мм. Подготовка поверхности образцов перед нанесением покрытий включала очистку в ультразвуковой ванне в дистиллированной воде и химическое травление в водном растворе азотной и плавиковой кислот, взятых в объемных отношениях $\text{HN}:\text{HF}:\text{H}_2\text{O}=1:2,5:2,5$, при температуре $15\text{--}20^\circ\text{C}$ в течение $10\text{--}15$ с

с последующей нейтрализацией в 1 мас. %-ном водном растворе гидроксида натрия и многократной промывкой дистиллированной водой.

Формирование кальций-фосфатных покрытий (CaP) методом микродугового окислирования на установке, разработанной в НИ ТПУ, проводилось в насыщенном растворе CaO в 10%-ном H_3PO_4 с дополнением дисперсионной фазой гидроксиапатита с размером частиц до 70 мкм. Дополнительно электролит содержал: 15 мас. % (г/л электролита) хитозана ($M_w = 200$ кДа, производитель «Биопрогресс», Россия) – группа «CaP + X», или 5 мас. % гиалуриновой кислоты ($M_w = 380$ кДа, производитель Sinopharm Chemical Reagent Co., LTD, Китай) – группа «CaP + ГК», или 15 мас. % поливинилпирролидона (среднемолекулярный медицинский, молярная масса $M_w = 35\,000 \pm 5\,000$ г/моль, производитель BASF, Германия) – группа «CaP + ПВП». Покрытие формировали при напряжении 190 В со скоростью подъема напряжения 3 В/с, с частотой следования импульсов 50 Гц и длительностью импульса 9,7 мс в течение 20 мин. Процесс вели при температуре 15°C.

Морфология поверхности, пористость

Исследования морфологии поверхности скаффолдов до и после обработки проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на приборе VEGA 3 (TESCAN, Чехия). Предварительно на образцы был нанесен тонкий (~ 10 нм) слой золота SC7640 (Quorum Technologies Ltd., Великобритания) для обеспечения контакта с токопроводящей подложкой и избежания накопления заряда на поверхности образцов в процессе исследования.

Измерение шероховатости и толщины покрытий

Исследования шероховатости поверхности имплантатов проводили с применением контактного профилометра Talysurf 5-120 (Taylor-Hobson, Великобритания) в двух перпендикулярных направлениях. По профилограммам рассчитывали значение среднего арифметического из абсолютных значений отклонений профиля в пределах базовой длины (R_a). Расчет параметра R_a проводили в соответствии с рекомендациями ГОСТ 2789–73 «Шероховатость поверхности. Параметры и характеристики». За значение параметра R_a каждой из исследуемых групп принимали среднее арифметическое значение, полученное по результатам шести измерений.

Измерение толщины покрытий проводили с использованием прибора для измерения геометрических параметров Константа К5 (ООО «Константа», Россия) в 10 точках для каждого образца. Толщину покрытий, нанесенных на изделия сложной формы, можно контролировать с помощью вихретокового фазового, вихретокового параметрического и импульсного индукционного методов. Все перечисленные методы заложены в основу прибора Константа К5.

Исследование адгезионных свойств покрытий

Исследование адгезионных свойств полученных покрытий производилось методом контролируемого нанесения царапины на образец при помощи алмазного индентора на приборе Micro-Scratch Tester MST-S-AX-0000 (CSM Instruments SA, Швейцария): нагружение от 0 до 30 Н, три царапины

на каждом образце, по два образца из каждой группы. Определялось нагружение, соответствующее началу деформации покрытия и полному его разрушению. Микрофотография царапин получалась на встроенном оптическом микроскопе.

Энергодисперсионный анализ (EDAX)

Изучение химического состава поверхности образцов проводилось методом энергодисперсионного анализа с помощью сканирующего электронного микроскопа JCM-6000 (JEOL, Япония), оснащенного встроенным энергодисперсионным анализатором. Полуколичественное определение химического состава покрытия проводили методом трех поправок: на средний атомный номер, поглощение и флуоресценцию.

Исследование микротвердости покрытий

Твердость индентирования и модуль Юнга сформированных композиционных покрытий определяли по методу индентирования, предложенному В. Оливером и Г. Фарром [15], на установке Nanoindenter G200 (Agilent's Electronic Measurement, США). Индентирование выполнялось с использованием трехгранной пирамиды Берковича. Расчет модуля Юнга и твердости индентирования на основании диаграммы нагружения проводился в автоматическом режиме согласно ISO14577. В ходе механических испытаний была определена оптимальная величина нагрузки на индентор, позволяющая исключить влияние титановой подложки на механические характеристики тонких композиционных покрытий. При выбранной нагрузке 5 мН индентирование производилось на глубину до 10% от толщины всех испытываемых покрытий. Тем самым, выполняя индентирование на глубину не более 10% от полной толщины покрытия, влияние подложки на механические характеристики покрытий было гарантированно исключено [2].

Иммунологические исследования

Первичные моноциты человека были выделены из лейкоцитарно-тромбоцитарной массы индивидуальных здоровых доноров. Каждому донору был присвоен уникальный идентификационный номер. Выделение и культивирование CD14⁺ моноцитов и исследование жизнеспособности моноцитов были проведены согласно протоколу, опубликованному нами ранее [16]. Для оценки иммунной активности материалов исследовали их влияние на секрецию цитокинов: провоспалительных – TNF α (фактор некроза опухоли α), интерлейкин IL-6, и противовоспалительных – интерлейкинов IL-1 β и IL-10. В работе представлены результаты анализа для трех индивидуальных доноров.

Результаты и обсуждение

Исследование влияния состава электролита на морфологию и состав кальций-фосфатных покрытий

Анализ изображений поверхности образцов с покрытиями, сформированными в электролитах различного состава, полученных с помощью СЭМ (рис. 1), и данных контактной профилометрии выявил, что наиболь-

шей шероховатостью (по параметру R_a) обладают покрытия, сформированные в кальций-фосфатном электролите с добавлением хитозана (табл. 1). Наименьшие значения шероховатости (по параметру R_a) показали покрытия, сформированные электролите с добавлением гиалуроновой кислоты.

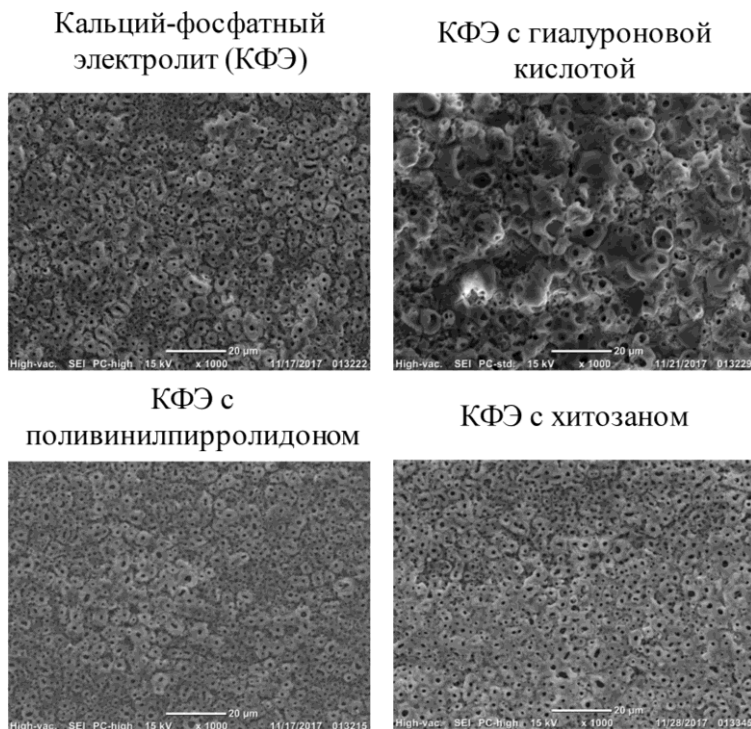


Рис. 1. СЭМ поверхности образцов титана с кальций-фосфатным покрытием, сформированным методом МДО

Таблица 1

Шероховатость поверхности образцов с покрытиями, сформированными в электролитах различного состава, до и после микродугового оксидирования

Образец	До МДО (подложка Ti)		После МДО	
	R_a , мкм	R_z , мкм	R_a , мкм	R_z , мкм
CaP	$0,55 \pm 0,20$	$3,48 \pm 0,20$	$0,68 \pm 0,30$	$3,89 \pm 0,10$
CaP + ГК	$0,67 \pm 0,10$	$4,69 \pm 0,10$	<u>$0,45 \pm 0,20$</u>	$2,83 \pm 0,20$
CaP + ПВП	$0,40 \pm 0,10$	$3,07 \pm 0,10$	$0,51 \pm 0,20$	$3,46 \pm 0,20$
CaP + X	$0,55 \pm 0,40$	$3,14 \pm 0,70$	$0,75 \pm 0,20$	$3,50 \pm 0,30$

Проведенное количественное исследование морфологических характеристик сформированных на поверхности титановых пластин покрытий (количество пор, средний диаметр пор) показало, что наиболее пористой поверхностью из всех исследуемых покрытий обладают покрытия, сформированные в кальций-фосфатном электролите с добавлением хитозана и ПВП (табл. 2).

Таблица 2

Количество и диаметр пор на поверхности образцов

Образец	Толщина покрытия, мкм	Количество пор на 1 500 мкм ² , шт.	Диаметр пор, мкм
CaP	3,2 ± 0,3	570 ± 127	1,18 ± 0,54
CaP+ ГК	17,7 ± 1,1	916 ± 32	2,51 ± 0,91
CaP + ПВП	3,1 ± 0,2	1 330 ± 152	1,44 ± 0,91
CaP + X	2,4 ± 0,5	2 817 ± 319	1,60 ± 0,50

В свою очередь, наименьшим удельным количеством пор характеризуются покрытия, сформированные в кальций-фосфатном электролите без добавления полимеров. Таким образом, поры присутствуют на 70% поверхности покрытий, сформированных в кальций-фосфатном электролите, и на 94–99% поверхности покрытий, сформированных в кальций-фосфатном электролите с добавлением различных полимеров. При этом следует отметить, что размер пор в покрытиях, сформированных в кальций-фосфатном электролите с добавлением гиалуроновой кислоты, превышает соответствующие значения для покрытий, сформированных с использованием остальных электролитов.

Данные элементного анализа исследуемых покрытий, полученные методом EDAX, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Элементный состав покрытий, сформированных в различных электролитах

Образец	C, ат. %	O, ат. %	Al, ат. %	P, ат. %	Ca, ат. %	Ti, т. %	Ca/P
CaP	9,9 ± 1,7	68,5 ± 1,2*	0,6 ± 0,6*	9,3 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*	11,3 ± 0,6*	0,16
CaP+ ГК	14,0 ± 2,3	63,9 ± 1,4*	2,2 ± 0,1*	11,4 ± 0,2*	4,5 ± 0,2*	3,6 ± 0,3*	0,41
CaP + ПВП	10,5 ± 0,5	66,9 ± 0,4	1,10 ± 0,04	8,7 ± 0,2*	1,5 ± 0,2	11,3 ± 0,4	0,17
CaP + X	12,4 ± 0,5	65,2 ± 0,3*	0,97 ± 0,02	9,3 ± 0,2*	2,4 ± 0,2*	9,7 ± 0,4*	0,25

* p < 0,05.

Особое внимание необходимо уделить содержанию таких элементов, как Ca и P. Эталонное значение соотношения этих элементов соответствует стехиометрическому соотношению в гидроксипатите. Отношение кальция к фосфору в природном гидроксипатите – 1,67.

Все полученные покрытия являются кальций-дефицитными. Содержание кальция в покрытиях, сформированных в электролитах с добавлением гиалуроновой кислоты и хитозана, превышает содержание этого элемента в покрытиях, сформированных с использованием других электролитов. Подобная тенденция наблюдается и по отношению к фосфору. Увеличенное содержание Ca и P, наблюдаемое в случаях использования электролитов, содержащих гиалуроновую кислоту и хитозан, может быть обусловлено несколькими причинами. Одной из них может являться изменение толщины формируемых кальций-фосфатных покрытий при использовании различных полимеров.

Таким образом, убедительно показано, что добавление к исходному кальций-фосфатному электролиту ПВП и хитозана приводит к формированию кальций-фосфатных покрытий с пористостью выше 90%. Высокая

собственная пористость покрытия обеспечивает увеличение площади контакта с тканями организма и биологическими жидкостями.

Исследование влияния состава электролита на механические свойства кальций-фосфатных покрытий

Для изучения механических свойств полученных покрытий был проведен скретч-тест, позволяющий оценить адгезию полученных покрытий к титановой подложке. Результаты теста представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Таблица 4

Результаты определения критических значений нагрузки царапания

Тип материала	Нагрузка, Н	
	Начало деформации	Разрушение
CaP	$1,51 \pm 1,05$	$2,84 \pm 0,95$
CaP + ГК	$2,44 \pm 0,33$	$5,46 \pm 1,31$
CaP + ПВП	$1,91 \pm 0,92$	$3,47 \pm 0,91$
CaP + X	$2,1 \pm 0,40$	$2,9 \pm 0,59$

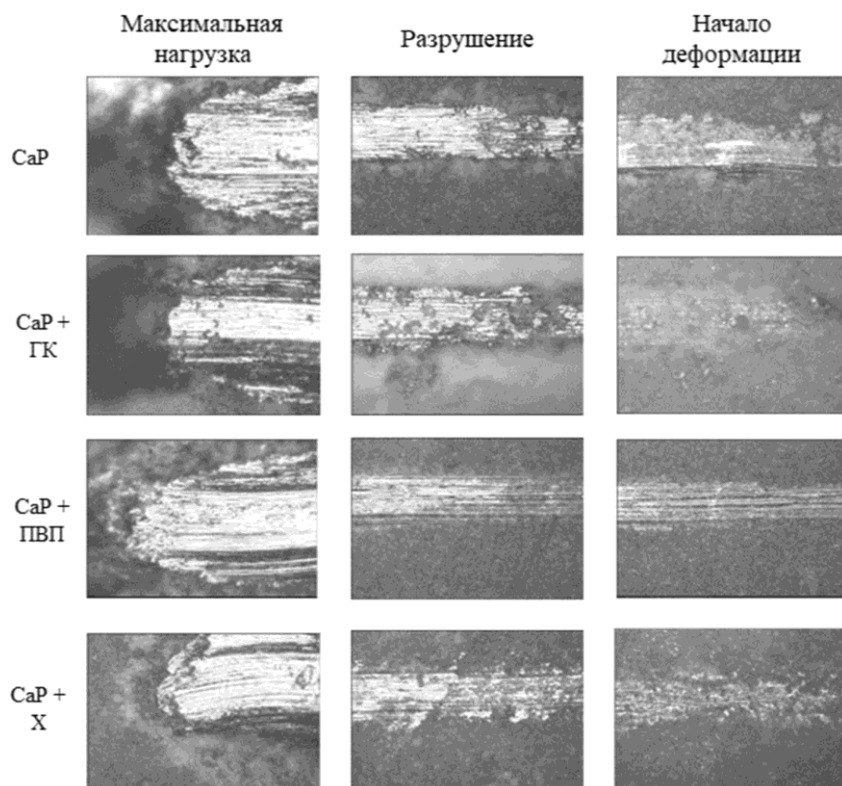


Рис. 2. Результаты скретч-теста образцов титана с кальций-фосфатными покрытиями и полимер / кальций-фосфатными покрытиями

Из рис. 2 видно, что для каждой группы образцов производилась постепенная деформация покрытия с постепенным увеличением нагрузки до его полного разрушения.

Для всех полученных образцов нагрузка, необходимая для начала деформации покрытия, повышается при пропитке МДО-покрытия полимерным раствором. При этом наибольшее увеличение наблюдается для образцов типа CaP + ГК, что однозначно связано с большей толщиной полученного покрытия. Величина, соответствующая началу деформации, характеризует сопротивление покрытия истирающей нагрузке. Таким образом, введение в раствор электролитов полимеров увеличивает эластичность покрытий и может положительно сказаться на эксплуатационных характеристиках медицинских изделий, изготовленных из предлагаемых к рассмотрению композитных материалов.

Помимо адгезионных свойств полученных покрытий, в данной работе также исследовалась микротвердость покрытий. Результаты наноиндентирования представлены в табл. 5.

Таблица 5

Механические характеристики композиционных покрытий

Образец	Е _т , ГПа	Н _т , ГПа
CaP	57,3 ± 18,2	2,7 ± 1,4
CaP + ГК	20,2 ± 11,7	0,6 ± 0,2
CaP + X	61,4 ± 17,4	2,3 ± 1,3
CaP + ПВП	51,3 ± 16	1,9 ± 0,6

Как видно из табл. 5, модуль Юнга получаемых покрытий не меняется в пределах погрешности измерений при введении в состав электролита хитозана и поливинилпирролидона, однако введение гиалуроновой кислоты снижает как модуль Юнга, так и твердость индентирования, причем в большей мере снижается твердость индентирования. Полученные результаты коррелируют с результатами скретч-теста: покрытие с ГК оказалось более толстым, эластичным и, соответственно, более упругим.

Исследование жизнеспособности клеток

Результаты исследования жизнеспособности M0, M1 и M2 макрофагов, сокультивированных с исследуемыми материалами, представлены на рис. 3.

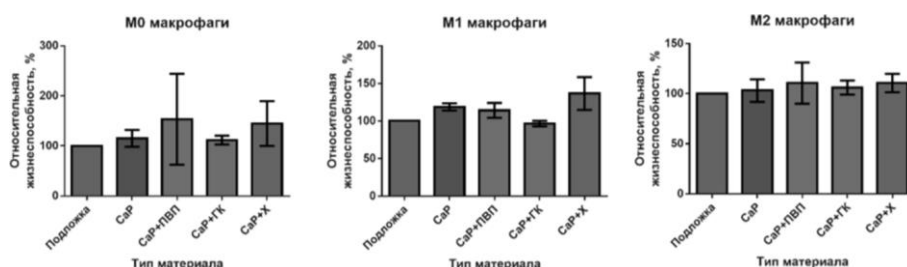


Рис. 3. Результаты исследования жизнеспособности M0, M1 и M2 макрофагов, сокультивированных с исследуемыми материалами: CaP – кальций-фосфатное покрытие, CaP + ПВП – кальций-фосфатное покрытие с добавлением поливинилпирролидона, CaP + X – кальций-фосфатное покрытие с добавлением хитозана, CaP + ГК – кальций-фосфатное покрытие с добавлением гиалуроновой кислоты, * – $p < 0,05$ по сравнению с подложкой

Значение жизнеспособности M0, M1 и M2 макрофагов, сокультивированных с исследуемыми материалами, рассчитанное согласно методике [17], составило более 90% для всех типов материалов. Таким образом, исследуемые материалы не цитотоксичны.

Нанесение кальций-фосфатных покрытий на титановую подложку не приводит к снижению жизнеспособности M0, M1 и M2 человеческих макрофагов. Таким образом, нанесение кальций-фосфатных покрытий не снижает биосовместимость материалов. Биосовместимость же чистого титана марки BT1-0 подтверждена множеством работ [18, 19].

Исследование влияния материалов на продукцию макрофагами M1 и M2 ассоциированных цитокинов

Результаты исследования влияния гибридных кальций-фосфатных покрытий, полученных методом микродугового оксидирования, на секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β первичными макрофагами человека показаны на рис. 4, 5.

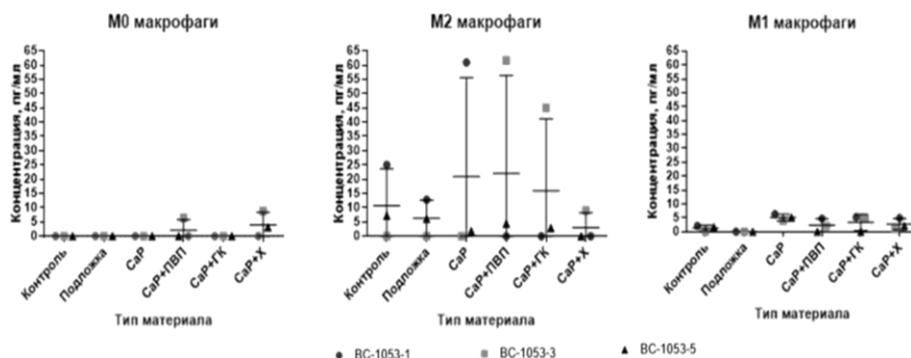


Рис. 4. Концентрация IL-1 β в супернатантах на 6-й день сокультивирования первичных человеческих макрофагов с исследуемыми материалами, измеренная методом ИФА. BC – обозначение номера индивидуального донора

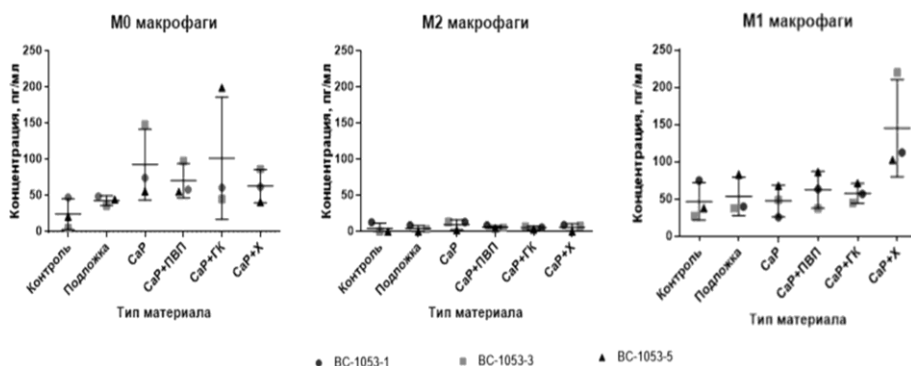


Рис. 5. Концентрация IL-6 в супернатантах на 6-й день сокультивирования первичных человеческих макрофагов с исследуемыми материалами, измеренная методом ИФА. BC – обозначение номера индивидуального донора

Цитокин IL-1 β принадлежит к группе провоспалительных цитокинов, которой придают особое значение в патогенезе воспалительных заболеваний. У человека IL-1 β является главной формой секреторного IL-1 [20]. IL-1 β связывается со специфическими мембранными рецепторами, которые экспрессируются на различных клетках-мишенях, реализуя таким образом большую часть своих биологических эффектов. Кроме того, IL-1 β стимулирует метаболизм соединительной ткани и пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов [21].

Полученные данные показывают, что с учетом вариативности по индивидуальным донорам общая секреция цитокина невелика во всех пробах. Рост концентрации цитокина в пробах, содержащих M2 макрофаги, является донор-специфичным и связан, скорее всего, с наличием в пробах эндотоксина.

IL-6 секретируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся клетками иммунной системы [22]. В целом, IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. В данной работе цитокин рассматривается как маркер воспалительного процесса.

Наблюдаемые реакции первичных макрофагов человека являются донор-специфичными. Уровни секреции IL-6 при сокультивировании со всеми материалами одинаковы с учетом погрешности и вариабельности. Исключение составляет образец с хитозаном в случае M1 макрофагов – уровни секреции цитокина во всех донорах превышают таковые для чистого КФ-покрытия и покрытия с прочими полимерами.

Кроме того, нами было показано, что применение данных покрытий не приводит к увеличению секреции цитокина TNF- α , являющегося наиболее распространенным маркером острого воспаления. Определенные величины концентрации TNF- α были ниже детектируемого уровня во всех пробах.

В данной работе также исследовалась секреция противовоспалительного цитокина IL-10. Главной функцией IL-10 являются ограничение и купирование воспалительного процесса; повышение его секреции в образцах может указывать на тенденцию к формированию хронического воспалительного процесса вследствие имплантации материалов [23].

Во всех исследованных пробах концентрация IL-10 была ниже детектируемого уровня, это указывает на отсутствие тенденции к формированию хронического пролиферативного воспаления и неопластического процесса, что является положительными результатом. Кроме того, данные коррелируют с результатами определения концентрации провоспалительных цитокинов в супернататах. Как было сказано ранее, противовоспалительные цитокины зачастую выделяются в ответ на развитие активного острого воспаления, что соответствует установленным концентрациям IL-6 и IL-1 β в пробах.

Заключение

В работе проведено комплексное исследование физико-химических и механических свойств кальций-фосфатных покрытий на поверхности титана, сформированных методом микродугового оксидирования при добавлении в электролит растворов поливинилпирролидона, гиалуроновой кислоты и хитозана. Все полученные покрытия являются кальций-дефицитными, что характерно для МДО-покрытий. Показано, что наибольшая шероховатость поверхности – параметр, критически важный для адгезии и пролиферации клеток, – наблюдается у покрытий, сформированных в кальций-фосфатном электролите с добавлением хитозана, $R_a = 0,75 \pm 0,20$ мкм. Добавление к исходному электролиту поливинилпирролидона и хитозана приводит к формированию кальций-фосфатных покрытий с наибольшей пористостью, значение которой превышает 90%. Введение полимеров в раствор электролита успешно увеличивает эластичность МДО-покрытий. Эластичность покрытий, сформированных при добавлении в электролит ПВП и хитозана, достоверно увеличивается, причем толщины этих покрытий и контрольных (электролит без добавления полимеров) не отличаются. Наибольшая устойчивость к царапанию наблюдается у образцов, сформированных в электролите с гиалуроновой кислотой.

По критерию реакции первичных макрофагов человека на исследуемые материалы покрытия, формируемые в электролите с ПВП, не стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов, не ингибируют секрецию противовоспалительных цитокинов первичными макрофагами человека, поэтому являются наиболее биосовместимыми.

Полученные в данной работе результаты подтверждают необходимость дальнейшей работы в сфере разработки методик формирования кальций-фосфатных покрытий на поверхности титана и его сплавов методом микродугового оксидирования. Следующий этап исследований полимер / кальций-фосфатных покрытий, исследованных в работе, будет включать *in vivo* исследования на модели лабораторных животных.

Разработка технологии, получение образцов и исследование физико-химических свойств материалов были выполнены в Томском политехническом университете в рамках проекта РФФИ (проект № 20-53-18003Болг_а). Биологические исследования были выполнены в Томском государственном университете в рамках проекта ВИУ НУ 8.1.23.2018 Л, соглашение от 19.03.2018, Программа повышения конкурентоспособности ТГУ.

Литература

1. Steinemann S.G. Metal implants and surface reactions // Injury. 1996. V. 27. P. S/C16–S/C22.
2. Schliephake H. et al. Biomimetic calcium phosphate composite coating of dental implants // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2006. V. 21, № 5. P. 738–746.

3. Fraker A.C., Ruff A.W. Metallic surgical implants: state of the art // JOM. 1977. V. 29, № 5. P. 22–28.
4. Asri R.I.M. et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals : a review // Materials Science and Engineering: C. 2017. V. 77. P. 1261–1274.
5. Geetha M. et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants : a review // Progress in materials science. 2009. V. 54, № 3. P. 397–425.
6. Montazeri M. et al. Investigation of the voltage and time effects on the formation of hydroxyapatite-containing titania prepared by plasma electrolytic oxidation on Ti–6Al–4V alloy and its corrosion behavior // Applied Surface Science. 2011. V. 257, № 16. P. 7268–7275.
7. Hotchkiss K.M. et al. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation // Acta biomaterialia. 2016. V. 31. P. 425–434.
8. Bose S., Tarafder S., Bandyopadhyay A. Hydroxyapatite coatings for metallic implants // Hydroxyapatite (Hap) for biomedical applications. Woodhead Publishing, 2015. P. 143–157.
9. Leeuwenburgh S. et al. Osteoclastic resorption of biomimetic calcium phosphate coatings in vitro // Journal of Biomedical Materials Research: an Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. 2001. V. 56, № 2. P. 208–215.
10. Бардин И.В. и др. Микродуговое окислирование // Металлургия машиностроения. 2013. № 1. С. 27–35.
11. Wheeler J.M. et al. Evaluation of micromechanical behaviour of plasma electrolytic oxidation (PEO) coatings on Ti–6Al–4V // Surface and Coatings Technology. 2010. V. 204, № 2122. P. 3399–3409.
12. Vishwakarma A. et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response // Trends in biotechnology. 2016. V. 34, № 6. P. 470–482.
13. Kastellorizios M., Tipnis N., Burgess D.J. Foreign body reaction to subcutaneous implants // Immune Responses to Biosurfaces. 2015. V. 865. P. 93–108.
14. Alvarez M.M. et al. Delivery strategies to control inflammatory response: Modulating M1–M2 polarization in tissue engineering applications // Journal of Controlled Release. 2016. V. 240. P. 349–363.
15. Мошенков В.И. и др. Определение нанотвердости материалов с использованием различных методов анализа кривой индентирования // Вопросы проектирования и производства конструкций летательных аппаратов. 2011. № 1. С. 102–107.
16. Ракина А.А., Солдатов Е.А. Модифицированные биodeградируемыми полимерами кальций-фосфатные покрытия на поверхности титановых имплантатов. Оценка иммунной реакции организма человека // Перспективные материалы конструкционно-го и медицинского назначения : сб. тр. Междунар. науч.-техн. молодежной конф., г. Томск, 26–30 ноября 2018 г. Томск, 2018. С. 363–364.
17. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of cell viability by the alamarBlue assay // Cold Spring Harbor Protocols. 2018. V. 2018, № 6. P. 462–470.
18. Abd-elrhman Y. et al. Compatibility assessment of new V-free low-cost Ti–4.7 Mo–4.5 Fe alloy for some biomedical applications // Materials & Design. 2016. V. 97. P. 445–453.
19. Ratner B.D. A perspective on titanium biocompatibility // Titanium in medicine. Berlin ; Heidelberg : Springer, 2001. P. 1–12.
20. Strieter R.M. et al. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta // Science. 1989. V. 243, № 4897. P. 1467–1469.
21. Dinarello C.A. Biology of interleukin 1 // The FASEB Journal. 1988. V. 2, № 2. P. 108–115.
22. Akira S. et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF) // The FASEB Journal. 1990. V. 4, № 11. P. 2860–2867.
23. Saraiva M., O'garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // Nature reviews immunology. 2010. V. 10, № 3. P. 170–181.

Информация об авторах:

Волохова Аполлинария Александровна, аспирант Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: rapollinariya@gmail.com

Солдатова Елена Александровна, аспирант Национального исследовательского Томского политехнического университета (Томск, Россия). E-mail: kleine_harey92@mail.ru

Чурина Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры органической химии Национального исследовательского Томского государственного университета, профессор кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия). E-mail: lena1236@yandex.ru

Лапуть Олеся Александровна, аспирант Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: olesyalaput@gmail.com

Твердохлебов Сергей Иванович, кандидат физико-математических наук, доцент НОЦ им. Б.П. Вейнберга Национального исследовательского Томского политехнического университета (Томск, Россия). E-mail: tverd@tpu.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2020, 19, 21–36. DOI: 10.17223/24135542/19/3

**A.A. Volokhova^{1,3}, E.A. Soldatova³, E.G. Churina^{1,2},
O.A. Laput¹, S.I. Tverdokhlebov³**

¹ National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

² Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

³ National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia)

**The use of special electrolytes with co-dissolved biodegradable polymers
for the production of bioactive calcium-phosphate coatings
by microarc oxidation (MAO)**

Today, metal implants for various purposes are an integral part of surgical practice in traumatology and orthopedics. Meanwhile, cases of implant rejection are common and the rate of new bone growth on an untreated metal surface is low. The rate of recovery of a patient directly depends on the rate of regeneration of body tissues, and the rate of regeneration is determined by the behavior of cells at the site of surgery. One of the proposed solutions is the use of bioactive coatings that improve the biocompatibility of implants, improve cell proliferation and adhesion.

A widespread resource of such coatings is calcium phosphates of various origins, such as ones obtained by micro-arc oxidation. Among the techniques of coating obtainment, a great interest was the method of micro-arc oxidation (MAO). The MAO method allows obtaining porous, rough coating with a specified chemical composition that plays an important role in osteoconduction process. However, fragility of obtained coatings is significantly higher than bone fragility. Thus, mechanical inconsistencies may affect on integrity of obtained coating during implantation.

The paper proposes a method for the formation of hybrid calcium-phosphate coatings by micro-arc oxidation using an electrolyte based on calcium oxide with an admixture of dispersed particles of hydroxyapatite and co-dissolved biodegradable polymers: chitosan, polyvinylpyrrolidone, and hyaluronic acid. It is assumed that the polymers will act as a plasticizer. The resulting coatings are calcium-deficient and highly porous. It is shown that the introduction of polymers into an electrolyte solution improves the elasticity, specific amount and average pore diameter, and also does not lead to a deterioration in the biocompatibility of coatings.

Keywords: *microarc oxidation, biodegradable polymers, calcium phosphate coatings, macrophages, bone implants.*

References

1. Steinemann S.G. Metal implants and surface reactions // *Injury*. 1996. V. 27. P. S/C16–S/C22.
2. Schliephake H. et al. Biomimetic calcium phosphate composite coating of dental implants // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2006. V. 21, № 5. P. 738–746.
3. Fraker A.C., Ruff A.W. Metallic surgical implants: state of the art // *JOM*. 1977. V. 29, № 5. P. 22–28.
4. Asri R.I.M. et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals: a review // *Materials Science and Engineering: C*. 2017. V. 77. P. 1261–1274.
5. Geetha M. et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants: a review // *Progress in materials science*. 2009. V. 54, № 3. P. 397–425.
6. Montazeri M. et al. Investigation of the voltage and time effects on the formation of hydroxyapatitecontaining titania prepared by plasma electrolytic oxidation on Ti–6Al–4V alloy and its corrosion behavior // *Applied Surface Science*. 2011. V. 257, № 16. P. 7268–7275.
7. Hotchkiss K.M. et al. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation // *Acta biomaterialia*. 2016. V. 31. P. 425–434.
8. Bose S., Tarafder S., Bandyopadhyay A. Hydroxyapatite coatings for metallic implants // *Hydroxyapatite (Hap) for biomedical applications*. Woodhead Publishing, 2015. P. 143–157.
9. Leeuwenburgh S. et al. Osteoclastic resorption of biomimetic calcium phosphate coatings in vitro // *Journal of Biomedical Materials Research: an Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001. V. 56, № 2. P. 208–215.
10. Bardin I.V. et al. Microdugovoe oksidirovanie [Microarc oxidation] // *Metallurgiya Mashinostroeniya*. 2013. № 1. P. 27–35. In Russian.
11. Wheeler J.M. et al. Evaluation of micromechanical behaviour of plasma electrolytic oxidation (PEO) coatings on Ti–6Al–4V // *Surface and Coatings Technology*. 2010. V. 204, № 2122. P. 3399–3409.
12. Vishwakarma A. et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response // *Trends in biotechnology*. 2016. V. 34, № 6. P. 470–482.
13. Kastellorizios M., Tipnis N., Burgess D.J. Foreign body reaction to subcutaneous implants // *Immune Responses to Biosurfaces*. 2015. V. 865. P. 93–108.
14. Alvarez M.M. et al. Delivery strategies to control inflammatory response: Modulating M1–M2 polarization in tissue engineering applications // *Journal of Controlled Release*. 2016. V. 240. P. 349–363.
15. Moshchenyuk V.I. et al. Opredelenie nanotverdosti materialov s ispol'zovaniem razlichnykh metodov analiza krivoy indentivaniya [Determination of nanohardness of materials using various methods of indentation curve analysis] // *Voprosy proektirovaniya i proizvodstva konstruktsiy letatel'nykh apparatov*. 2011. № 1. P. 102–107. In Russian.
16. Rakina A.A., Soldatova E.A. Modifitsirovannye biodegradiруемymi polimerami caltsiy-fosfatnye pokrytiya na poverhnosti titanovykh implantatov. Otsenka immunoy reaktsii organizma cheloveka [Modified by biodegradable polymers, calcium-phosphate coatings on the surface of titanium implants. Assessment of the immune response of the human body] // *Perspektivnye materialy konstruktsionnogo i meditsinskogo naznacheniya: sbornik trudov Mezhdunarodnoy nauchno-tehnicheskoy molodezhnoy konferentsii*. Tomsk, 2018. P. 363–364. In Russian.
17. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of cell viability by the alamarBlue assay // *Cold Spring Harbor Protocols*. 2018. V. 2018, № 6. P. 462–470.
18. Abd-elrhman Y. et al. Compatibility assessment of new V-free low-cost Ti–4.7 Mo–4.5 Fe alloy for some biomedical applications // *Materials & Design*. 2016. V. 97. P. 445–453.

19. Ratner B.D. A perspective on titanium biocompatibility // *Titanium in medicine*. Berlin; Heidelberg : Springer, 2001. P. 1–12.
20. Strieter R.M. et al. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta // *Science*. 1989. V. 243, № 4897. P. 1467–1469.
21. Dinarello C.A. Biology of interleukin 1 // *The FASEB Journal*. 1988. V. 2, № 2. P. 108–115.
22. Akira S. et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF) // *The FASEB Journal*. 1990. V. 4, № 11. P. 2860–2867.
23. Saraiva M., O'garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // *Nature reviews immunology*. 2010. V. 10, № 3. P. 170–181.

Information about the authors:

Volokhova Apollinariya Aleksandrovna, postgraduate student at the National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: rapollinariya@gmail.com

Soldatova Elena Aleksandrovna, postgraduate student at the National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: kleine_harey92@mail.ru

Churina Elena Georgievna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Organic Chemistry, National Research Tomsk State University, Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: lena1236@yandex.ru

Laput Olesya Aleksandrovna, postgraduate student at the National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: olesyalaput@gmail.com

Tverdokhlebov Sergei Ivanovich, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Scientific and Educational Center named after B.P. Weinberg of the National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). E-mail: tverd@tpu.ru

УДК 546.06

DOI: 10.17223/24135542/19/4

А.А. Красников, Е.С. Львова, И.А. Курзина

*Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

Синтез и исследование физико-химических свойств цеолитоподобных имидазолатных каркасов

Представлен экологичный гидротермальный метод синтеза ZIF-8, гибридных материалов Zn–Co–ZIF с высокой величиной удельной поверхности (1 000–1 200 м²/г по БЭТ) и размером частиц 390–700 нм. Особенностью предложенного метода синтеза является то, что структура ZIF образуется в гидротермальных условиях без использования модуляторов роста кристаллической структуры (TEA, бутиламин, формиаты) и неэкологичных органических растворителей (метанол, ДМФ). Образование одной кристаллической фазы металлоорганического каркаса подтверждено методом РФА.

Ключевые слова: гидротермальный синтез, гибридные материалы, ZIF-8, Zn–Co–ZIF, MOF.

Введение

Цеолитоподобные имидазолатные каркасы (ZIF) представляют собой семейство микропористых металл-органических каркасов (MOF). Они сочетают в себе преимущества MOF – постоянную пористость и большую площадь поверхности, высокую концентрацию центров переходных металлов – с высокой термической и химической стабильностью цеолитов [1]. ZIF-8 имеет структуру, состоящую из ионов Zn^{2+} и 2-метилимидазола, соединяющихся в тетраэдры, которые формируют трехмерный каркас (рис. 1) с топологией содалита (SOD) с размерами 6-кольцевых окон $\sim 3,40$ Å, соединяющихся с большими полостями $\sim 11,6$ Å.

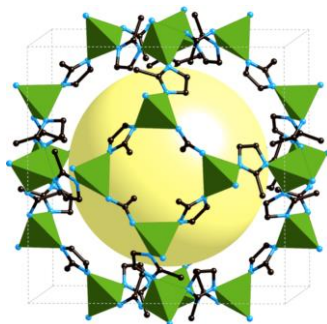


Рис. 1. Кристаллическая структура ZIF-8 с топологией содалита [2]. Тетраэдры ZnN_4 обозначены зеленым цветом, желтый шар – полость в структуре, атомы N – голубые, C – черные, H – опущены для ясности

В настоящее время ZIF являются лучшими пористыми материалами для селективного улавливания CO_2 [3], применяются как мембраны для разделения водорода от других газов, алканов / алкенов, используются в гетерогенном катализе и решении экологических проблем с его помощью, доставке лекарств [4].

Традиционными способами синтеза для MOF и ZIF являются сольво- / гидротермальный методы, микроволновый, механохимический, сонохимический методы синтеза, золь-гель синтез [5]. Сольвотермальный метод синтеза требует высокой температуры и значительного количества времени, использования органических растворителей, таких как N,N-диметилформамид (ДМФ), метанол и модуляторы роста кристаллической структуры (триэтиламин, н-бутиламин, формиаты и т.д.). Поскольку органические растворители и модуляторы дороги, токсичны, легковоспламеняемы и могут вызывать загрязнение окружающей среды, в последние годы актуальна разработка «зеленых» методов синтеза ZIF в водном растворе, чтобы синтез нашел широкое применение, был легким и экологически безопасным.

Поэтому целью нашей работы стало получение материалов ZIF-8, Zn-Co-ZIF (75/25) и Zn-Co-ZIF (50/50) с высокой величиной удельной поверхности гидротермальным методом без использования экологически небезопасных компонентов.

Экспериментальная часть

Образцы металлоорганического каркаса ZIF-8 и гибридных материалов Zn-Co-ZIF (75/25) и Zn-Co-ZIF (50/50) получены методом гидротермального синтеза согласно методике ZIF-67 [6] с изменением мольного соотношения прекурсоров. Необходимое количество прекурсоров $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ и 2-метилимидазола растворяли в дистиллированной воде, приготовленной по ГОСТ 6709–72, смешивали растворы, тщательно перемешивали и переносили в тefлоновый автоклав, который помещали в сушильный шкаф на 40 мин при температуре 120°C . Полученный образец промывали 2 раза водой при температуре 50°C , затем сушили в течение ночи.

Определение величины удельной поверхности и текстурных характеристик проводили методом низкотемпературной адсорбции азота на анализаторе 3Flex (Micrometrics). Перед началом измерений образцы массой 30–40 мг дегазировали 1 ч при 90°C , 3 ч при 150°C (Micrometrics, VacPrep 061). Для построения распределения микропор по размерам использовали метод Хорвата–Кавазое. Исследование фазового состава металлоорганического каркаса проводили методом РФА с использованием дифрактометра Rigaku Miniflex 600 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, $2\theta = 6\text{--}72^\circ$, скорость непрерывного сканирования 3 град/мин). Идентификацию продуктов синтеза проводили по международному банку данных PDF-2. Фазообразование полученных материалов изучали при помощи ИК-спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Agilent Technologies Cary 600. Морфологию и размеры частиц

определяли на сканирующем электронном микроскопе с катодом Шоттки Tescan MIRA 3 LMU (TESCAN ORSAY HOLDING, Brno, Czech Republic), ускоряющее напряжение (HV) 20 кВ, предварительно на образцы было нанесено углеродное токопроводящее покрытие в установке Quorum Technologies EMITECH K450X (Quorum Technologies, Laughton, UK).

Результаты и их обсуждение

На рис. 2 представлены рентгенограммы, полученные для ZIF-8, ZIF-67 и гибридов на их основе Zn–Co–ZIF. Данные РФА показывают, что полученные образцы имеют эталонную структуру базолита-Z1200T (ZIF-8) и представляют собой одну фазу (ZIF-8, Zn–Co–ZIF (75/25 и 50/50)). Материалы, содержащие в своем составе замещенные ионы Co^{2+} , также соответствуют указанной структуре, что говорит об успешном изоморфном замещении.

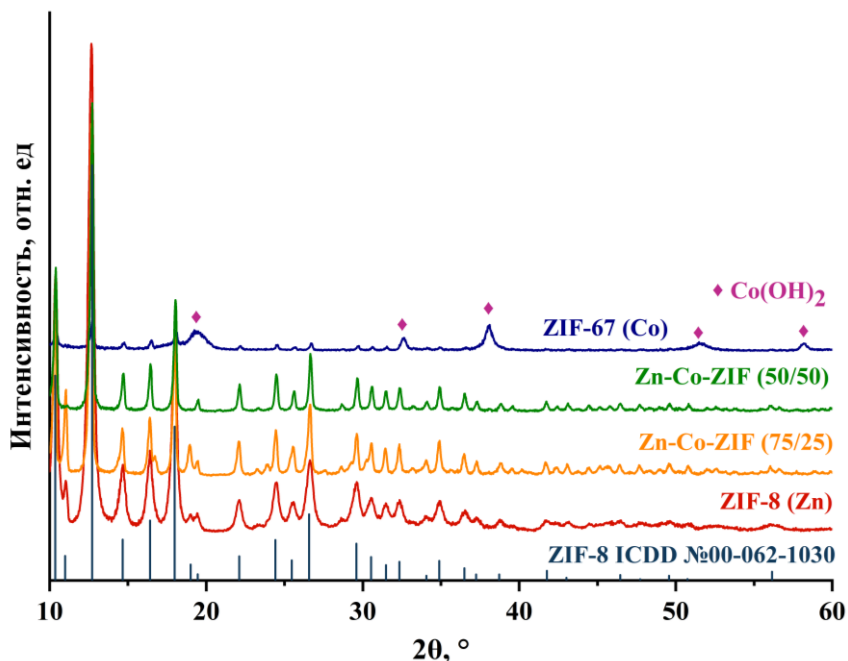


Рис. 2. Рентгенограммы образцов ZIF-8, ZIF-67 и гибридов на их основе Zn–Co–ZIF и данные кристаллографической базы

Образец ZIF-67 имеет слабые рефлексы указанной структуры (ZIF-8), что говорит о формировании структуры ZIF-67, однако в ходе промывания образца после синтеза было отмечено, что происходит изменение цвета и структуры материала. Рентгенограмма образца ZIF-67 показывает преобладание фазы $\text{Co}(\text{OH})_2$, что обусловлено гидролизом имидазолат кобальта.

Методом низкотемпературной адсорбции азота установлено, что образцы описываются изотермой типа I (рис. 3, а), что указывает на микропористую природу материалов. В области высоких давлений наблюдается явление гистерезиса из-за вторичной пористости. Измеренная площадь поверхности по БЭТ для большинства материалов составила 1 000–1 200 м²/г, объем микропор составил около 0,6 см³/г, диаметр микропор около 1,4 нм, что соответствует литературным данным [7].

Для образца ZIF-67 наблюдаются наименьшие объем пор и величина удельной поверхности из всех исследованных образцов, поскольку произошёл гидролиз структуры с образованием гидроксида кобальта (рис. 3, таблица).

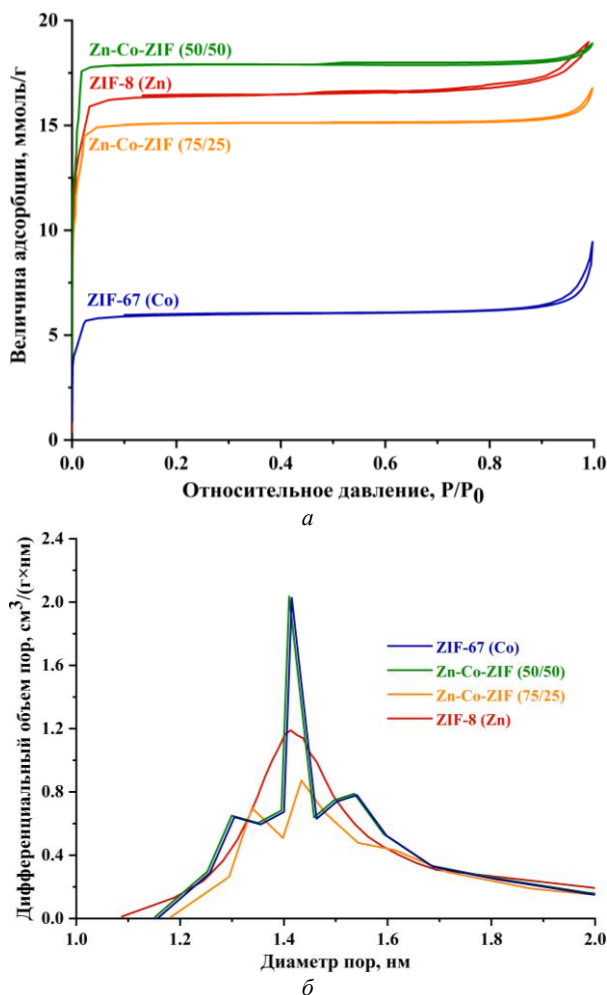


Рис. 3. Изотерма низкотемпературной адсорбции-десорбции азота (а) и дифференциальная кривая распределения микропор по размерам (б) для образцов ZIF

Текстурные характеристики образцов

Образец	$S_{уд.}(БЭТ), м^2/г$	$V_{пор.}, см^3/г$
ZIF-8 (Zn)	1 160	0,61
Zn–Co–ZIF (75/25)	1 002	0,58
Zn–Co–ZIF (50/50)	1 200	0,65
ZIF-67 (Co)	412	0,3

Результаты электронно-микроскопических исследований морфологии частиц приведены на рис. 4. Очевидно, что для образцов ZIF-8 и Zn–Co–ZIF (50/50) частицы имеют форму, близкую к сферической (см. рис. 4, а, з), образцы Zn–Co–ZIF (75/25) и ZIF-67 показывают форму частиц, близкую к ромбоэдрической (см. рис. 4, б, в).

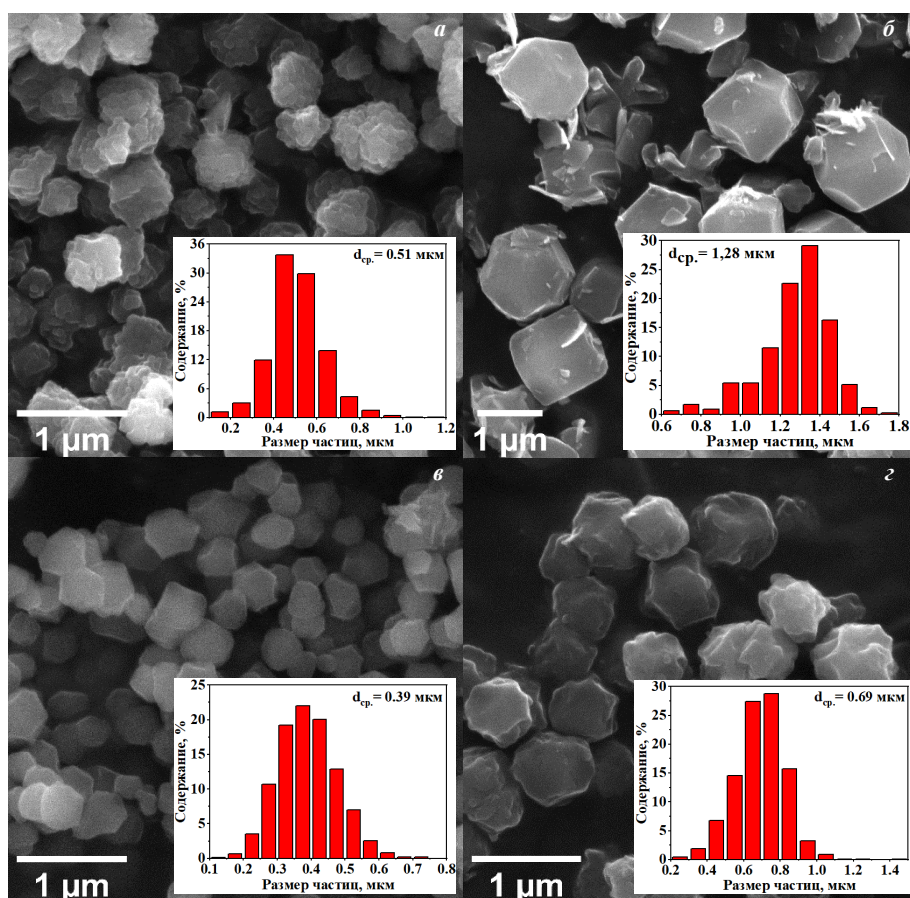


Рис. 4. Снимки РЭМ образцов:
а – ZIF-8, б – ZIF-67, в – Zn–Co–ZIF (75/25), з – Zn–Co–ZIF (50/50)

Для всех образцов наблюдается узкое распределение частиц по размерам ($\sigma < 0,2$): для ZIF-8 в диапазоне 0,1–0,9 мкм, средний размер частиц

составил $0,51 \pm 0,13$ мкм; для Zn–Co–ZIF (75/25) в диапазоне 0,15–0,65 мкм, средний размер частиц составил $0,39 \pm 0,08$ мкм; для образца Zn–Co–ZIF (50/50) в диапазоне 0,3–1 мкм, средний размер частиц составил $0,69 \pm 0,14$ мкм; для образца ZIF-67 в диапазоне 1–1,8 мкм, средний размер частиц составил $1,44 \pm 0,17$ мкм. Значительное увеличение размера частиц образца ZIF-67 обусловлено гидролизом его структуры до гидроксида кобальта, имеющего больший размер частиц.

По данным ИК-спектроскопии, наблюдается колебание валентных связей $\text{Me}^{2+}\text{--N}$ в области частот 430 см^{-1} , что может говорить о формировании связи $\text{Me}^{2+}\text{--2-метилимидазол}$ и обусловлено образованием координационных связей МОКП (рис. 5).

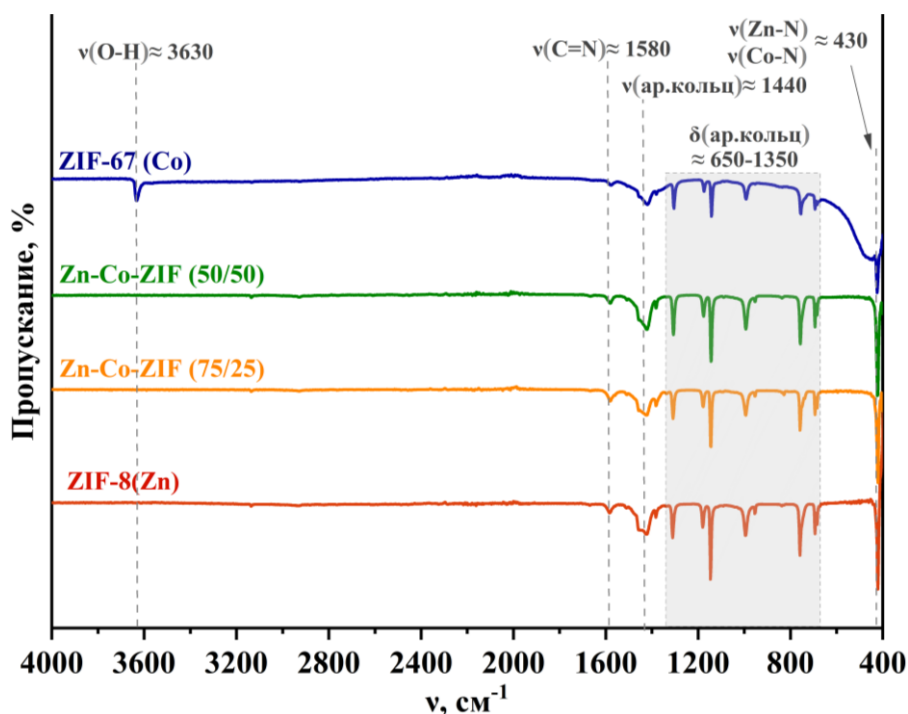


Рис. 5. ИК-спектры образцов ZIF

Исчезновение валентного колебания N–H при $1\,846\text{ см}^{-1}$ 2-метилимидазола указывает на отсутствие некоординированных молекул [8]. Область валентных ($1\,440\text{ см}^{-1}$) и деформационных ($650\text{--}1\,350\text{ см}^{-1}$) колебаний принадлежит ароматической системе 2-метилимидазола. Присутствуют валентные колебания C=N в области частот $1\,580\text{ см}^{-1}$, показывающие соответствующие связи в кольце 2-метилимидазола.

Как указывалось ранее, образец ZIF-67 подвергся гидролизу, о чем свидетельствует появление колебания OH-группы гидроксида кобальта в области частот $3\,630\text{ см}^{-1}$ на указанном спектре.

Выводы

В результате проведенных исследований была разработана методика гидротермального синтеза ZIF-8 и ZIF-67, Zn–Co–ZIF (75/25) и Zn–Co–ZIF (50/50) с высокими значениями удельной поверхности ($1\,000\text{--}1\,200\text{ м}^2/\text{г}$) без использования экологически небезопасных компонентов. Методом РФА определено, что все образцы имеют структуру базолита-Z1200T (ZIF-8), гибридные материалы, содержащие замещенные ионы Co^{2+} , соответствуют указанной структуре без образования посторонних рефлексов, что говорит об изоморфном замещении. Установлено, что ZIF-8 и Zn–Co–ZIF (50/50) имеют частицы с формой, близкой к сферической, средний размер частиц $0,51 \pm 0,13\text{ мкм}$ и $0,69 \pm 0,14\text{ мкм}$ соответственно, ZIF-67 и Zn–Co–ZIF (75/25) показывают форму частиц, близкую к ромбоэдрической, средний размер частиц $1,44 \pm 0,17\text{ мкм}$ и $0,39 \pm 0,08\text{ мкм}$ соответственно. Показано, что при промывании образца ZIF-67 происходит частичный гидролиз структуры, о чем свидетельствуют рефлексы дифрактограммы (образование гидроксида кобальта и остаточные рефлексы структуры ZIF-67).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (проект № 0721-2020-0037) с использованием оборудования Томского регионального центра коллективного пользования ТГУ.

Литература

1. Phan A.N.H. et al. Synthesis, structure, and carbon dioxide capture properties of zeolitic imidazolate frameworks // *Accounts of Chemical Research*. 2009. V. 1. P. 58–67.
2. Ortiz A.U. et al. What makes zeolitic imidazolate frameworks hydrophobic or hydrophilic? The impact of geometry and functionalization on water adsorption // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2014. V. 16, № 21. P. 9940–9949.
3. Banerjee R. et al. High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO₂ capture // *Science*. 2008. V. 319, № 5865. P. 939–943.
4. Chen B. et al. Zeolitic imidazolate framework materials: recent progress in synthesis and applications // *Journal of Materials Chemistry A*. 2014. V. 2, № 40. P. 16811–16831.
5. Lee Y.R. et al. ZIF-8: a comparison of synthesis methods // *Chemical Engineering Journal*. 2015. V. 271. P. 276–280.
6. Shi Q. et al. Synthesis of ZIF-8 and ZIF-67 by steam-assisted conversion and an investigation of their tribological behaviors // *Angewandte Chemie*. 2011. V. 123, № 3. P. 698–701.
7. Jing H.P. et al. Photocatalytic degradation of methylene blue in ZIF-8 // *RSC Advances*. 2014. V. 4, № 97. P. 54454–54462.
8. Zhou K. et al. Characterization and properties of Zn/Co zeolitic imidazolate frameworks vs. ZIF-8 and ZIF-67 // *Journal of Materials Chemistry A*. 2017. V. 5, № 3. P. 952–957.

Информация об авторах:

Красников Алексей Андреевич, аспирант кафедры ВМС и нефтехимии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: alexey.krasnikov@gmail.com

Львова Екатерина Сергеевна, студент кафедры физической и коллоидной химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: EkaterinaLvova@gmail.com

Курзина Ирина Александровна, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kurzina99@mail.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2020, 19, 37–44. DOI: 10.17223/24135542/19/4

A.A. Krasnikov, E.S. Lvova, I.A. Kurzina

National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

Synthesis and study of physical-chemical properties of zeolitic imidazolate framework

In this report, we present for the first time an environmentally friendly hydrothermal synthesis method for ZIF-8, Zn-Co-ZIF hybrid materials with a high specific surface area of 1000-1200 m²/g BET and a particle size of 390-700 nm. A feature of the synthesis method proposed by us is that ZIF is formed under hydrothermal conditions without the use of crystal structure growth modulators (TEA, n-butylamine) and non-ecological organic solvents (methanol, DMF). The formation of one crystalline phase of the organometallic framework was confirmed by XRD.

Keywords: hydrothermal synthesis, hybrid materials, ZIF-8, Zn-Co-ZIF, MOF.

References

1. Phan A.N.H. et al. Synthesis, structure, and carbon dioxide capture properties of zeolitic imidazolate frameworks // *Accounts of Chemical Research*. 2009. V. 1. P. 58–67.
2. Ortiz A.U. et al. What makes zeolitic imidazolate frameworks hydrophobic or hydrophilic? The impact of geometry and functionalization on water adsorption // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2014. V. 16, № 21. P. 9940–9949.
3. Banerjee R. et al. High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO₂ capture // *Science*. 2008. V. 319, № 5865. P. 939–943.
4. Chen B. et al. Zeolitic imidazolate framework materials: recent progress in synthesis and applications // *Journal of Materials Chemistry A*. 2014. V. 2, № 40. P. 16811–16831.
5. Lee Y.R. et al. ZIF-8: a comparison of synthesis methods // *Chemical Engineering Journal*. 2015. V. 271. P. 276–280.
6. Shi Q. et al. Synthesis of ZIF-8 and ZIF-67 by steam-assisted conversion and an investigation of their tribological behaviors // *Angewandte Chemie*. 2011. V. 123, № 3. P. 698–701.
7. Jing H.P. et al. Photocatalytic degradation of methylene blue in ZIF-8 // *RSC Advances*. 2014. V. 4, № 97. P. 54454–54462.
8. Zhou K. et al. Characterization and properties of Zn/Co zeolitic imidazolate frameworks vs. ZIF-8 and ZIF-67 // *Journal of Materials Chemistry A*. 2017. V. 5, № 3. P. 952–957.

Information about the authors:

Krasnikov Alexey Andreevich, post-graduate student, Department of Macromolecular Compounds and Petrochemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: alexey.krasnickov@gmail.com

Lvova Ekaterina Sergeevna, student, Department of Physical and Colloidal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: EkaterinaLvova@gmail.com

Kurzina Irina Aleksandrovna, Dr. of Physics and Mathematics, Professor, Department of Physical and Colloidal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: kurzina99@mail.ru

УДК 539.1.043

DOI: 10.17223/24135542/19/5

У.В. Горошкина, О.А. Лапуть, И.А. Курзина

*Национальный исследовательский Томский государственный университет
(г. Томск, Россия)*

Влияние ионно-плазменной обработки на поверхностные физико-химические свойства материалов на основе полилактида и гидроксиапатита

Показано влияние имплантации ионов серебра и углерода при дозе облучения $1 \cdot 10^{16}$ ион/см², ускоряющем напряжении 20 кВ и обработки низкотемпературной атмосферной плазмой тлеющего разряда в потоке аргона при варьировании параметров обработки (температура 30 и 45°C, длительность импульса 1 и 5 мкс) на физико-химические свойства поверхности композиционного материала на основе полилактида и гидроксиапатита в массовом соотношении компонентов 60/40. Элементный состав поверхности композита до и после модификации исследован методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. По результатам рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии установлено, что при ионном и плазменном воздействии наблюдаются обратные процессы, протекающие в условиях обработки. Показано, что поверхностная модификация оказывает влияние на изменение химического состава: наблюдается изменение атомного содержания углерода и кислорода. По соотношению атомных концентраций основных элементов можно отметить, что при ионной имплантации происходит карбонизация поверхности, поскольку углеродные связи становятся больше, а при плазменной модификации окисление – за счет увеличения числа атомов кислорода на поверхности.

Выявлено, что в условиях поверхностной обработки наблюдается протекание параллельных реакций: деструкция и сшивка полимерных связей. При ионно-плазменной обработке происходит увеличение кальций-фосфатного соотношения, следовательно, энергетическая модификация оказывает влияние также на стехиометрию гидроксиапатита в составе композиционного материала. Краевой угол смачивания измерялся методом лежащей капли при контакте с водой, глицерином и этиленгликолем. Установлено, что поверхностная модификация оказывает влияние на гидрофобно / гидрофильный баланс поверхности композиционного материала на основе полилактида и гидроксиапатита. Доказано, что при введении в поверхность композита ионов серебра и углерода увеличивается гидрофобность поверхности, в то время как обработка плазмой оказывает влияние на улучшение смачиваемости поверхности материала, наблюдается снижение значения краевого угла смачивания, этот процесс сопровождается увеличением свободной поверхностной энергии, что говорит об улучшении адгезионных характеристик плазменно-модифицированного материала.

Ключевые слова: полилактид, гидроксиапатит, композиционные материалы, поверхностная модификация, ионная имплантация, низкотемпературная атмосферная плазма, элементный состав, смачиваемость.

Введение

Материалы на основе полилактида (ПЛ) и гидроксиапатита (ГА) широко применяются в современной медицине, в частности в тканевой инженерии [1, 2]. Полимерные материалы обладают достаточно низкой поверхностной энергией, а неорганические матрицы, такие как ГА, наоборот, характеризуются высокой, поэтому все чаще в качестве материалов биомедицинского назначения используют композиционные материалы на основе полимерной и неорганической составляющих. Применяемые в медицине материалы на полимерной основе имеют низкую гидрофильность, в то время как для изделий медицинского назначения желательна гидрофильная и одновременно хорошо развитая поверхность для лучшей адгезии живых клеток. Известно, что данная проблема может быть решена путем обработки поверхности потоками низкотемпературной плазмы [3, 4] и методом ионной бомбардировки [5, 6], так как они являются эффективными методами поверхностной модификации полимерных и композиционных материалов с точки зрения изменения физико-химических свойств для активации поверхности и улучшения биосовместимости [7].

Цель данной работы – исследование влияния модификации ионами серебра и углерода при экспозиционной дозе облучения $1 \cdot 10^{16}$ ион/см², а также низкотемпературной плазмой в потоке аргона при длительностях импульса 1 и 5 мкс на физико-химические свойства поверхности композиционного материала на основе полилактида и гидроксиапатита (ПЛ/ГА) в массовом соотношении компонентов 60/40.

Экспериментальная часть

Получение экспериментальных образцов ПЛ/ГА 60/40 было ранее описано в работе [3]. Имплантация ионов серебра и углерода производилась с применением экспериментальной установки MEVVA-II, которая состоит из магнитного сепаратора, вакуумной камеры и коллектора ионов. Ионную имплантацию проводили до достижения экспозиционной дозы облучения $1 \cdot 10^{16}$ ион/см² при ускоряющем напряжении 20 кВ. Энергия имплантируемых ионов определялась произведением ускоряющего напряжения на значение средней зарядности ионов и составляла 40 и 20 кэВ для ионов серебра и углерода соответственно. Модификацию поверхности композиционных материалов ПЛ/ГА 60/40 в низкотемпературной плазме тлеющего разряда проводили на уникальном генераторе плазмы при варьировании температуры плазмы (30 и 45°С) и длительности импульса (1 и 5 мкс). Элементный состав поверхности композита до и после модификации был исследован методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) с помощью PHIX-toolautomated XPS microprobe. Дальнейший анализ элементного состава был проведен с использованием программного обеспечения Casa XPS. Краевой угол смачивания при контакте с водой, глицерином и этиленгликолем измерялся на приборе EasyDrop, Kruss методом лежащей капли.

Результаты

Согласно результатам РФЭ-спектров C1s для композитов ПЛ/ГА 60/40 установлено, что для образцов, обработанных ионами серебра и углерода, уменьшается доля связи атома углерода в координации —O—C=O примерно в 1,4 раза, при увеличении доли связи в координации $\text{CH}_3\text{—C}$ в 1,3 раза (табл. 1), следовательно, в поверхностных слоях модифицированного композиционного материала происходят процессы деструкции полимерных связей. После обработки материала низкотемпературной плазмой, напротив, увеличивается доля связи атома углерода в координации —O—C=O примерно в 1,1 раза, при снижении доли связей —O—CH в 2,5 раза и увеличении $\text{—CH}_3\text{—C}$ примерно в 1,5 раза. Вероятно, в поверхности композита ПЛ/ГА 60/40 вследствие обработки плазмой аргона наблюдается протекание серии параллельных реакций: разрушение (деструкция) полимера, сопровождающееся образованием свободных радикалов, и сшивка полимерных макромолекул с образованием поперечных химических связей.

Таблица 1

Значения энергий связи исходного композиционного материала ПЛ/ГА 60/40 до и после плазменной модификации

Образец	C1s			O1s		[C ат. %]/ [O ат. %]	[Ca ат. %]/ [P ат. %]
	1 (CH ₃ -C)	2 (-O-CH-)	3 (-C=O)	1 (C=O)	2 (C-O)		
	Энергия связи, эВ			Энергия связи, эВ			
	285,00	286,98	289,06	532,25	533,66		
ПЛ/ГА исходный	40,96	33,67	25,36	45,66	54,34	1,03	1,35
ПЛ/ГА + Ag ²⁺	54,90	27,30	17,80	47,76	52,24	1,76	1,79
ПЛ/ГА + C ⁺	49,99	31,47	18,54	39,91	60,09	2,64	1,80
ПЛ/ГА + плазма 1 мкс	61,27	11,72	27,01	78,72	21,28	0,24	1,45
ПЛ/ГА + плазма 5 мкс	65,59	7,55	26,86	83,61	16,39	0,26	1,41

По результатам РФЭ-спектров O1s видно, что для образцов ПЛ/ГА 60/40, обработанных плазмой в потоке аргона, наблюдается тенденция к увеличению доли карбонильных связей (C=O), что свидетельствует о протекающих в материале процессах окисления (см. табл. 1). Обнаружено, что плазменная обработка приводит к снижению доли связей —C—O с энергией связи 533,66 эВ в 2,5 и 3,3 раза и увеличению доли связи —C=O с энергией связи 532,25 эВ в 1,7 и 1,8 раз для композитов, обработанных плазмой с длительностью импульса 1 и 5 мкс соответственно. Таким образом, выявлено протекание окисления в условиях плазменного воздействия. При ионно-плазменной обработке происходит увеличение кальций-фосфатного соотношения, следовательно, энергетическая модификация оказывает влияние также на стехиометрию ГА в составе композита.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что после обработки образцов ПЛ/ГА ионами серебра и углерода наблюдается увеличение краевого угла смачивания при контакте с водой, этиленгликолем и глицерином с одновременным снижением общей поверхностной энергии.

Таблица 2

Значения краевого угла смачивания поверхности исходного ПЛ/ГА 60/40 до и после плазменной модификации

Образец	Краевой угол смачивания θ , град			Поверхностная энергия, мН/м		
	Вода	Глицерин	Этиленгликоль	Общая	Полярная	Дисперсионная
ПЛ/ГА исходный	58,6	67,6	40,6	41,76	34,38	7,38
ПЛ/ГА + Ag ²⁺	71,5	80,3	42,9	31,14	23,26	7,87
ПЛ/ГА + C ⁺	72,3	79,0	44,8	32,95	14,69	18,25
ПЛ/ГА + плазма 1 мкс	21,9	53,9	15,3	97,10	93,10	4,00
ПЛ/ГА + плазма 5 мкс	56,0	45,6	17,6	54,11	40,04	14,07

После обработки образцов ПЛ/ГА 60/40 плазмой в потоке аргона наблюдается снижение краевого угла смачивания при контакте с тремя жидкостями относительно исходного образца. Установлено, что модификация поверхности композиционного материала низкотемпературной плазмой оказывает влияние на возрастание поверхностной энергии с 41,76 мН/м до 97,10 и 54,11 мН/м при обработке с длительностью импульса 1 и 5 мкс соответственно. При этом наблюдаются увеличение полярной составляющей поверхностной энергии (сильные взаимодействия атомов поверхности с адсорбируемыми молекулами жидкости и водородные связи) и уменьшение дисперсионной составляющей (силы Ван-дер-Ваальса и другие неспецифические взаимодействия), что свидетельствует об улучшении адгезионных свойств материалов.

Заключение

Таким образом, изучено влияние модификации ионами серебра и углерода, а также низкотемпературной плазмы в потоке аргона на физико-химические свойства поверхности композиционного материала на основе ПЛ/ГА. Выявлено, что в условиях поверхностной обработки наблюдается протекание параллельных реакций: деструкция и сшивка полимерных связей. При ионно-плазменной обработке происходит увеличение кальций-фосфатного соотношения, следовательно, энергетическая модификация оказывает влияние также на стехиометрию ГА в составе композита. Установлено, что модификация поверхности композита плазмой оказывает влияние на увеличение свободной поверхностной энергии, что свидетельствует об улучшении адгезионных свойств материала.

Литература

1. Loo J.S.C., Ooi C.P., Boey F.Y.C. Degradation of poly (lactide-coglycolide) (PLGA) and poly(-lactide) (PLA) by electron beam radiation // *Biomaterials*. 2005. V. 26. P. 1359–1367.
2. Mazumder S., Nayak A.K., Ara T.J., Hasnain M.S. Hydroxyapatite composites for dentistry // *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*. 2019. V. 7. P. 123–143.
3. Laput O.A., Vasenina I.V., Salvadory M.C., Savkin K.P., Kurzina I.A. Low-temperature plasma treatment of polylactic acid and PLA/HA composite material // *Journal of Materials Science*. 2019. № 54. P. 11726–11738.
4. Laput O.A., Ochered'ko A.N., Vasenina I.V., Yan Ch., Goroshkina U.V., Ivonin I.V. Effect of low-temperature plasma barrier discharge on elemental composition and wettability of polylactic acid surface // *AIPConferenceProceedings*. 2020. № 2310. P. 020179.
5. Лапуть О.А., Васенина И.В., Курзина И.А. Влияние имплантации ионов Ag^{2+} и C^+ на поверхностные физико-химические свойства полилактида, гидроксиапатита и композиционных материалов на их основе // *Физика и химия обработки материалов*. 2019. № 2. С. 5–13.
6. Vasenina I.V., Laput O.A., Kurzina I.A. Regularities of PLA mechanical property modification under ion implantation conditions // *Vacuum*. 2021. V. 187. P. 110105.
7. Hardianti D., Hidayat N., Kurniawan R. Study of NanoHydroxyapatite: PolyLactide Acid (n-HA:PLA) Composites and Their Biocompatibility, Bioactivity, and Biodegradability Characteristics // *Materials Science and Engineering*. 2019. V. 515. P. 370–375.

Информация об авторах:

Горошкина Ульяна Викторовна, студент кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: ugoroshkinau@gmail.com

Лапуть Олеся Александровна, аспирант кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии, мл. науч. сотр. лаборатории химических технологий Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: olesyalaput@gmail.com

Курзина Ирина Александровна, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kurzina99@mail.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2020, 19, 45–50. DOI: 10.17223/24135542/19/5

U.V. Goroshkina, O.A. Laput, I.A. Kurzina

National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)

Effect of ion-plasma treatment on the surface physic-chemical properties of materials based on polylactide and hydroxyapatite

In the present work the effect of silver and carbon ions implantation at irradiation dose of $1 \cdot 10^{16}$ ions/cm², accelerating voltage 20 kV and of treatment by low-temperature argon plasma at varying temperature and pulse durations of 1 and 5 μ s on physical and chemical properties of a polylactic acid/hydroxyapatite composite surface is presented. The elemental composition of the composite surface before and after modification was investigated by X-ray photoelectron spectroscopy. It was found that under ion-plasma exposure, reverse processes are observed that occur under processing conditions according to the results of X-ray photoelectron spectroscopy. It is shown that the surface modification affects the change in the

chemical composition: a change in the atomic content of carbon and oxygen is observed. After ion implantation, carbonization of the surface was occurred, since there are more carbon bonds. With plasma modification, oxidation was occurred due to an increase of oxygen atoms on the surface. It was revealed that under surface treatment, parallel reactions are observed: destruction and cross-linking of polymer bonds. During ion-plasma treatment, the calcium-phosphate ratio increases; therefore, energy modification affects the stoichiometry of hydroxyapatite in the composition of the composite material. The contact angle was measured by the lying drop method in contact with water, glycerol, and ethylene glycol. It was found that the surface modification affects the hydrophobic / hydrophilic balance of the composite material's based on polylactic acid and hydroxyapatite surface. It has been proved the bombardment of silver and carbon ions into the composite surface the hydrophobicity was increased. Plasma treatment affects on improving the wettability of the material surface. A decrease in the value of the contact angle is observed. This process is accompanied by an increase in free surface energy, which indicates an improvement in the adhesion characteristics of the plasma-modified material.

Keywords: polylactic acid, hydroxyapatite, composite materials, surface modification, ion implantation, low-temperature atmospheric plasma, elemental composition, wettability.

References

1. Loo J.S.C., Ooi C.P., Boey F.Y.C. Degradation of poly (lactide-coglycolide) (PLGA) and poly(-lactide) (PLA) by electron beam radiation // *Biomaterials*. 2005. V. 26. P. 1359–1367.
2. Mazumder S., Nayak A.K., Ara T.J., Hasnain M.S. Hydroxyapatite composites for dentistry // *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*. 2019. V. 7. P. 123–143.
3. Laput O.A., Vasenina I.V., Salvadory M.C., Savkin K.P., Kurzina I.A. Low-temperature plasma treatment of polylactic acid and PLA/HA composite material // *Journal of Materials Science*. 2019. № 54. P. 11726–11738.
4. Laput O.A., Ochered'ko A.N., Vasenina I.V., Yan Ch., Goroshkina U.V., Ivonin I.V. Effect of low-temperature plasma barrier discharge on elemental composition and wettability of polylactic acid surface // *AIPConferenceProceedings*. 2020. № 2310. P. 020179.
5. Laput O.A., Vasenina I.V., Kurzina I.A., Vlijanie implantatsii ionov Ag^{2+} i C^+ na poverhnostnye fiziko-himicheskie svoystva polilaktida, gidroksiapatita i kompozitsionnykh materialov na ih osnove [Effect of implantation of Ag^{2+} and C^+ ions on the surface physico-chemical properties of polylactide, hydroxyapatite and composite materials based on them] // *Phizika i himiya obrabotki materialov*. 2019. № 2. C. 5–13. In Russian.
6. Vasenina I.V., Laput O.A., Kurzina I.A. Regularities of PLA mechanical property modification under ion implantation conditions // *Vacuum*. 2021. V. 187. P. 110105.
7. Hardianti D., Hidayat N., Kurniawan R. Study of NanoHydroxyapatite: PolyLactide Acid (n-HA:PLA) Composites and Their Biocompatibility, Bioactivity, and Biodegradability Characteristics // *Materials Science and Engineering*. 2019. V. 515. P. 370–375.

Information about the authors:

Goroshkina Ulyana Viktorovna, student at the Department of High Molecular Compounds and Petrochemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: ugoroshkinau@gmail.com

Laput Olesya Aleksandrovna, graduate student at the Department of High Molecular Compounds and Petrochemistry, junior researcher of the Chemical technology laboratory, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: olesyalaput@gmail.com

Kurzina Irina Aleksandrovna, Dr. of Physics and Mathematics, Professor, Department of Physical and Colloidal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: kurzina99@mail.ru