

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
"Московский физико-технический институт (государственный университет)"

На правах рукописи

Васильева Татьяна Михайловна

ПОЛУЧЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И МАТЕРИАЛОВ НА  
ОСНОВЕ ПРОЦЕССОВ, СТИМУЛИРОВАННЫХ  
ПУЧКОВО-ПЛАЗМЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ВЕЩЕСТВО

01.04.08 – физика плазмы

автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора технических наук

МОСКВА – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Московский физико-технический институт (государственный университет)"

Официальные оппоненты: Доктор технических наук, академик РАН, директор научно-образовательного инновационного центра «Новые космические технологии и наземные высокотехнологичные процессы» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», г. Москва,  
**Анатолий Анатольевич Коротеев**

Доктор физико-математических наук, профессор, начальник лаборатории кинетики слабоионизованной плазмы акционерного общества "Государственный научный центр Российской Федерации Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований", г. Троицк, МО,  
**Юрий Семенович Акишев**

Доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории "Химия гибридных наноматериалов и супрамолекулярных систем» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, г. Иваново,  
**Валерий Александрович Титов**

Ведущая организация: Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России) Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН), г. Москва.

Защита состоится «19» октября 2016 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.110.02 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Объединенного института высоких температур Российской академии наук (ОИВТ РАН) по адресу: 125412, г. Москва, ул. Ижорская, д. 13, стр. 2, экспозал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ОИВТ РАН. Отзывы на автореферат просьба присылать по адресу: 125412, г. Москва, ул. Ижорская, д. 13, стр. 2, ОИВТ РАН.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.110.02

кандидат физико-математических наук



М.М. Васильев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Низкотемпературная плазма уже достаточно давно используется как основа различных технологий обработки материалов и получения продуктов, обладающих уникальными физико-химическими свойствами. Разработаны разнообразные плазменные установки, в которых реализуются процессы термического и плазмохимического воздействия на вещество. Наиболее широко представлены и достаточно детально изучены физико-химические процессы в плазме газовых разрядов различных частотных диапазонов, генерируемой в газах с давлениями от сотых долей Торр вплоть до атмосферного. Являясь сильнонеравновесной, особенно, при низких давлениях, и химически активной, эта плазма с успехом применяется для поверхностной обработки материалов, осаждения покрытий, плазменно-стимулированного синтеза и декомпозиции неорганических и органических соединений. Известны и недостатки газоразрядных реакторов, ограничивающие их использование. В первую очередь – это контракция газового разряда при повышении давления, что делает практически невозможным формирование больших реакционных объемов. Реакционные объемы, как правило, неоднородны: в них могут возникать зоны с высоким энерговыделением, в которых происходит значительный разогрев плазмообразующей среды и помещенных в эти объемы объектов. При интенсивной продувке газа через разряд возможна потеря устойчивости реакционного объема, а если используются электродные газоразрядные системы, то могут возникать технические проблемы, связанные с химической стойкостью самих электродов.

Расширение спектра прикладных проблем, для решения которых низкотемпературная сильнонеравновесная плазма представляется перспективной (а в настоящее время одним из главных направлений являются плазменная медицина и биология) в первую очередь, делает актуальной задачу создания плазмохимических подходов и технологий, свободных от перечисленных недостатков и ограничений.

В настоящей диссертационной работе исследуются способы получения биоактивных соединений и материалов на основе процессов, стимулированных воздействием на вещества (био)органической и неорганической природы электронно-пучковой плазмы (ЭПП). Принципиальным отличием ЭПП от плазмы газовых разрядов является принцип ее генерации: ЭПП возбуждается инжекцией электронного пучка (ЭП) в плотную газообразную среду. Параметры облака ЭПП, формирующегося в результате взаимодействия ЭП с плазмообразующей средой, определяются характеристиками электронного пучка (силой тока пучка и ускоряющим напряжением пушки), давлением и химическим составом плазмообразующей среды, а также конструктивными особенностями узлов плазмохимического реактора. По сравнению с плазмой газовых разрядов ЭПП имеет целый ряд преимуществ, а именно:

- ЭП может быть инжектирован в практически любую газообразную среду, поскольку процесс инъекции пучка не накладывает каких-либо принципиальных ограничений на химический состав плазмообразующей среды, а пучково-плазменные системы, являясь безэлектродными, позволяют организовать рабочий процесс без контакта плазмы с элементами конструкции реакционной камеры.
- При повышении давления плазмообразующего газа реакционный объем не только не контрагирует, но, наоборот, его поперечные размеры увеличиваются за счет более интенсивного рассеяния ЭП. Это, в частности, позволяет избежать возникновения зон с высокой плотностью энерговыделения, в которых температура среды может существенно повышаться.
- ЭПП может генерироваться как в свободном газовом объеме, так и внутри какого-либо контейнера, что открывает возможности создания реакторов с различной геометрией реакционной камеры и позволяет селективно обрабатывать внутренние поверхности полых изделий.
- Специальным подбором условий генерации удается получать плазму заданной температуры, значение которой может варьироваться в очень широком диапазоне (от комнатной до 1000 К и выше). Даже при низких температурах ЭПП обладает высокой химической активностью, что особенно важно для плазменных технологий обработки не допускающих нагрева материалов (например, органических или биологических полимеров).
- В реакционный объем можно вносить компактные твердые тела, в нем можно также диспергировать порошки различных веществ и распылять жидкости. В последнем случае следует говорить о генерации ЭПП аэрозолей.
- Реакционным объемом легко управлять посредством практически безинерционным сканированием пучка после его вывода в плотную среду. Это позволяет, в частности, регулировать объемную плотность энерговыделения добиваться достаточно высокой однородности воздействия на материалы в процессе их обработки.
- ЭП может быть инжектирован не только в неподвижный газ, но и в газовый поток. При этом удается сформировать устойчивые плазменные струи с контролируемым пространственным распределением их параметров.
- При инъекции ЭП в плазму, возбужденную каким-либо другим источником, генерируется так называемая комбинированная или, как ее часто называют, гибридная плазма (ГП). Наиболее интересной с точки зрения приложений является комбинация ЭПП с газоразрядной плазмой.

Несомненным достоинством пучково-плазменных технологий является и то, что получаемые продукты оказываются стерильными и часто не нуждаются в дополнительной очистке от микроорганизмов и их биопленок. Эффективность стерилизации обеспечивается сочетанным действием

активных радикалов, интенсивно нарабатываемых в пучковой плазме, а также быстрых электронов и рентгеновского излучения, генерируемого при их торможении в плотной среде.

Совокупность физико-химических процессов, протекающих в ЭПП, делают ее уникальным инструментом воздействия на материалы с целью модификации их свойств. В столкновениях быстрых электронов с молекулами газа ЭП рассеивается, а их энергия постепенно уменьшается вплоть до тепловой. Энерговыделение ЭП в газе стимулирует разнообразные элементарные процессы, главными из которых являются ионизация и возбуждение газа. Образующиеся при этом частицы вступают в плазмохимические реакции, кинетика которых определяется как родом взаимодействующих частиц, так и температурой плазмообразующей среды.

Даже в простейших плазмообразующих средах (например, в инертных газах) состав тяжелых частиц ЭПП сложен: в ней присутствуют нейтральные, заряженные и возбужденные частицы, являющиеся продуктами плазмохимических реакций, а также электроны первичного пучка и вторичные электроны. В широком диапазоне условий генерации ЭПП является сильнонеравновесной: продукты молекулярных превращений присутствуют в ней в сверхнеравновесных концентрациях, а распределение электронов по энергиям не является максвелловским. Превышение энергии электронов над энергией химически активных тяжелых частиц делает невозможным независимое изучение химических превращений и физических процессов в плазме.

Если ЭП инжектируется в газ, содержащий диспергированный порошок или когда в плазменный объем вносится компактное твердое тело, описанная выше модель взаимодействия ЭП со средой существенно усложняется. В таких задачах необходимо учитывать процессы на поверхности конденсированной фазы, стимулированные электронной бомбардировкой, и плазмохимические реакции на поверхности твердого тела. Следует также отметить, что свойства приповерхностной плазмы могут отличаться от свойств ЭПП, генерируемой в свободном газовом объеме. Многообразие активных частиц, взаимодействующих с поверхностью обрабатываемого материала, делает гетерогенные процессы принципиально многоканальными, причем вклады отдельных каналов могут быть неаддитивны.

Энергия, выделяющаяся при торможении ЭП в газе и твердом теле, в конечном счете, переходит в тепло или излучается. Нагрев плазмообразующей среды влияет не только на кинетику плазмохимических реакций, но и на условия распространения пучка, в частности на плотность газа. Генерация оптического и тормозного излучения в ЭПП может также оказывать существенное влияние на продукты в реакционном объеме, стимулируя, например, фотохимические и радиационно-химические реакции на поверхности твердого тела. Таким образом, ЭПП представляет собой сложный объект физико-химического исследования, а корректное описание процессов, происходящих в ЭПП, требует самосогласованного решения

целого ряда задач: электронно- и молекулярно-кинетических, тепловых, электрофизических и газодинамических, а также плазмохимических превращений, происходящих в неравновесных условиях. В рамках проведенного исследования были разработаны алгоритмы управления характеристиками реакционного объема, которые обеспечивают оптимальные условия пучково-плазменного воздействия на исходные соединения и материалы с целью придания им требуемых биологических свойств. Также была проведена оценка вклада реализуемых в ЭПП факторов (высокоэнергетические электроны ЭП, тормозное рентгеновское излучение, плазменно-стимулированные химические реакции, нагрев газа и тела, внесенного в реакционный объем) в модификацию обрабатываемых материалов. Большое внимание было уделено анализу факторов, способных привести к потере устойчивости реакционного объема, и разработке способов подавления неустойчивостей различной физической природы, которые могут возникнуть в пучково-плазменных реакторах.

### **Научная новизна**

Все перечисленные преимущества пучково-плазменных систем наиболее полно проявляются при решении задач, связанных с медико-биологическими приложениями низкотемпературной плазмы. При использовании ЭПП в качестве инструмента целенаправленной модификации сложных биоматериалов и биополимеров возможно реализовать всю совокупность протекающих в ней физико-химических процессов и получать биоактивные соединения с уникальными свойствами, а также гибридные материалы, в композиционный состав которых входят неорганические (металлы, углерод), органические и биоорганические (синтетические и природные биополимеры, аминокислоты и т.д.) компоненты. Процессы, происходящие под действием ЭПП на поверхности и в объеме материала, вызывают изменения его химического состава и структуры (что обычно сопровождается изменением гидрофильно-гидрофобных свойств) и могут стимулировать появление биологической активности материала.

К моменту начала работы над настоящей диссертацией процессы, стимулированные пучково-плазменным воздействием на вещество, как основа технологий создания материалов и изделий биомедицинского назначения не рассматривались, и вплоть до настоящего времени исследования в этой области проводятся преимущественно с плазмой газовых разрядов. Именно это обстоятельство определяет научную новизну диссертационной работы и полученных результатов, а также отличает ее от известных работ, связанных с исследованием свойств и технологическими приложениями ЭПП.

В работе впервые исследованы физико-химические механизмы взаимодействия ЭПП с биоматериалами и установлены закономерности, связывающие параметры пучково-плазменного воздействия с физико-химическими и биологическими свойствами образующихся продуктов плазмохимических реакций. Выявленные закономерности использованы для

управления процессом получения биоактивных низкомолекулярных соединений на основе белков и полисахаридов, получения эффективных гемостатиков, синтеза композиционных и гибридных материалов и покрытий с улучшенной биосовместимостью, а также комплексов «биополимер-низкомолекулярное органическое лекарственное соединение».

Впервые методами ЭПП-стимулированного гидролиза получены активные агенты для фармакологии, сельского хозяйства, пищевой промышленности: новые низкомолекулярные соединения (пептиды и хитоолигосахариды), обладающие антиагрегационной активностью, а также бактерицидными и антимикотическими свойствами.

Впервые с помощью пучково-плазменного воздействия получены эффективные гемостатические материалы на основе тонких пленок и губок полисахаридов.

Впервые показана возможность ЭПП-стимулированного синтеза биоактивных оксидных покрытий на металлических (изготовленных из титановых сплавов) материалах.

Впервые в гибридной плазме, генерированной путем инъекции ЭП в область ВЧ-разряда, получены композиционные материалы, которые содержат в своем составе полисахариды и белок, являющийся естественным активатором свертывания крови, а также комплексы «биополимер-низкомолекулярное лекарственное вещество», которые могут обеспечивать адресную доставку лекарственных соединений к тканям и клеткам организма человека.

Впервые в гибридной плазме получены углеродные материалы (графен), допированные атомами азота и серы, пригодные для изготовления на их основе различных сенсоров.

На основе выявленных закономерностей предложены способы, которые используют совместное воздействие факторов различной физико-химической природы, реализующихся в ЭПП, при получении материалов со специальными биологическими свойствами. Предложены технические решения которые обеспечивают:

- устойчивость реакционного объема в реакторах с плазмой, содержащей конденсированную дисперсную фазу;
- управление температурным режимом пучково-плазменной обработки за счет самосогласованного управления процессом по трем параметрам (сила тока пучка, давление плазмообразующего газа, угол начальной расходимости пучка);
- управление пространственным распределением энерговыделения по реакционному объему для различных плазмообразующих сред (инертные газы, кислород, азот, аммиак, пары воды, твердые аэрозоли) при обработке термолабильных органических соединений и материалов в различных формах (компактные твердые тела, мелкодисперсные порошки, пленки, губчатые структуры и др.).

## **Практическая значимость**

Сравнение характеристик ЭПП, получаемой в типичных режимах работы пучково-плазменного реактора, и плазмы газовых разрядов, обычно применяемых для решения биомедицинских задач, позволило выявить области применения предложенных технологий, в которых они либо не имеют конкурентов, либо имеют существенные преимущества.

Оптимизацией параметров пучково-плазменного воздействия за счет самосогласованного подбора параметров электронного пучка и плазмообразующей среды с учетом специфики обрабатываемого материала, предложенные способы получения биоактивных соединений характеризуются высоким выходом (до 90%) полезных продуктов. При этом процесс их получения не сопровождается образованием опасных и или токсичных побочных продуктов, а также, в отличие от традиционной «мокрой» химии, выбросами и сливами, загрязняющими окружающую среду.

Полученные в работе новые низкомолекулярные продукты, образующиеся при деструкции фибрин-мономера и хитозана в ЭПП, могут быть использованы в качестве основы для создания новых лекарственных препаратов, регулирующих тромбоцитарную агрегацию, а также представляют интерес в плане потенциальной возможности их применения в качестве антимикотического и антибактериального компонента в составе различных медицинских препаратов, таких как гели, мази и присыпки. ЭПП-стимулированный синтез  $TiO_2$  является многообещающим способом получения биоактивных покрытий на поверхности титановых медицинских ортопедических и дентальных имплантатов. На основе гибридных материалов могут быть созданы новые многокомпонентные структуры и покрытия, обладающие высокой биосовместимостью с тканями организма и/или сочетанным биологическим действием (например, антибактериальным и гемостатическим), способностью к дозированному высвобождению активного вещества в кровь и межклеточное пространство, а также комплексы, позволяющие осуществлять целенаправленную доставку лекарственного препарата в зону фармакологической заинтересованности.

Полученные при выполнении работы результаты допускают и предполагают межотраслевой перенос, поскольку пучково-плазменная модификация дисперсных и пористых материалов может быть применена в смежных областях техники и технологий:

- химические технологии и катализ (производство каталитических и газоразделительных мембран, сорбентов);
- сельское хозяйство (создание активных фунгицидных агентов, биостимуляторов роста и индукторов болезнеустойчивости растений, фитопротекторов, биологически активных добавок к кормам сельскохозяйственных животных, сорбентов для аквакультуры);
- пищевая промышленность (пищевые добавки, компоненты для упаковки продуктов);
- биотехнологии (получение высокоэффективных субстратов для микроорганизмов);



- разработка материалов для систем специального назначения (материалы, применяемые в аэрокосмической технике и в системах обеспечения жизнедеятельности людей и поддержания работоспособности аппаратуры в условиях неблагоприятного внешнего воздействия и др.);
- нанотехнологии (создания высокочувствительных газовых, фото-, хемо- и биосенсоров для ранней диагностики заболеваний, химического анализа и детекции токсических веществ).

На разных этапах выполнения работа была поддержана:

- грантом Министерства образования и науки РФ и Американского фонда гражданских исследований и развития (CRDF) "Электронно-пучковая плазма – метод целенаправленной модификации биоорганических молекул" (грант № Y5-P-11-03);
- грантом Президента Российской Федерации в поддержку молодых кандидатов наук в области физики и астрономии "Экспериментальное доказательство возможности применения неравновесной электронно-пучковой плазмы (ЭПП) для придания новых свойств биоорганическим молекулам" (грант МК-2635.2008.2);
- стипендией Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине;
- грантами Российского фонда фундаментальных исследований.

### **Цели работы**

1. Сформулировать базовые принципы технологических процессов получения биоактивных соединений и материалов при комбинированном пучково-плазменном воздействии на вещество, а также разработать научные основы конструирования пучково-плазменных реакторов. Выявить закономерности, связывающие условия пучково-плазменной обработки исходных неорганических веществ и органических соединений с биологическими свойствами получающихся при этом продуктов.
2. Обосновать преимущества методов пучково-плазменного воздействия на вещество применительно к технологиям производства материалов и изделий медико-биологического назначения; разработать лабораторные образцы плазмохимических реакторов, реализующие эти методы. Разработать способы получения биоактивных соединений и материалов на основе процессов, стимулированных пучково-плазменным воздействием на вещества различной природы.

### **Задачи работы**

1. Обосновать и отработать конструкторские и схемные решения пучково-плазменных реакторов, реализующих следующие процессы:
  - управляемая деструкция сложных биоорганических молекул с целью получения биоактивных низкомолекулярных соединений;
  - целенаправленная модификация и функционализация поверхности неорганических и биополимерных материалов с целью управления их

- гидрофильно-гидрофобными свойствами и биологической активностью;
- плазменно-стимулированный синтез биоактивных покрытий на поверхности металлических изделий;
  - плазменно-стимулированное осаждение покрытий с целью формирования биоактивных комплексов и получения гибридных материалов.
  - допирование углеродных материалов (в том числе, графена) атомами неметаллов с целью получения полупроводников с разным типом проводимости для создания на их основе биосенсоров.
2. Установить связь физико-химических свойств продуктов, полученных в результате пучково-плазменной обработки металлов, полимеров и биополимеров, углеродных материалов с параметрами, характеризующими условия обработки; исследовать приобретенные ими специфические биологические свойства. Для этого:
- Определить зависимость параметров строения молекул белков и полисахаридов от условий обработки; выявить вклад различных факторов, воздействующих на вещество при его обработке в ЭПП (облучение быстрыми электронами, тяжелыми частицами плазмы, тормозным рентгеновским излучением, а также эффекты, связанные с накоплением экспозиционной дозы облучения); изучить физико-химические и биологические свойства получаемых продуктов.
  - Исследовать влияние температуры, химического состава и давления плазмообразующего газа, энергии, а также параметров ЭП, на структуру и химический состав поверхностных слоев, синтезированных на поверхности металлических изделий в ЭПП различных газов; провести анализ гидрофильно-гидрофобных свойств и биологической активности полученных покрытий.
3. Разработать методы управления плазменно-стимулированными процессами получения биоактивных соединений и материалов посредством:
- изменения режимов работы генератора плазмы;
  - варьирования длительности обработки;
  - оптимизации условий формирования реакционного объема.
4. Провести экспериментальную верификацию ряда известных методов компьютерного моделирования физико-химических и тепловых процессов, протекающих в пучково-плазменных реакторах с газофазными и гетерогенными реакционными зонами.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях, симпозиумах и научных семинарах:

1) Семинар ОИВТ РАН под руководством академика В.Е. Фортова (ОИВТ РАН, Москва, 2015), 2) Семинар "Получение, исследование и применение низкотемпературной плазмы" имени профессора Л.С. Полака

(Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва, 2011, 2014), 3) Международный симпозиум по теоретической и прикладной плазмохимии (Иваново, 2005, 2008, 2011; Плес 2014), 4) Chemical Nanotechnology Talks VI. Processing and Fictionalization: Materials Properties, Devices, and Applications (Frankfurt am Main, Germany, 2005), 5) Workshop & Summer School on Plasma Physics (Kiten, Bulgaria, 2005, 2006), 6) International Symposium on Plasma Chemistry (Bochum, Germany, 2009; Antwerp, Belgium, 2015), 7) 43<sup>th</sup> Japanese peptide symposium/4<sup>th</sup> Peptide Engineering Meeting (Yokohama, Japan, 2006), 8) European Bioperspectives (Cologne, Germany, 2007), 11) 44<sup>th</sup> Japanese peptide symposium (Toyama, Japan, 2007), 12) 5<sup>th</sup> IEEE International Conference on Plasma Science (Karlsruhe, Germany, 2008), 13) 24<sup>th</sup> Summer School and International Symposium on the Physics of Ionized Gases (Novi Sad, Serbia, 2008), 14) International Conference on Materials for Advanced Technologies 2009 (Singapore, 2009), 15) IV Всероссийская конференция (с международным участием) "Химия поверхности и нанотехнология" (Санкт-Петербург-Хилово, Россия, 2009), 16) 20<sup>th</sup> European Conference on the Atomic and Molecular Physics of Ionized Gases (ESCAMPIG XX) (Novi Sad, Serbia, 2010), 17) 3<sup>rd</sup> International Conference on Plasma Medicine (ICPM-3) (Greifswald, Germany, 2010), 18) XXXVIII Международная (Звенигородская) конференция по физике плазмы и управляемому термоядерному синтезу (Звенигород, Россия, 2011), 19) Latin American Workshop on plasma physics (Mar del Plata, Argentina, 2011; San-Jose, Costa Rica, 2014), 20) Международная конференция «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана» (Мурманск, 2012, Пермь, 2014), 21) International Conference "Plasma Physics and Plasma Technology" (Minsk, Belarus, 2012, 2015), 22) 6<sup>th</sup> International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology (Auckland, New Zealand, 2013), 23) 12<sup>th</sup> International Conference of the European Chitin Society and the 13<sup>th</sup> International Conference on Chitin and Chitosan, Munster, Germany, 2015, 24) Семинар ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Объединенного Института Высоких температур РАН, Московского физико-технический института «Электронно-пучковая плазма в медико-биологических приложениях» (Москва, 2010).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа объемом 349 страниц состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов. Работа содержит 57 таблиц и 120 рисунков. Список литературы включает 122 отечественных и 321 иностранных работ.

### **Публикации**

Список работ, опубликованных по теме диссертационной работы, приведен в отдельном разделе. Всего по теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, из которых 26 статей в российских и зарубежных журналах

и периодически издающихся сборниках, в том числе 17 работ опубликовано в журналах из перечня ВАК РФ.

Результаты работы были включены в главу монографии Practical Applications in Biomedical Engineering (Eds. A.O. Andrade, A.A. Pereira, E.L M. Naves, A.B. Soares, InTech, 2012) и в раздел Materials production with Beam Plasmas в Encyclopedia of Plasma Technology (Ed. J.L. Shohet, Taylor & Francis, 2016).

С использованием результатов диссертационной работы был подготовлен раздел «Плазмохимия» в составе учебной дисциплины «Пучково-плазменные технологии». В настоящее время в рамках программы повышения конкурентоспособности ведущих университетов РФ (Программа 5-100) англоязычная версия этого раздела была выделена в самостоятельную дисциплину.

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

1. Экспериментальные комплексы на базе плазмохимических реакторов, предназначенных для отработки пучково-плазменных технологий получения биоактивных соединений и материалов.
2. Методы экспериментального исследования процессов получения материалов и изделий медико-биологического назначения в плазмохимических реакторах, основанных на использовании электронно-пучковой и комбинированной плазмы.
3. Способы управления пучково-плазменными реакторами различных модификаций, обеспечивающие получение материалов и изделий с заданными медико-биологическими свойствами.
4. Экспериментально установленные закономерности, связывающие параметры молекулярного строения и структуры продуктов, получаемых в плазмохимических реакциях, стимулированных электронно-пучковой плазмой, с параметрами пучково-плазменного воздействия.
5. Физические и плазмохимические модели неравновесных процессов взаимодействия электронно-пучковой плазмы с материалами, приводящих к изменению их биологических свойств, а также результаты экспериментального исследования этих процессов.
6. Способы получения ингибиторов агрегации тромбоцитов крови человека за счет деструкции сложных биоорганических полимеров (белков) в электронно-пучковой плазме.
7. Способы получения низкомолекулярных водорастворимых хитоолигосахаридов, обладающих антибактериальным, фунгицидным и фитостимулирующим действием, за счет плазменно-стимулированной деструкции полисахаридов. Способы получения гемостатиков пучково-плазменной модификацией пленок и пористых структур полисахаридов.
8. Способы получения покрытий, обладающих высокой биосовместимостью, на металлических поверхностях за счет плазменно-стимулированного синтеза оксидов.

9. Способы получения биоактивных гибридных материалов в процессах плазменно-стимулированного осаждения органических низкомолекулярных лекарственных соединений на поверхность порошков биополимеров.
10. Способы допирования графена и углеродных нанотрубок атомами биогенных элементов в комбинированной плазме с целью получения конструкционных материалов для биосенсоров.

### **Личный вклад автора**

Исследования, составляющие основу диссертационной работы, проведены при личном участии автора как исполнителя или научного руководителя. Автору принадлежат идеи постановки экспериментов, им получена значительная часть экспериментальных данных, выполнен их анализ и обобщение, сформулированы выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования.

Автором были спланированы и лично проведены эксперименты по плазменно-стимулированному синтезу биосовместимых покрытий из оксида титана на поверхности изделий сложной геометрии, управляемой деградации белков и полисахаридов, получению супрамолекулярных комплексов в гибридной плазме. Автором были предложены и реализованы методы управления физико-химическими процессами в пучково-плазменных реакторах посредством самосогласованного подбора характеристик электронного пучка и плазмообразующей среды с учетом специфики обрабатываемого материала. Автором также предложены подходы к оптимизации параметров, определяющих свойства реакционного объема, и длительности обработки.

Автором были предложены и разработаны конструкторские и схемные решения экспериментальных установок, использовавшихся для исследования физико-химических и тепловых процессов, протекающих в пучково-плазменных реакторах с газофазными и гетерогенными реакционными зонами, и которые могут рассматриваться как прототипы промышленных реакторов, предназначенных для производства биоактивных соединений и материалов различного назначения.

Экспериментальная верификация предложенных Н.Л. Александровым кинетических схем процессов, протекающих в ЭПП различных газов, и разработанных С.Л. Лысенко методов компьютерного моделирования ЭПП выполнена автором лично.

Химические и структурные анализы обработанных в ЭПП материалов были выполнены в центре по применению нанотехнологий в энергетике и электроснабжении космических систем ГНЦ ФГУП «Исследовательский центр им. М.В. Келдыша», Физико-техническом институте НАН Белоруссии, центре коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» САФУ, испытательном центре ГНУ Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства, ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, ФГБУ

«Гематологический научный центр» МЗ РФ, ФГУБН Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН под научным руководством автора.

В работах, опубликованных по теме диссертации, автором был внесен основной вклад в постановку задачи, подготовку и проведение экспериментов, обработку и интерпретацию их результатов, а также подготовку текстов публикаций. 9 публикаций выполнены и подготовлены без соавторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, отражена научная новизна и практическая значимость результатов. Описывается принцип генерации ЭПП и дается общая характеристика физико-химических процессов в плазме данного типа.

**Первая глава** содержит краткий обзор наиболее значимых работ, посвященных приложениям низкотемпературной плазмы в плазмохимических технологиях. При этом особое внимание уделено известным медико-биологическим приложениям плазмы: стерилизации медицинского оборудования, созданию медицинских материалов, обладающих высокой биосовместимостью, модификации синтетических полимеров, стимулированию клеточной регенерации. Описаны конструкции и принципы работы устройств, генерирующих плазму газовых разрядов, которые использовались для данных биомедицинских приложений, а также механизмы воздействия плазмы газовых разрядов на вещество и биообъекты.

В отдельном разделе представлен обзор работ, посвященных генерации, исследованию свойств ЭПП и ее приложениям. Описаны принципы работы пучково-плазменных реакторов и некоторых наиболее важных элементов таких реакторов (генераторов электронных пучков, выводных окон и др.). Обсуждается современное состояние проблемы исследования физико-химических процессов в ЭПП и известные приложения ЭПП в научных исследованиях, технике и технологиях, основанные на этих процессах.

Проведенный обзор показывает, что для решения биомедицинских задач преимущественно используются плазма газовых разрядов атмосферного давления. Применение ЭПП и электронно-лучевых технологий ограничивается химико-термической обработкой металлических поверхностей, испарения мишеней (главным образом металлических) для осаждения на различные подложки, очисткой газообразных и аэрозольных выбросов различных производств.

В то же время применения ЭПП для решения биомедицинских и фармакологических задач практически не описаны. В литературе имеются лишь единичные указания на использование ЭПП для обработки природных и органических полимерных материалов. Тем не менее, данные, полученные в немногочисленных экспериментах, позволяют сделать вывод о крайней перспективности технологий, основанных на пучково-плазменном

воздействию, для биологии, биотехнологии, фармакологии и практической медицины. Результаты анализа литературных данных определили постановку задач, а также подтвердили актуальность и новизну данной работы.

**Глава 2** посвящена описанию объектов исследования и методик, использованных для анализа структуры и свойств исходных материалов и продуктов их пучково-плазменной модификации, а также обоснованию методик экспериментов по исследованию механизмов пучково-плазменного воздействия на вещества, приводящих к возникновению биологической активности продуктов их ЭПП-обработки.

В работе были использованы следующие вещества и материалы:

1) Глобулярные и фибриллярные белки (бычий сывороточный альбумин (БСА), лизоцим белка куриных яиц, фибрин-мономер (ФМ), выделенный из плазмы крови человека, и др.)

2) Полисахариды: а) нерастворимые в воде высокомолекулярные хитин (средневязкостная масса,  $M_v = 1000$  кДа) и хитозаны с различной молекулярной массой, полученные путем кислотного или ферментативного гидролиза, имевшие степень дезацетилирования 85-90% и полидисперсность 1,5-2,5. Данные вещества модифицировали в ЭПП в форме порошков и тонких пленок (толщина  $3,5 \pm 1,5$  мкм); б) губки, на основе альгината натрия и микрокристаллической целлюлозы.

3) Пластины, трубы и мелкодисперсные порошки, изготовленные из сплава титана ВТ1-00 (содержание титана 99,6%).

4) Углеродные материалы (однослойный графен и одно- и многостенные нанотрубки), полученные методом химического осаждения из газовой фазы (CVD).

Низкомолекулярные продукты, полученные в ходе плазмохимической обработки исходных биополимеров, были охарактеризованы с помощью УФ- и ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии высокого разрешения, гельпроникающей ВЭЖХ, матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI), электрофоретических и др. методик. Для анализа продуктов плазмохимической обработки белков также использовали определение различных аминокислотных остатков в режиме 17 основных аминокислот. Также определяли растворимость исходных биополимеров и продуктов их плазмохимической модификации.

Состав и структура поверхностей после пучково-плазменной обработки и покрытий, полученных ЭПП-стимулированным синтезом, были охарактеризованы с помощью атомной силовой микроскопии, ИК-спектроскопии, оже-спектроскопии, рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Гидрофильно-гидрофобные свойства поверхности исходных и обработанных в ЭПП образцов характеризовали путем измерения краевого угла смачивания по дистиллированной воде.

Для характеристики биологической активности низкомолекулярных продуктов ЭПП-деструкции биополимеров исследовали их способность ингибировать агрегацию тромбоцитов, антибактериальные и антимикотические свойства, а также фитостимулирующую активность.

Для характеристики биологической активности ЭПП-модифицированных губок полисахаридов исследовали их гемостатическую активность, измеряя время остановки кровотечения и массу кровопотери в острых экспериментах на животных.

Для характеристики биологической активности покрытий из оксидов титана анализировали их способность перципитировать на своей поверхности гидроксиапатит (основной неорганический компонент костной ткани) из среды, имитирующей состав внутриклеточной жидкости (SBF).

**В главе 3** описаны конструкция и функционирование базовой модификации пучково-плазменного реактора, работа его отдельных подсистем и их интеграция в единую систему. Особенности конструктивных и схемных решений реактора, обусловленные спецификой решавшихся технологических задач, рассматриваются также в других разделах диссертации при описании методик проведения соответствующих экспериментов.

Рис. 1 иллюстрирует принцип действия пучково-плазменного реактора и его функциональную схему. Электронный пучок 3, формируемый внутри высоковакуумной камеры 2 электронной пушкой 1, фокусируется во входном сечении канала выводного окна 5. С помощью этого окна ЭП инжектируется в рабочую (реакционную) камеру 9, в которую подаются компоненты плазмообразующей среды.

В результате взаимодействия ЭП с плазмообразующей средой в камере 9 формируется облако электронно-пучковой плазмы 10. Для управления положением плазменного облака используется устанавливаемая на выходе выводного окна электромагнитная система 6, способная отклонять ось инжекции пучка по осям  $x$  и  $y$ , перпендикулярным оси инжекции  $z$ . Электромагнитная система управляется контроллером электронного пучка, обозначенным на схеме БУЭП-2, который может формировать растры различной формы (линейная развертка, прямоугольник, круг и др.) в плоскости ( $xy$ ).

В экспериментах использовались выводные газодинамические окна различных конструкций, однако наиболее удачным оказалось окно, представляющее собой двухступенчатую шлюзовую систему, с прямолинейным трактом проводки ЭП. На входе и выходе шлюзовой системы установлены графитовые вставки с продольными профилированными каналами с диаметром минимального сечения  $\approx 1$  мм. Именно эти каналы обеспечивают повышение давления вдоль тракта проводки пучка с  $\sim 10^{-5}$  Торр в высоковакуумной камере до рабочего давления в реакционной камере ( $10^{-2}$ - $10^2$  Торр). Конструкция, принцип действия и особенности применения выводных окон данного типа подробно описаны в [Т.М.Васильева, Д.В. Баяндина. Экспериментальный комплекс для исследования рабочих процессов в пучково-плазменных реакторах биомедицинского назначения // Приборы и техника эксперимента – 2010 - Т.53, N2, С.142-150].



В лабораторных образцах пучково-плазменных реакторов использовались цилиндрические или прямоугольные рабочие камеры с объемом  $\sim 0,1-0,5 \text{ м}^3$ , сваренные из стали X18H12T. Камеры имели люки для доступа к элементам ее внутренней оснастки (на рисунке не показаны), а также иллюминаторы 7 для визуального наблюдения за процессами, происходящими внутри камеры, и фото-видеосъемки. Камеры оснащались специальными многофункциональными гермовводами 8 через которые осуществлялся ввод/вывод оптических и электрических (высоковольтных, низковольтных, высокочастотных) сигналов; через гидравлические и механические вводы производилась подача жидкостей и механического движения внутрь камеры.

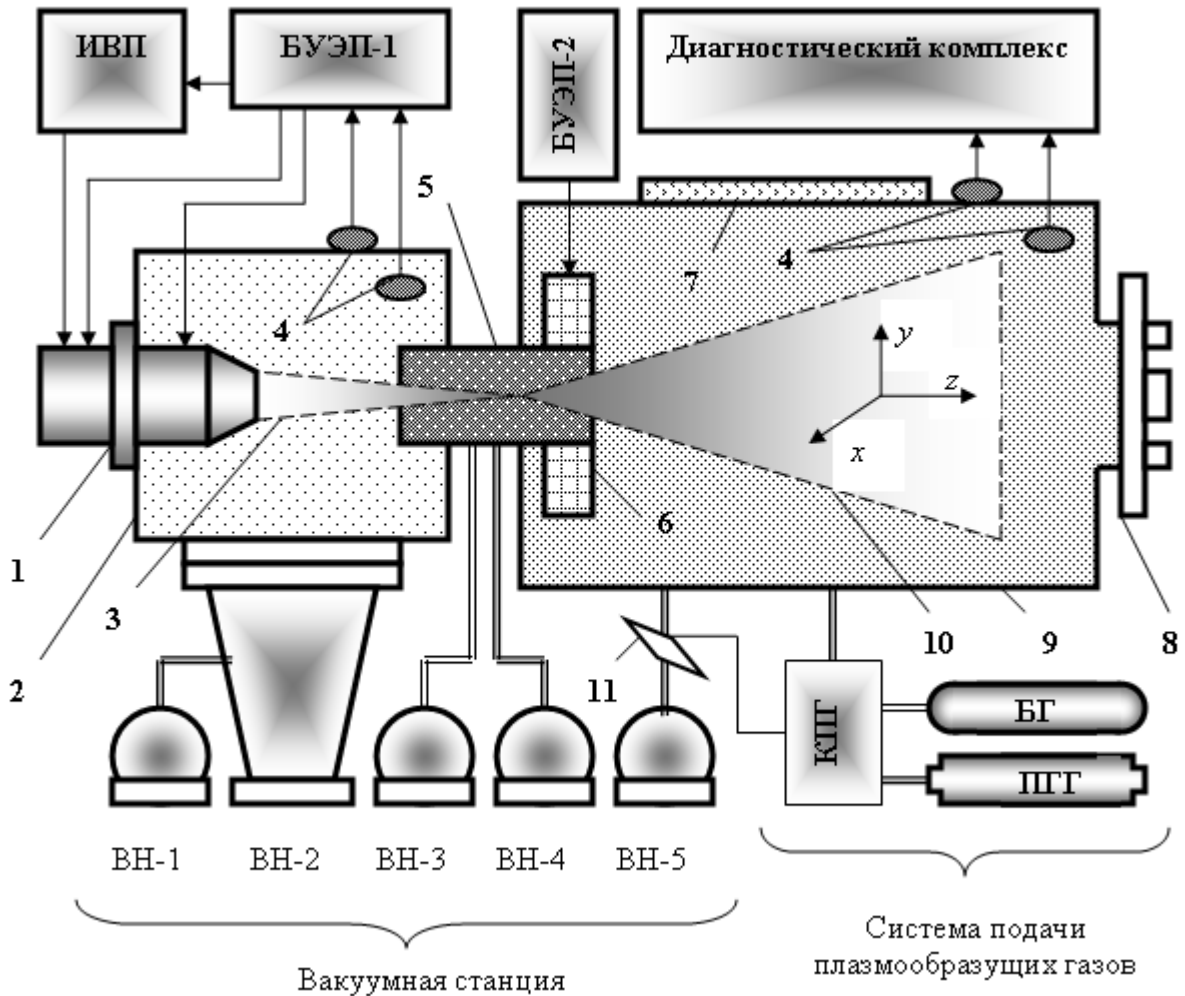
К пневматическим вводам рабочей камеры подключалась система подачи плазмообразующих газов. Главным элементом этой системы является контроллер подачи газов (КПГ) – автоматическое устройство, предназначенное для вдува в камеру газообразных или паровых компонентов плазмообразующей смеси от газового баллона (БГ) и/или парогенератора (ПГГ). Это же устройство управляет мотыльковым клапаном 11, регулирующим производительность откачки газов из рабочей камеры. Таким образом, внутри рабочей камеры поддерживается постоянное по величине полное давление плазмообразующей среды с заданным соотношением парциальных давлений ее компонент.

Непрерывная откачка газов из рабочей камеры осуществляется сухим механическим форвакуумным насосом ВН-5. Форвакуумные насосы ВН-3 и ВН-4 обеспечивают работу шлюзовой системы выводного окна, а насос ВН-1 является насосом предварительного разряжения для высоковакуумного насоса ВН-2, диффузионного или турбомолекулярного, который поддерживает давление в камере 2, необходимое для устойчивой работы электронной пушки 1. Пушка питается от источника высокого напряжения (ИВП) и управляется блоком управления БУЭП-1. Этот блок предназначен для регулировки тока пучка, а также для фокусировки и позиционирования пучка во входном отверстии выводного окна.

Внутри и снаружи высоковакуумной и рабочей камер находятся различные сенсоры (вакуумметры, датчики температуры, измерители тока пучка и др.) 4, которые контролируют работу реактора и снимают информацию о процессах, протекающих в рабочей камере. Эта информация передается на компьютеры диагностического комплекса, где обрабатывается и хранится. В состав диагностического комплекса также входят оптические спектрометры УФ-, видимого и ИК-диапазонов, масс-спектрометр, оптический пирометр и ряд других приборов.

В экспериментах с гибридной плазмой ЭПП комбинировалась с плазмой газового ВЧ-разряда. Для этого внутри рабочей камеры устанавливались электродные системы различных конструкций, на которые подавалось питание с частотой 13,6 МГц от генератора с максимальной мощностью 1 кВт.

Кроме перечисленных, в состав экспериментальной установки входит ряд вспомогательных систем (охлаждения, радиационной защиты, вентиляции и некоторые другие).

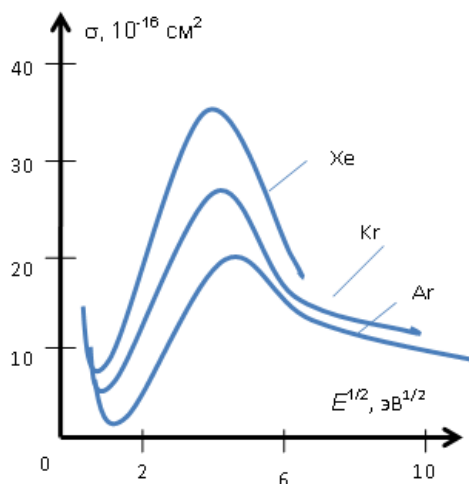


**Рис. 1.** Принципиальная схема пучково-плазменного реактора.

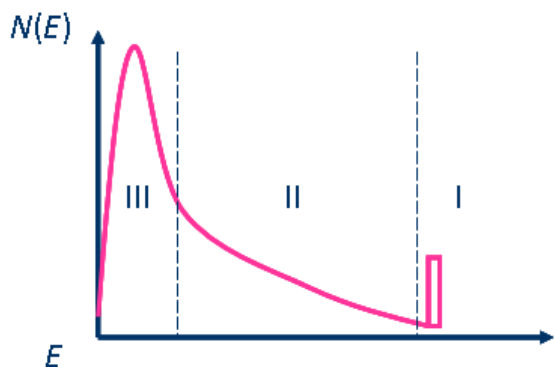
1 – электронная пушка, 2 – высоковакуумная камера, 3 – электронный пучок, 4 – сенсоры, 5 – выводное окно, 6 – отклоняющая система, 7 – смотровое окно, 8 – многофункциональный гермоввод, 9 – рабочая (реакционная) камера, 10 – облако электронно-пучковой плазмы, 11 – мотыльковый клапан. КПП – контроллер подачи газов, БГ – баллон газовый, ПГГ – генератор газа, ВН – вакуумные насосы, БУЭП – блоки управления электронным пучком, ИВП – источник высоковольтного питания

При прохождении через плазмообразующую среду ЭП рассеивается в упругих столкновениях (в качестве примера на рис. 2 приведены полные сечения упругого рассеяния электронов на атомах инертных газов). Энергия быстрых электронов постепенно расходуется в различных неупругих процессах взаимодействия со средой ионизации, возбуждения атомов и молекул с возможной диссоциацией последних, и др. Обозначив диссипацию энергии ЭП в единице объема газа за единицу времени как  $Q$ ,

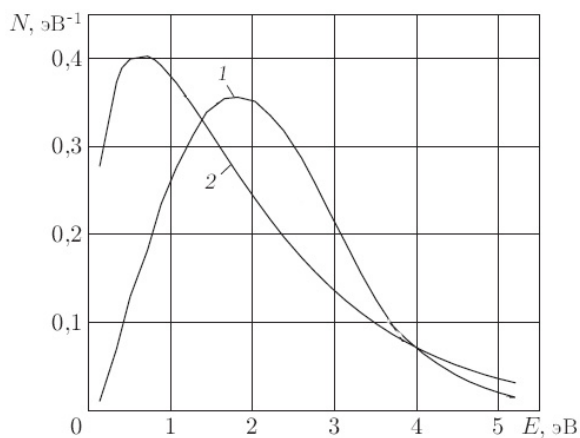
можно найти доли энергии  $W_{ion} = Q_{ion} / Q$  и  $W_{ex} = Q_{ex} / Q$ , расходуемой соответственно на ионизацию и возбуждение. Важно заметить, что величины  $W$  практически не зависят от энергии электронов, если она превышает несколько кэВ.



**Рис. 2.** Полное сечение упругого рассеивания на атомах инертных газов



а)



б)

**Рис. 3** Вид функции распределения электронов по энергиям в ЭПП: а) характерный вид ФРЭЭ, б) ФРЭЭ в плазме аргона при  $E_b = 0,6$  кэВ,  $I_b = 170$  мА: 1 – экспериментальные данные работы [В.О. Константинов, С.Я. Хмель Исследование потоков газов, активированных в электронно-пучковой плазме // Прикладная механика и техническая физика – 2007. – Т.48, N1. – С. 3-10], 2 – распределение Максвелла

I – область энергий, близких к энергии электронов  $E_b$  первичного ЭП, являющаяся источником вторичных электронов;

II – область промежуточных значений вторичных электронов от пороговых ( $\sim 10$  эВ) до  $\sim E_b/2$ , которые наряду с первичными электронами способны осуществлять ионизацию, диссоциацию и возбуждение электронных состояний молекул;

III – область электронов относительно низких энергий, которые производят колебательное и вращательное возбуждение молекул.

Точный расчет ФРЭЭ основывается на решении уравнений Больцмана и Пуассона для чего необходимо знание кинетики (в первую очередь сечений) элементарных процессов для конкретного плазмообразующего газа в конкретных условиях генерации ЭП. На рис. 3б представлена ФРЭЭ в плазме аргона при  $E_b = 0,6$  кэВ,  $I_b = 170$  мА [В.О. Константинов, С.Я. Хмель Исследование потоков газов, активированных в электронно-пучковой плазме // Прикладная механика и техническая физика – 2007. – Т.48, N1. – С. 3-10].

В общем случае свойства и состав ЭПП, а также геометрия плазменного облака определяются параметрами инжектируемого ЭП (энергией первичных электронов  $E_b$ , полным током пучка  $I_b$  и плотностью тока  $j_b$ ), свойствами плазмообразующей среды (химическим и фазовым составом, давлением  $P_m$ , температурой  $T_m$ ), продолжительностью инжекции. В принципе, все перечисленные параметры можно варьировать независимо, подбирая оптимальную комбинацию  $E_b$ ,  $I_b$ ,  $j_b$ ,  $P_m$  для конкретных условий плазмохимической обработки материала. Таблица 1 иллюстрирует значения концентрации электронов  $n_e$ , ионов  $n_i$  и возбужденных частиц  $n_{ex}$  в плазме некоторых газов в условиях, характерных для пучково-плазменных установок, в реакционных зонах которых формируются свободно-локализованные неподвижные пучково-плазменные образования.

**Таблица 1.** Характерные значения концентраций заряженных частиц (вторичных электронов,  $n_e$ , и ионов,  $n_i$ ) и возбужденных частиц ( $n_{ex}$ ) в ЭПП некоторых газов, генерируемой тонким ЭП. Значения приведены для частиц (указаны в скобках) с максимальной концентрацией в данных условиях генерации плазмы.

Плазмо-образующий газ	Условия генерации				Концентрация частиц, см <sup>-3</sup>		
	$P_m$ , Торр	$T_m$ , К	$E_b$ , кэВ	$I_b$ , мА	$n_e$	$n_i$	$n_{ex}$
Ar	15	300	25	20	$5 \cdot 10^{11}$	$4,5 \cdot 10^{11}(\text{Ar}^+)$	$5 \cdot 10^{12}(\text{Ar}^*)$
	15	800	25	20	$1,1 \cdot 10^{13}$	$1,05 \cdot 10^{13}(\text{Ar}^+)$	$3 \cdot 10^{12}(\text{Ar}^*)$
He	150	400	25	20	$2 \cdot 10^{12}$	$2 \cdot 10^{12}(\text{He}_2^+)$	$3 \cdot 10^9(\text{He}^*)$
	150	800	25	20	$2 \cdot 10^{12}$	$1,05 \cdot 10^{12}(\text{He}_2^+)$	$2 \cdot 10^9(\text{He}^*)$
O <sub>2</sub>	1	300	30	10	$1,51 \cdot 10^{11}$	$1,49 \cdot 10^{11}(\text{O}_2^+)$	$8 \cdot 10^9 (\text{O}_2(\text{a}^1\Delta_g))$
	5	300	30	10	$3,75 \cdot 10^{10}$	$5,81 \cdot 10^{10}(\text{O}_2^+)$	$2 \cdot 10^{10} (\text{O}_2(\text{a}^1\Delta_g))$

Разнообразие частиц, присутствующих в ЭПП, обусловлено многочисленными химическими реакциями, которые протекают и в газовом объеме, и на поверхности твердого тела, помещенного в плазму для обработки. Эти реакции, как правило, являются неравновесными, причем многие из таких реакций невозможны в равновесных условиях, а некоторые из них не наблюдаются даже в плазме, возбуждаемой другими способами. Следует отметить, что кинетика плазмохимических реакций, доминирование тех или иных процессов в цепочках плазмохимических превращений и, в конечном счете, концентрации различных частиц в ЭПП сильно зависят от температуры плазмообразующей среды. Плазмохимические модели, характеризующие молекулярные превращения в ЭПП газов, которые

использовались в наших экспериментах, а также значения констант скоростей реакций приведены в главе 7.

**Таблица 2.** Общая характеристика модели физико-химических процессов, происходящих в ЭПП при взаимодействии с конденсированной дисперсной фазой

Процессы, рассматриваемые в рамках использованной модели	Процессы, которые не учитывались
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Упругое и неупругое рассеяние электронного пучка в газе</li> <li>2. Элементарные процессы в плазме и плазмохимические реакции в соответствии с выбранной кинетической моделью</li> <li>3. Нагрев газа</li> <li>4. Диффузия нейтральных частиц плазмы</li> <li>5. Амбиполярная диффузия заряженных частиц плазмы</li> <li>6. Упругое и неупругое отражение быстрых электронов от поверхности твердого тела</li> <li>7. Поглощение электронов твердым телом</li> <li>8. Нагрев твердого тела</li> <li>9. Теплопередача в объеме твердого тела</li> <li>10. Теплообмен между твердым телом и окружающим его газом (плазмой)</li> <li>11. Генерация тормозного излучения</li> <li>12. Электростатическая зарядка твердого тела</li> <li>13. Плазменно-стимулированные химические реакции на поверхности твердого тела</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поглощение оптического излучения плазмой</li> <li>2. Истинно-вторичная электронная эмиссия с поверхности твердого тела</li> <li>3. Реактивное распыление материала</li> <li>4. Фазовые переходы в твердом теле</li> <li>5. Прямое модифицирующее действие тепловых электронов на материал</li> <li>6. Генерация УФ-излучения</li> <li>7. Зажигание пучково-плазменного разряда</li> </ol>

Сложный вид ФРЭЭ, высокие концентрации заряженных и возбужденных частиц, разнообразие неравновесных химических реакций, наличие эксимерных молекул дают основание классифицировать ЭПП как сильнонеравновесную.

При внесении в реакционный объем конденсированной дисперсной фазы или твердого тела необходимо учитывать целый ряд дополнительных процессов (Табл. 2). Самосогласованное аналитическое и численное решение столь большого числа задач является крайне сложной проблемой. Поэтому большинство перечисленных выше процессов было исследовано экспериментально, а затем полученные результаты анализировали с помощью методов компьютерного моделирования с использованием специально разработанных С.Л. Лысенко программных продуктов.

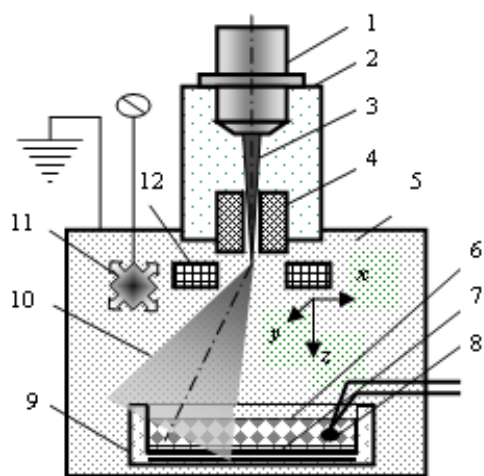
**Глава 4** посвящена способам формирования реакционного объема в пучково-плазменных реакторах при инъекции пучка высокоэнергетических электронов в реакционную зону, содержащую порошки биополимеров и исследованию процессов, которые в ней протекают. Целью исследования было обеспечение управляемости процессов пучково-плазменной обработки порошкообразных материалов, ее равномерности и однородности.

Рассмотрены два способа формирования реакционной зоны:

- хаотично запыленный объем электронно-пучковой плазмы в виде *кипящего слоя*;
- хаотично запыленный объем электронно-пучковой плазмы внутри вращающегося барабана (пучково-плазменный реактор трубчатого типа).

Рис. 4 иллюстрирует первый способ создания реакционного объема применительно к процессу пучково-плазменной модификации порошков термолabileльных биоматериалов.

Предварительно измельченный порошок *б* насыпался на дно контейнера *4* над непрерывно вибрирующей пьезоэлектрической пластиной *5*. Частично рассеянный при распространении в плазмообразующем газе, который заполнял реакционную камеру *1*, электронный пучок *3* инжестировался в область кипящего слоя *б*. Инжекция осуществлялась при сканировании ЭП по осям *x* и *y* с формированием прямоугольного или кругового растра. Однородность параметров плазмы внутри кипящего слоя и поддержание оптимального температурного режима обработки порошка обеспечивались надлежащим выбором амплитуды и частоты синусоидальных напряжений, питающих электромагнитную отклоняющую систему *2*. Температура частиц порошка контролировалась миниатюрным термодатчиком, погруженным в кипящий слой.



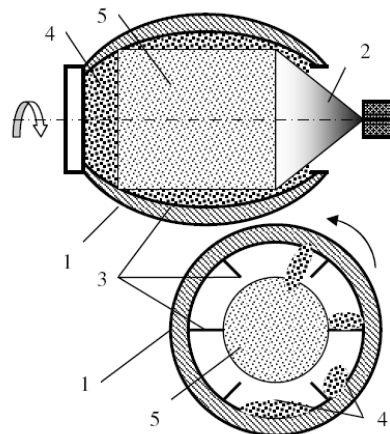
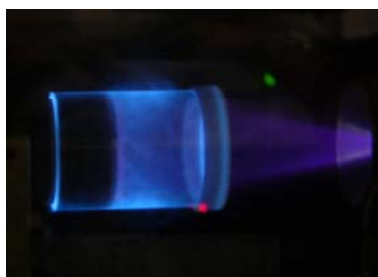
**Рис. 4.** Процедура обработки порошков биополимеров:

*1* – электронно-лучевая пушка; *2* – высоковакуумная камера; *3* – электронный пучок; *4* – выводное окно; *5* – реакционная камера; *6* – аэрозоль обрабатываемого порошка; *7* – пьезокерамическая пластина; *8* – датчик температуры; *9* – стеклянный контейнер; *10* – плазменное облако; *11* – регулируемый натекатель; *12* – отклоняющая система.

На рис. 5 изображена процедура ЭПП-деструкции порошков полисахаридов во вращающемся барабане. Такой способ организации пучково-плазменной обработки, позволил равномерно обрабатывать десятки грамм хитина или хитозана и получать низкомолекулярные хитоолигосахариды, в количествах достаточных для практического использования.

Во второй части главы 4 рассмотрена проблема устойчивости реакционного объема, содержащего конденсированную дисперсную фазу. От решения этой проблемы во многом зависит управляемость условиями плазмохимической обработки порошкообразных материалов, а также обеспечение ее равномерности и однородности. Для этого были исследованы:

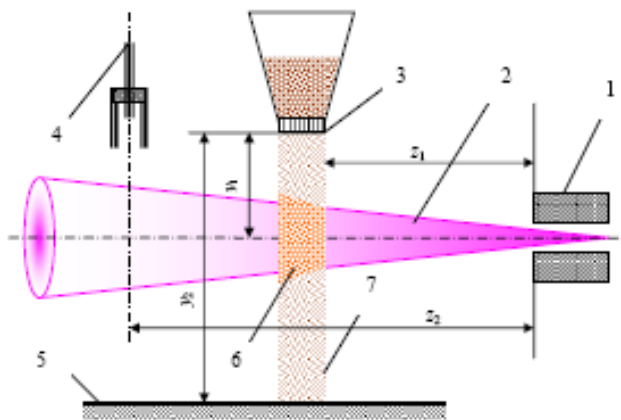
- Рассеяние и поглощение ЭП слоем аэрозоля, для чего были проведены сравнительные измерения ряда энергетических характеристик ЭП при различных условиях генерации плазмы, содержащей твердые частицы.
- Возможный, при определенных условиях, электростатический разлет частиц аэрозоля и способы его предотвращения.



а)

б)

**Рис. 5.** Фотография (а) и схема (б) обработки порошков биополимеров во вращающемся барабане: 1 – цилиндрическая кварцевая труба; 2 – облако ЭПП; 3 – внутренние ребра; 4 – порошок обрабатываемого биополимера; 5 – реакционная зона.



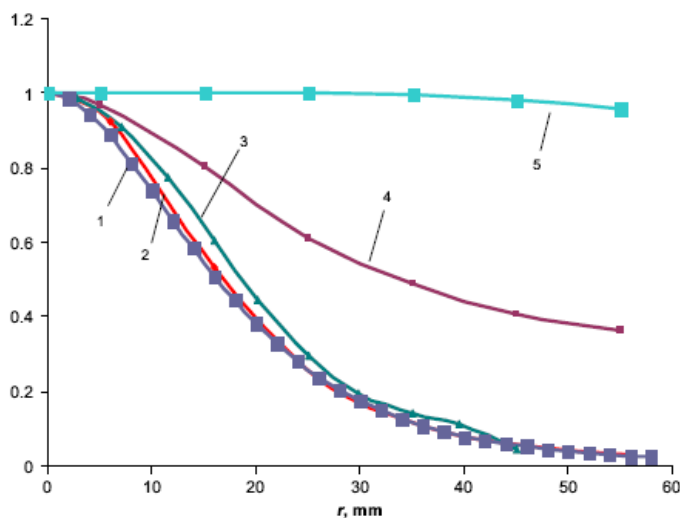
**Рис. 6.** Постановка эксперимента по исследованию энергетических характеристик ЭП, прошедшего слой аэрозоля, и динамики частиц конденсированной дисперсной фазы: 1 – выводное окно; 2 – ЭПП; 3 – вибрирующий контейнер с ситом; 4 – оптический зонд; 5 – плоский экран; 6 – пылевая ЭПП; 7 – частицы порошка, прошедшие ЭПП.

Рис. 6 иллюстрирует постановку экспериментов по исследованию распространения ЭП в газе, содержащем конденсированную дисперсную фазу, а также динамики частиц конденсированной дисперсной фазы, обусловленной их электростатической зарядкой. Физическое моделирование реакционной зоны *б* в объеме осуществлялось просыпанием порошка через неподвижное облако ЭПП 2: плоский слой аэрозоля формировался с помощью вибрирующего контейнера 3, дно которого представляло собой сито с размером ячейки  $\approx 1,5d_p$  ( $d_p$  – характерный размер частицы порошка). Количество частиц порошка в единице объема реакционной зоны,  $n_p$ , регулировалась в диапазоне  $n_p = 10^3-10^6 \text{ см}^{-3}$  изменением частоты и амплитуды вибраций сита. В качестве плазмообразующей среды

использовались инертные газы (He, Ar), воздух и его компоненты ( $O_2$ ,  $N_2$ ), пары воды и некоторых органических соединений. Материалами конденсированной дисперсной фазы были порошки керамических оксидов ( $Al_2O_3$ ), углерода и ацетилсалициловой кислоты.

Проводили оптические измерения радиального профиля  $Q(x)$  в некотором поперечном сечении  $z_2$  облака ЭПП при фиксированном значении тока пучка сначала в среде чистого газа, а затем в аэрозоле. При этом предполагалось, что спектральная интенсивность излучения  $B_\lambda$  единичного объема ЭПП пропорциональна удельной мощности пучка  $Q$ , вкладываемой в этот объем. Эта же зависимость была измерена калориметрическими методами с помощью термодатчиков Honeywell (США). Полученные данные также сравнивались с рассчитанными в ходе вычислительных экспериментов распределениями установившейся температуры частиц порошка  $T_m(x)$  и газовой среды (см. главу 7).

Варьировались давление плазмообразующего газа, концентрация твердых частиц  $n_d$ , находящихся в запыленном слое, а также параметры сканирования ЭП.



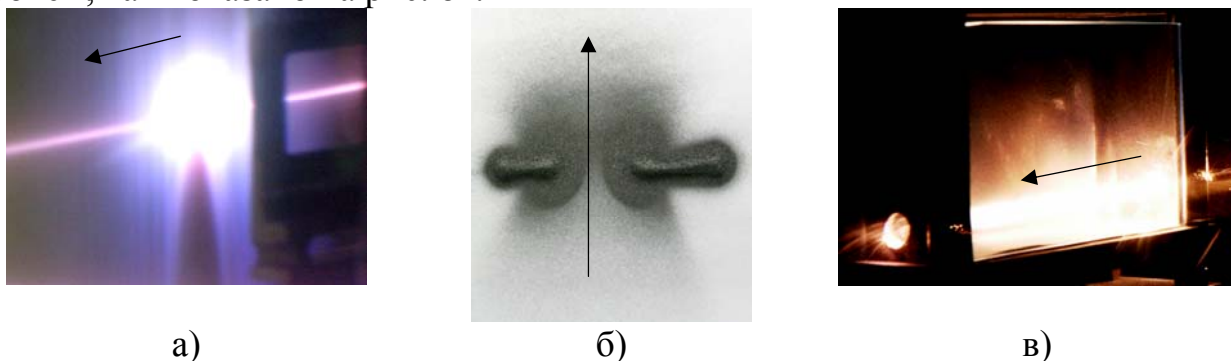
**Рис. 7.** Результаты исследования прохождения ЭП через запыленный воздух ( $P_m = 4,0$  Торр,  $n_d \sim 10^5 \text{ см}^{-3}$ ) в плоскости  $z_2 = 20$  мм (кривые 1-3) и температуры  $T_m(x)$  (кривые 4, 5): 1 —  $Q(x)$ , расчет; 2 —  $B_\lambda$ , оптические измерения; 3 —  $T_m(x)$ , калориметрические измерения; 4 и 5 —  $T_m(x)$  в облаке ЭПП, генерируемом, соответственно, неподвижным и сканирующим ЭП, расчет.

На рис. 7 сведены воедино данные измерений, выполненных в сечении  $z_2 = 20$  мм облака ЭПП воздуха при  $P_m = 4,0$  Торр. Кривые 2 и 3 относятся к плазме чистого воздуха и получены с помощью соответственно калориметра нестационарного теплового режима и оптическими методами. Кривая 1 представляет результаты компьютерного моделирования, выполненного для тех же условий. Кривая 4 построена по данным измерения установившейся температуры термосенсоров, линейка которых устанавливалась поперек плазменного облака в том же сечении  $z_2 = 20$  мм. В ходе вычислительных экспериментов было показано, что температуры частиц порошка и термосенсоров приблизительно одинаковы и близки к температуре газа  $T_m(x)$ .

На рис. 8 приведены фотографии пелены ацетилсалициловой кислоты (поз. б на рис. 6), сквозь которую проходит слабо рассеянный ЭП, при давлении  $P_m < 1,0$  Торр воздуха. Видно (см. рис. 8а), что пелена раздваивается за счет электростатической зарядки частиц аэрозоля, которые



оказываются вблизи трассы распространения ЭП. Улавливание частиц аэрозоля с помощью экрана 5 дает картину, показанную на рис. 8б: имеется зона, где частиц конденсированной дисперсной фазы нет. Наблюдается также вынос частиц порошка в направлении оси инъекции ЭП. При увеличении давления плазмообразующего газа эффект электростатического разлета аэрозоля ослабевает, а при некотором значении  $P_m$  (для различных газов – своем, но лежащем в диапазоне  $P_m = 1-5$  Торр) перестает наблюдаться совсем. В этом случае удастся сформировать устойчивый реакционный объем, как показано на рис. 8в.



**Рис. 8.** Устойчивость реакционного объема, содержащего частицы конденсированной дисперсной фазы:

а – пелена частиц ацетилсалициловой кислоты при инъекции в нее ЭП (ЭПП воздуха при  $P_m = 0,5$  Торр); б – следы частиц на экране (поз. 5 на рис. 6) после инъекции ЭП в пелену углерода (ЭПП кислорода при  $P_m = 0,5$  Торр,  $z = 35$  мм); в – устойчивый реакционный объем (плазма аэрозоля воздух +  $Al_2O_3$ ,  $P_m = 5$  Торр). Стрелками указано направление инъекции ЭП.

Специальный цикл исследований проводился с целью верификации метода компьютерного моделирования ЭПП аэрозолей, основу которого составлял описанный в главе 7 метод моделирования ЭПП чистых газов. При этом варьировались диаметр выводного окна, расстояние  $z_1$  между реакционной зоной и выводным окном, толщина реакционной зоны  $d$  и плотность пыли  $n_d$ .

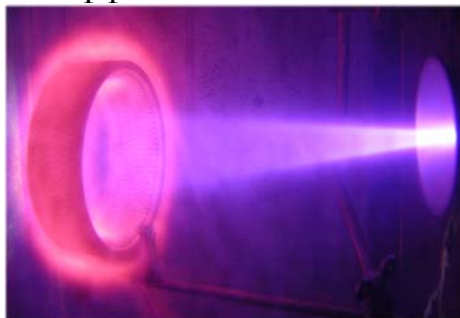
Анализируя весь массив накопленных данных, можно заключить, что:

- при умеренных давлениях плазмообразующего газа профили плотности энерговыделения, измеренные оптическими и калориметрическими методами, качественно и количественно совпадают между собой, а также с профилем  $Q(x)$ , полученным компьютерным моделированием;
- профиль установившейся температуры частиц конденсированной дисперсной фазы  $T_m(x)$  повторяет профиль плотности энерговыделения  $Q(x)$ ;
- если ЭПП генерируется неподвижным пучком, то профили  $T_m(x)$ ,  $Q(x)$  и  $n_e(x)$  имеют явно выраженные максимумы на оси плазменного облака ( $x = 0$ ), что не позволяет равномерно обрабатывать порошки даже в реакционных зонах малой толщины  $h$  и создает угрозу локального перегрева порошка в приосевой зоне;

- сканирование ЭП, инжектированного в реакционную камеру, является эффективным средством управления реакционным объемом с целью оптимизации температурного режима обработки и обеспечения ее однородности;
- при малых давлениях плазмообразующего газа может наблюдаться потеря устойчивости реакционного объема и нарушение его однородности, обусловленные электростатической зарядкой частиц аэрозоля и их выносом за пределы плазменного облака; этот эффект удается подавить повышением давления  $P_m$ .

**Глава 5** посвящена исследованию процессов ЭПП-стимулированной деструкции биополимеров (белков и полисахаридов), сопровождающихся образованием низкомолекулярных продуктов, которые могут обладать биологической активностью, и пучково-плазменной модификации поверхностей тонких пленок и губок полисахаридов. В экспериментах условия проведения пучково-плазменной обработки варьировались в следующих диапазонах:

- Ускоряющее напряжение электронной пушки – 25-30 кВ;
- Ток пучка – 1,5-3,5 мА;
- Плазмообразующие среды и давление в реакционной камере – гелий ( $P_m = 10-40$  Торр), аргон ( $P_m = 0,5-2$  Торр), пары воды ( $P_m = 2-10$  Торр), кислород, азот, аммиак и смесь кислород-аммиак с соотношением компонентов 1:1 ( $P_m = 1-5$  Торр);
- Режимы работы генератора ЭПП – непрерывный и импульсно-периодический с регулируемой длительностью (0,01-1,0 с) и скважностью (0,1-0,9) импульсов;
- Время обработки - 2,5-20 мин в зависимости от целей эксперимента;
- Температура обрабатываемых образцов:
  - белки: 20-40 °С;
  - полисахариды: 30-70 °С;
- Пучково-плазменную модификацию поверхности пленок и губок полисахаридов проводили также в гибридной плазме перечисленных выше сред ( $P_m = 0,3-0,5$  Торр). Гибридную плазму генерировали инъекцией ЭП в область ВЧ-разряда с частотой 13,56 МГц и эффективной мощностью 20-60 Вт (Рис. 9).



**Рис. 9.** Фотография гибридной плазмы.

Условия генерации: ВЧ-разряд с частотой 13,56 МГц, эффективная мощность 50 Вт,  $I_b = 1,5$  мА,  $U = 30$  кэВ, плазмообразующий газ - кислород.

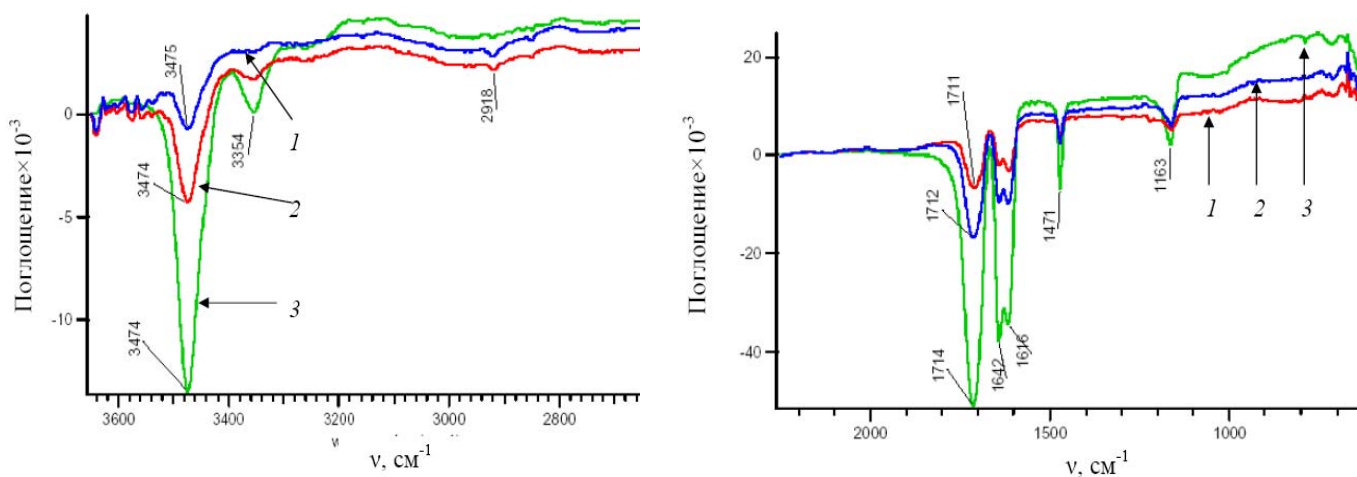
При этом ставилась задача выявить влияние изменений того или иного параметра, характеризующего режим обработки на структуру и свойства

продуктов пучково-плазменной обработки, и найти оптимальные значения регулируемых параметров, обеспечивающих получения требуемого эффекта.

При анализе продуктов плазменной модификации всех исследованных глобулярных и фибриллярных белков были обнаружены низкомолекулярные пептиды с молекулярной массой менее 14 кДа. Обработка исследованных белков в виде тонких пленок позволила повысить равномерность и глубину обработки образца и увеличить выход низкомолекулярных продуктов.

Концентрация низкомолекулярных соединений зависела от длительности ЭПП-обработки и рода плазмообразующего газа. При одинаковом времени плазмохимического воздействия деструкция молекул увеличивалась при смене плазмообразующей среды с инертного газа (гелий и аргон) на кислород или пары воды. Анализ ИК-спектров (Рис. 10) позволил предположить, что ЭПП-обработка белковых молекул привела к частичной деструкции пептидных связей -CO-NH- (смещение максимума поглощения от  $\nu = 1711 \text{ см}^{-1}$  у исходного фибрин-мономера до  $\nu = 1712 \text{ см}^{-1}$  и  $\nu = 1714 \text{ см}^{-1}$  после обработки в ЭПП гелия и паров воды, соответственно) между аминокислотными остатками и к окислению дисульфидных связей (полоса поглощения  $\nu = 1471 \text{ см}^{-1}$ ).

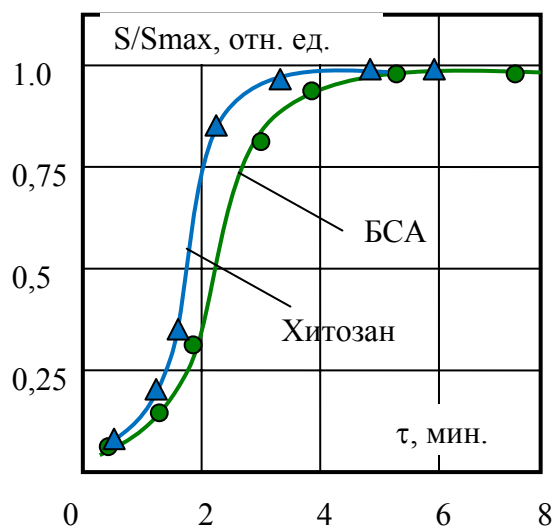
При анализе содержания аминокислотных остатков в продуктах ЭПП-обработки было обнаружено снижение массовой доли практически всех аминокислот, причем данные изменения также более выражены при использовании в качестве плазмообразующих сред кислорода или паров воды.



**Рис. 10.** ИК-спектры поглощения исходного и ЭПП-модифицированного фибрин-мономера: 1 - необработанный фибрин-мономер; 2 – фибрин-мономер, модифицированный в ЭПП гелия; 3 - фибрин-мономер, модифицированный в ЭПП паров воды.

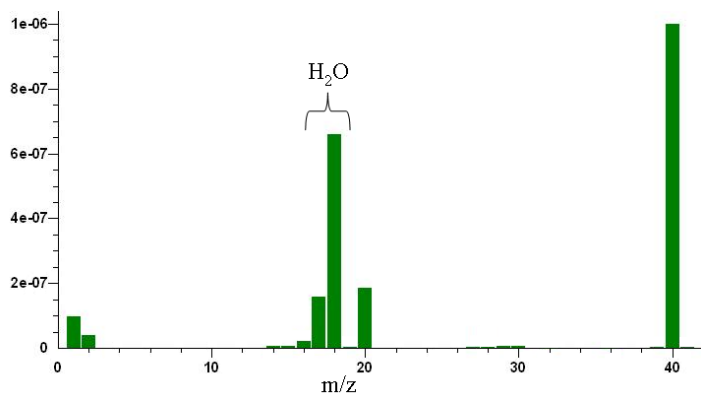
ЭПП-стимулированный гидролиз полисахаридов приводил к их быстрой деполимеризации с образованием смеси водорастворимых олигохитозанов с выходом 65-95 % в зависимости от температуры ЭПП-обработки. Степень деструкции зависела от рода плазмообразующего газа:

наиболее эффективная наработка низкомолекулярных соединений наблюдалась в ЭПП кислородсодержащих сред. Средневесовые молекулярные массы продуктов плазмохимической модификации как хитина, так и хитозанов, полученные в оптимальных условиях, варьировались в пределах 570-815 кДа, что соответствует набору олигомеров от димера до тетрамера, с преобладанием тримера. Это позволяет предположить наличие общего механизма деполимеризации, вне зависимости от природы полисахарида и его молекулярной массы.



**Рис. 11.** Изменение количества низкомолекулярных продуктов ЭПП-деструкции БСА и хитозана в зависимости от времени обработки  $\tau$ .

Независимо от молекулярного веса образцов хитозанов, выход на плато по выходу низкомолекулярных продуктов происходил в течение первых двух минут после начала обработки (Рис. 11), т.е. эффект деструкции проявлялся пороговым образом. Свидетельством выхода на плато является исчезновение при  $\tau > 2$  мин пика исходного полимера на ВЭЖ-хроматограммах, а также неизменность средневесовой молекулярной массы продуктов деструкции при дальнейшей плазменной обработке. Для белков (на рис. 11 приведены данные для БСА) такой эффект достигался через 5 мин обработки.



**Рис. 12.** Масс-спектр ЭПП аргона с внесенным в нее порошком биополимера.

При недостаточном времени не происходило полной деполимеризации, в то время как излишнее время обработки приводило к появлению продуктов конденсации олигомеров хитозана. Это может быть связано с

взаимодействием альдегидных и аминокрупп, а также продуктов деструкции сахаридных звеньев и процессами внутримолекулярной циклизации, приводящей к возникновению на концах полисахаридов ароматических структур (фурановых циклов). Формирование таких ароматических структур было показано с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Гельпроникающая ВЭЖХ позволила подтвердить и факт полимеризации белковых молекул при обработке в ЭПП инертных газов, кислорода и паров воды.

Требуемый и побочные эффекты пучково-плазменной обработки биополимеров зависит от химического состава плазмообразующего газа. Деструкция биополимеров наблюдалась во всех плазмообразующих исследованных газах, однако наиболее выраженные изменения структуры и свойств происходила в ЭПП кислорода и паров воды, что, по-видимому, связано с действием активных форм кислорода, образующихся в ЭПП, и продуктов плазмолиза воды. Особенно вероятно, что главная роль в ЭПП-модификации принадлежит радикалам  $\cdot\text{OH}$  и синглетному кислороду  $^1\text{O}_2$ . Деструкция и окисление биополимеров в ЭПП инертных газов, вероятно, объясняется плазмохимическими превращениями связанной с молекулами белков и полисахаридов воды. По крайней мере, наличие воды было показано при масс-спектрометрии ЭПП, содержащей порошки биополимеров (Рис. 12).

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

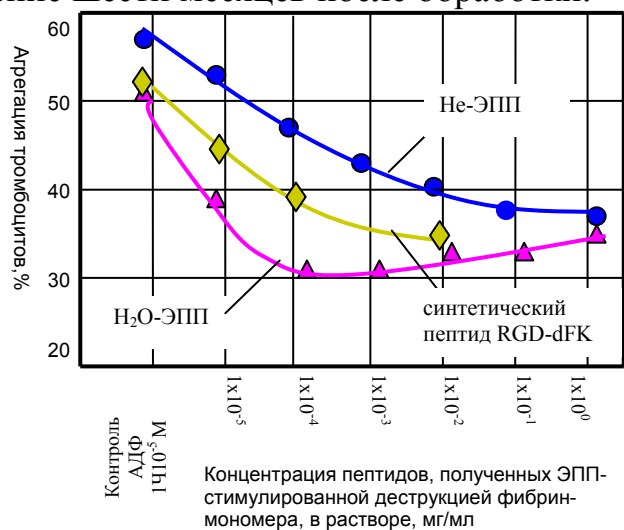
- пороговый характер зависимости, связывающей степень деструкции полимера с длительностью пучково-плазменного воздействия, что позволяет оптимизировать процесс обработки и исключить непроизводительные энергозатраты;
- вероятность появления побочных, не растворимых в воде соединений в составе продуктов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

Пучково-плазменная модификация поверхности пленок и губок полисахаридов приводила к ее травлению, появлению неоднородного развитого рельефа (на рис. 13 в качестве примера приведены изображения поверхности губок из альгината натрия до и после плазменной обработки в среде кислород/аммиак) и снижала степень кристалличности биополимеров.

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

Продукты обработки фибрин-мономера в ЭПП гелия, водяного пара и кислорода ингибировали агрегацию тромбоцитов человека в концентрациях  $1 \cdot 10^{-4}$  мг/мл в 1,3-1,7 раза по сравнению с контролем в зависимости от рода плазмообразующего газа (Рис. 13). Следует отметить, что 2-х кратное

ингибирование агрегации является показателем высокой антиагрегационной способности соединения. Антиагрегационные свойства пептидов, полученных при ЭПП-деструкции фибрин-мономера, полностью сохранялись в течение шести месяцев после обработки.



**Рис. 13.** Влияние продуктов деструкции фибрин-мономера, полученных в плазме паров воды (H<sub>2</sub>O-ЭПП) и в плазме гелия (He-ЭПП), на агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, индуцированную АДФ (1×10<sup>-5</sup> М). В качестве сравнения приведена антиагрегационная активность пептида RGD-dFK, полученного химическим синтезом [Т.М. Васильева, В.А. Макаров, Г.Н. Петрухина и др. Исследование действия RGD-содержащих пептидов на агрегационную способность тромбоцитов // Экспер. клин. фармакол. – 2006. – Т.69., N 4. – С. 39-42.]

Хитоолигосахариды, полученные путем ЭПП-стимулированного гидролиза хитозанов, обладали антибактериальным (как в случае покоящихся, так и в случае размножающихся грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов) и фунгицидным (что было показано на ряде дрожжеподобных и мицелиальных грибов) эффектом.

Также было установлено, что растворы низкомолекулярных хитоолигосахаридов, полученных с помощью ЭПП-гидролиза в среде кислорода в течение 2-10 мин, обладали выраженным фитостимулирующим действием и ускоряли развитие корневой системы растений *Arabidopsis thaliana* на ~35 % по сравнению с контрольной группой.

Модификация пленок и губок полисахаридов в неравновесной плазме кислорода, аммиака или смеси этих газов в несколько раз повышала гемостатическую активность этих материалов: улучшалась их адгезия к раневой поверхности, а также более чем в 5 раз снижалась масса кровопотери, и в 2-2,5 раза сокращалось время остановки кровотечения по сравнению с немодифицированными материалами.

Таким образом, пучково-плазменные методы деструкции и модификации биополимеров являются новым перспективным и высокотехнологичным направлением получения эффективных гемостатиков

и биоактивных низкомолекулярных пептидов и хитоолигосахаридов, которые представляют интерес в плане потенциальной возможности их применения в качестве действующих компонентов в составе различных медицинских препаратов, а также в качестве фитостимулирующих агентов для сельского хозяйства.

В третьей части главы 5 дан анализ факторов, воздействующих на вещество при его обработке в ЭПП. Изменения структуры и свойств биополимеров являются следствием комбинированного воздействия на образец нескольких факторов, которые реализуются в ЭПП, а именно: воздействие активных тяжелых частиц плазмы (атомов, ионов и радикалов в основном и возбужденном состояниях), рентгеновского излучения, первичных и вторичных электронов ЭПП.

Для оценки вклада каждого из факторов были проведено сравнительное исследование структуры и свойств белков (фибрин-мономера и БСА), обработанных в следующих режимах:

- 1) рентгеновским излучением (X-ray). Для этого контейнер с обрабатываемым веществом накрывался полиэтиленовой пленкой толщиной 20 мкм, которая практически прозрачна для рентгеновского излучения, но полностью поглощала быстрые и тепловые электроны, поэтому под пленкой генерация ЭПП не происходила. Обработка проводилась в течение 5 мин для фибрин-мономера и 10 мин для БСА.
- 2) совместно рентгеновским и быстрыми электронами (e+X-ray). Обработка проводилась при пониженном давлении инертного газа ( $P_m \sim 10^{-2}$  Торр). В этих условиях концентрация тяжелых частиц в ЭПП на три порядка меньше, чем в экспериментах 3 (см. следующий пункт). Время обработки фибрин-мономера  $\tau$  составило 2 мин. Время обработки БСА – 5 мин и 10 мин. Энергия электронов в данных опытах составляла 30 кэВ.
- 3) ЭПП водяного пара по обычной процедуре, описанной выше ( $H_2O+e+X-ray$ ). Обработка фибрин-мономера проводилась в течение 5 мин, обработка БСА – в течение 5 мин.

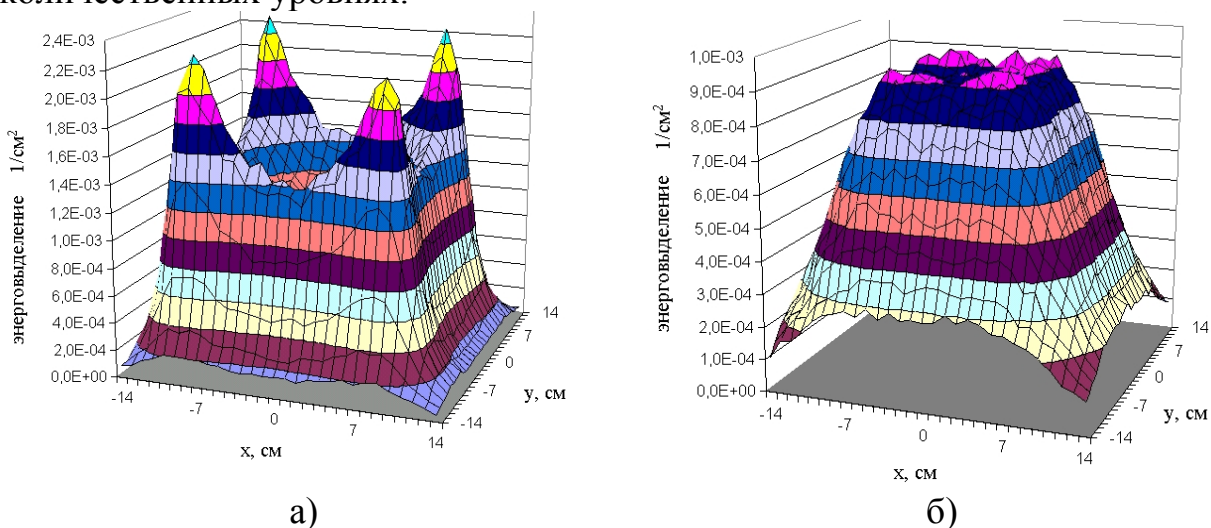
Условия обработки были специально подобраны таким образом, чтобы дозы облучения быстрыми электронами и рентгеновского облучения в экспериментах 1 и 2 были такими же, как и в эксперименте 3. Все эксперименты проводились при постоянной мощности пучка  $N_b=50$  Вт, а доза облучения образца регулировалась временем экспозиции  $\tau$  и выбором режима сканирования ЭП. Количественные значения доз для конкретных условий экспериментов предварительно рассчитывались с использованием специально разработанного программного обеспечения.

С помощью гельпроникающей хроматографии было показано, что в образцах белков, обработанных рентгеновским излучением, присутствует лишь небольшое количество низкомолекулярных фрагментов. При определении содержания аминокислотных остатков также не было выявлено существенных отличий от исходного фибрин-мономера. Обработка белков

рентгеновским излучением совместно с быстрыми электронами в течение 2-х минут привела к уменьшению содержания аминокислотных остатков в образце, а полученные продукты в основном представлены низкомолекулярными соединениями. Обработка в ЭПП водяного пара по обычной процедуре в течение 5 мин вызывала наиболее существенное изменение содержания аминокислот и молекулярной массы.

Исследование антиагрегационной активности образцов показало, что только при наличии воздействия ЭПП образец, приобретал способность ингибировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Это является прямым доказательством определяющей роли плазмохимические процессы, в приобретении продуктами ЭПП-обработки белков биологической активности.

С целью отработки подходов к управлению процессами пучково-плазменного воздействия и контролю за свойствами получаемых продуктов специальная серия экспериментов была проведена при пониженной плотности потока частиц плазмы на обрабатываемый образец. Для этого при фиксированной мощности  $N_b$  амплитуда сканирования ЭП была увеличена в 1,7 раза, т.е. в 3 раза была уменьшена плотность потока частиц плазмы, падающей на поверхность образца. Определение содержания аминокислотных остатков в данных образцах показало, что концентрация аминокислот в них не изменялась по сравнению с исходным фибрин-мономером. Полученные образцы не обладали антиагрегационной активностью, т.е. обработка фибрин-мономера в этом режиме не привела к его модификации. Когда время обработки было троекратно увеличено ( $\tau=15$  мин) при той же плотности потока частиц (таким образом, была восстановлена стандартный для экспериментов интегральный энерговыклад) антиагрегационные свойства появились вновь, причем на тех же количественных уровнях.



**Рис. 14.** Сравнение профилей энерговыделения в плоском образце белкового препарата, обрабатываемого ЭПП водяного пара при различных способах свипирования электронного пучка в реакционной камере: а) – развертка пучка в прямоугольный растр 10×10 см; б) – сканирование пучка по окружностям переменного во времени диаметра.



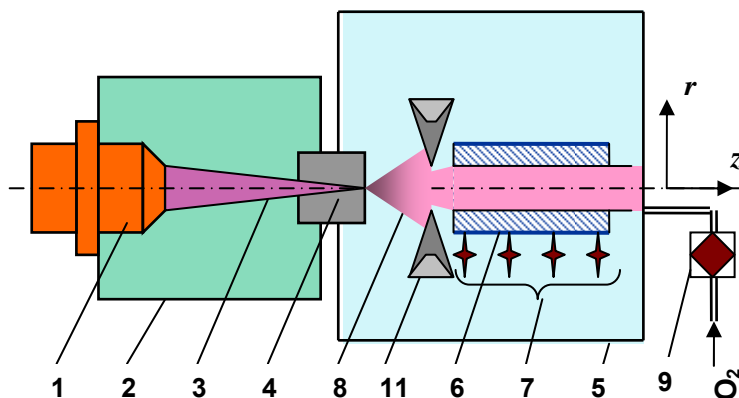
На рис. 14 даны рассчитанные установившиеся профили потока энергии ЭП, поглощенного плоским тонкопленочным образцом из белкового препарата, в процессе его обработки плазмой водяного пара в двух различных режимах сканирования пучка:

- когда выведенный в реакционную камеру пучок разворачивается в прямоугольный растр размером  $10 \times 10$  см (рис. 14а), или
- когда пучок сканируется по окружностям, диаметр которых с частотой  $\sim 100$  Гц изменяется от нуля до 10 см (рис. 14б).

Сравнение этих рисунков показывает, что только во втором случае удастся добиться равномерной обработки всей поверхности образца и поэтому второй вариант сканирования пучка применялся в большинстве экспериментов.

В главе 6 рассмотрены физико-химические процессы ЭПП-стимулированного синтеза биоактивных покрытий и новых функциональных материалов, а также комплексов «биополимер-низкомолекулярное органическое соединение».

В первой части главы 6 описан ЭПП-стимулированный синтез оксидного слоя на поверхности титановых образцов различной геометрии, подходы к его оптимизации, а также результаты исследования структуры и свойств полученных оксидных покрытий.



**Рис. 15.** Постановка экспериментов по ЭПП-стимулированному синтезу оксидных покрытий на внутренней поверхности титановых труб:

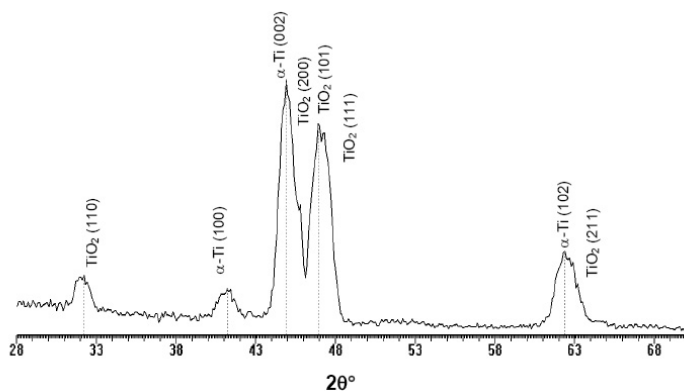
1 – электронно-лучевая пушка, 2 – высоковакуумная камера, 3 – электронный пучок, 4 – выводное устройство, 5 – реакционная камера, 6 – титановый образец, подлежащий обработке, 7 – термосенсоры, 8 – ЭПП, 9 – натекагель, 11 – диафрагма.

Рис. 15 иллюстрирует процедуру ЭПП-стимулированного синтеза оксидных покрытий на внутренней поверхности трубчатых образцов. В реакционной камере 9 размещался отрезок трубы 7 так, чтобы его ось совпадала с направлением инъекции пучка  $z$ . Расстояние  $z_0$  между выводным окном и входным торцом трубы подбиралось экспериментально в зависимости от выбранного давления в камере. Оптимальным является такое расположение образца, когда плазменное облако полностью локализовано

внутри трубы: именно в этом случае практически вся мощность пучка идет на поддержание плазмохимического синтеза оксидного слоя на внутренней поверхности трубы. Продольное распределение температуры стенки трубы  $T_w$  контролировалось термосенсорами  $\delta$ , а также бесконтактным ИК-пирометром и составляла  $250-750 \pm 5$  °С (сила тока ЭП варьировалась в диапазоне  $I_b = 9-25$  мА при фиксированном ускоряющем напряжении электронной пушки 30 кВ).

Результаты рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии показали, что поверхностном слое всех образцов, контактировавшем с ЭПП, присутствует диоксид титана  $TiO_2$ , преимущественно в виде рутила (Рис. 16).

Структура и толщина полученной оксидной пленки зависела от условий обработки, определяемых комбинацией плотности тока ЭП  $j_b$  (в конечном счете, интегральным током пучка  $I_b$  и амплитудой сканирования) и давления плазмообразующего газа  $P_m$ . Этими же параметрами определяется температура, которая устанавливается в образце при достаточной длительности процесса обработки. Толщина оксида титана была наибольшей при температуре обработки  $\approx 500$  °С, а оксидная пленка состояла из гранул с характерным размером 10 мкм, причем гранулы были достаточно плотно упакованы. На структуру образовавшегося слоя оксида титана также влиял состав плазмообразующей среды. Рентгеноструктурный анализ показал, что при обработке образцов в смеси аргон-кислород толщина оксидного слоя возрастает по сравнению с обработкой в плазме чистого кислорода. Вероятно, это связано с дополнительной плазменно-стимулированной очисткой поверхности тяжелыми ионами аргона.

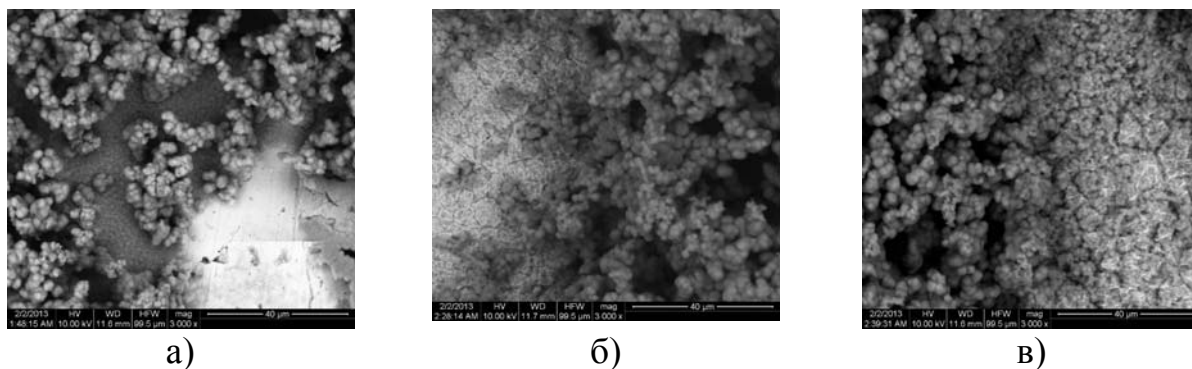


**Рис. 16.** Рентгеноструктурный анализ внутренней поверхности титановой трубы после ЭПП-обработки.

Оксидные покрытия, полученные в оптимизированных условиях обработки ( $U=30$  кВ,  $I_b=10-15$  мА, плазмообразующий газ кислород при  $P_m=5$  Торр,  $\tau=15$  мин), значительно большей гидрофильностью по сравнению с контрольными образцами (титан, обработанный в смеси концентрированных HCl и  $H_2SO_4$  и необработанный титан):  $8,8 \pm 1,6^\circ$ ,  $21,1 \pm 7,6^\circ$  и  $66,0 \pm 2,5^\circ$ , соответственно.

Плазменно-стимулированный синтез  $TiO_2$  позволил значительно улучшить равномерность преципитации гидроксиапатита из среды, имитирующей состав внутриклеточной жидкости, увеличить толщину

гидроксиапатитного слоя и повысить степень его адгезии к титановой подложке (Рис. 17).



**Рис. 17.** Образование гидроксиапатита на исходном титановом образце и  $\text{TiO}_2$ -покрытиях, синтезированных в ЭПП кислорода (увеличение  $\times 3000$ ): а) – контрольный образец; б) – обработанный образец в ЭПП при 330 °С; в) – обработанный образец в ЭПП при 550 °С.

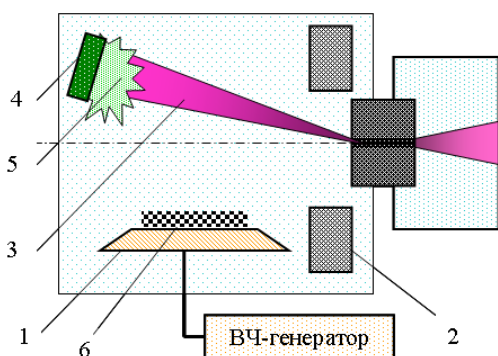
Таким образом, результаты, приведенные в данном разделе диссертационной работы, показывают, что ЭПП-стимулированный синтез позволяет получать оксидные покрытия, обладающие улучшенной стабильной биосовместимостью, и может быть использован для производства дентальных, ортопедических и т.п. имплантатов.

Во второй части главы 6 рассмотрен пучково-плазменный синтез композиционных биоактивных материалов и многокомпонентных покрытий на поверхности порошков биополимеров.

Процесс нанесения покрытия иллюстрируется рис. 18. Навеску неорганических соединений (углерод, сера) или ацетилсалициловой кислоты, массой не более 100 мкг, испаряли одиночными короткими импульсами ЭП. Мощность импульса ЭП подбиралась таким образом, чтобы вся навеска могла быть испарена за один импульс. Для генерации плазмы использовались гелий ( $P_m < 2,0$  Торр), кислород ( $P_m < 0,5$  Торр) и воздух ( $P_m < 1,0$  Торр). Регулировка энерговыклада в разряд производилась либо за счет изменения выходной мощности генератора, либо подбором уровня согласования выхода ВЧ-генератора с нагрузкой, которой является электрод с окружающей его плазмой. При необходимости процесс осаждения мог многократно повторяться, для чего использовались импульсно-периодические пучки.

Таким образом были получены комплексы белков и полисахаридов с ацетилсалициловой кислотой, которые можно рассматривать в качестве основы для систем адресной доставки лекарственных препаратов. Используя данный подход, также были получены комбинированные покрытия из углерода и ацетилсалициловой кислоты, на тканевых подложках. Особо следует отметить, что плазменной обработкой подложки в присутствии ЭП достигается ее активация, что позволяет осуществлять синтез гибридных материалов. Так, в гибридной плазме удалось реализовать прочное

ковалентное связывание полисахаридной основы губки и белка естественного активатора свертывания крови (тромбина).



**Рис. 18.** Осаждение паров неорганических соединений и ацетилсалициловой кислоты на поверхность порошков биополимеров: 1 – ВЧ-электрод; 2 – отклоняющая система; 3 – ЭП; 4 – испаряемая мишень; 5 – облако пара; 6 – порошок биополимера.

Также пучково-плазменной модификацией в гибридной плазме в азотсодержащих средах и гексафториде серы было осуществлено допирование графена атомами азота и серы, соответственно. В оптимизированных условиях содержание этих элементов достигает 3%, что является результатом, сопоставимым с мировым уровнем. Это дает возможность получать углеродные структуры с полупроводниковыми свойствами и с различными типами проводимости, а также со свойствами диэлектриков, что является крайне важным для создания на их основе биосенсоров.

В главе 7 дан анализ физико-химических механизмов воздействия ЭПП на вещество при решении задач получения биоактивных соединений и материалов применительно к условиям проводившихся экспериментов. Модель строилась в следующих предположениях.

- ЭП является нерелятивистским, поскольку начальная энергия электронов, инжектируемых в плазмообразующую среду, не превышала нескольких десятков кэВ.
- Генерируемая плазма является квазистационарной, поскольку для ее возбуждения использовались либо непрерывные пучки, либо импульсные пучки большой длительности, существенно превышающей характерные времена плазмохимических реакций. Процессы распада плазмы после прекращения инъекции ЭП в работе не рассматривались.
- ЭПП атомарных и молекулярных газов является идеальной; ЭПП, содержащая конденсированную дисперсную фазу, может быть неидеальной с параметром неидеальности  $\Gamma \gg 1$ .
- ЭПП атомарных и молекулярных газов является оптически тонкой и не поглощает генерируемые в ней излучения всех длин волн. Плазма, содержащая конденсированную дисперсную фазу, может быть оптически толстой.
- Торможение электронов в газе и твердом теле описывается моделью непрерывного замедления, в которой используется формула

$$-\frac{1}{n} \frac{dE}{dz} = L(E), \quad (1)$$

где  $n$  – плотность атомов тормозящей среды,  $E$  – текущее значение энергии тормозящегося электрона,  $L(E)$  – эффективное торможение или функция потерь. В аналитическом приближении Бете

$$L(E) = 2\pi Z e^4 E^{-1} \ln E/E_{cp}, \quad (2)$$

где  $Z$  – заряд ядра атомов тормозящей среды,  $E_{cp} \sim 13 Z$  эВ – средняя атомная энергия возбуждения,  $e$  – заряд электрона.

Скорости ионизации  $Q_i$  и возбуждения в газе могут быть найдены из соотношений

$$Q_i = \nu_i n \text{ и } Q_{ex} = \nu_{ex} n, \quad (3)$$

где  $\nu_i$  и  $\nu_{ex}$  – частоты ионизации и возбуждения атомов тормозящей среды соответственно. Для Ar с хорошей точностью в диапазоне энергий пучка  $E_{b0} = 10^3 - 10^6$  эВ выполняется соотношение  $\nu_i \approx 0,4\nu_{ex}$ ; для других газообразных тормозящих сред имеют место аналогичные соотношения, но с иными значениями коэффициента пропорциональности. Частота ионизации может быть найдена по формуле

$$\nu_i = j_b / eFL(E)/U_i, \quad (4)$$

где  $j_b$  – плотность тока пучка,  $F$  – геометрический фактор, учитывающий рассеяние электронов пучка в газе,  $U_i$  – энергия образования электрон-ионной пары, значения которой для использовавшихся нами плазмообразующих газов известны (например, для Ar  $U_i = \text{const} = 26,4$  эВ при  $E = 10^3 - 10^6$  эВ).

При обработке в ЭПП материал подвергается комбинированному воздействию многих факторов, каждый из которых способен вызвать те или иные физико-химические превращения как на поверхности, так и в объеме материала. В рамках предлагаемой модели рассматривались процессы, перечисленные в таблице 2.

Процессы следует рассматривать самосогласованно, учитывая взаимное влияние энерговыделения в газе, рассеяния ЭП, нагрева плазмообразующего газа и обрабатываемого образца. Дополнительным эффектом, нуждающимся в учете, является зависимость скоростей элементарных процессов от газовой температуры. Теплообмен между неоднородно нагретым образцом и окружающей его плазмой также влияет на формирование температурного поля в реакционном объеме. Для решения такой задачи было выполнено компьютерное моделирование, с помощью которого были сделаны:

- Расчет комбинации характеристик ЭП (ускоряющего напряжения пушки, силы тока пучка, режима сканирования) и давления плазмообразующей среды заданного состава, обеспечивающей требуемую температуру образца при выбранном расположении образца в реакционной камере.

- Оценки плотности потоков частиц ЭПП, падающих на обрабатываемую поверхность с целью выявления тех частиц, потоки которых являются наиболее интенсивными.
- Оптимизация условий плазмохимического воздействия.

Моделирование проводилось с помощью разработанного С.Л. Лысенко программного продукта, в котором использовались предложенные Н.Л. Александровым кинетические схемы плазмохимических реакций, протекающих в ЭПП применявшихся в экспериментах газов. В таблице 3 в качестве примера приведена простейшая кинетическая схема плазмы кислорода, на основе которой были проведены количественные оценки потоков нейтральных частиц, падающих на поверхность образцов различной геометрии. Для расчета потоков заряженных частиц использовались приведенные в диссертационной работе более сложные схемы с участием 12 компонентов плазмы ( $O_2$ ,  $O$ ,  $O_3$ ,  $O_2(a)$ ,  $O^+$ ,  $O_2^+$ ,  $O_4^+$ ,  $O^-$ ,  $O_2^-$ ,  $O_3^-$ ,  $O_4^-$ , а также электроны) с числом реакций 39. В этой схеме дополнительно учитывались реакции с участием электронов пучка, конверсии и перезарядка положительных и отрицательных ионов, прилипание и отлипание электронов, электрон-ионная и ион-ионная рекомбинация, тушение состояния  $O_2(a)$ .

**Таблица 3.** Простейшая кинетическая схема, использованная для расчета концентрации нейтральных компонент ЭПП кислорода.

Реакция	Энергетическая цена процесса (эВ (*)) или константа скорости реакции ( $cm^3/c$ или $cm^6/c$ (**))
$e_b + O_2 \rightarrow e_b + O + O$	20,2 (*) [1]
$O + 2O_2 \rightarrow O_3 + O_2$	$6,9 \times 10^{-34} (300/T_g)^{1.25}$ (**)[2]
$O + O_3 \rightarrow O_2 + O_2$	$2 \times 10^{-11} \exp(-2300/T_g)$ [2]
$O + O + O_2 \rightarrow 2O_2$	$6,7 \times 10^{-33} (300/T_g)^{0.63}$ (**) [2]
$O_3 + O_2 \rightarrow O + 2O_2$	$1,65 \times 10^{-9} \exp(-11400/T_g)$ [3]

[1] В.П. Коновалов, Э.Е. Сон Деградационные спектры электронов в газах // Химия плазмы. Вып. 14, М.: Энергоатомиздат, 1987

[2] I.A. Kossyi, A.Yu Kostinsky., A.A. Matveyev, V.P. Silakov Kinetic scheme of the non-equilibrium discharge in nitrogen-oxygen mixtures // Plasma Sources Sci. Technol. – 1992. - V.1, N3. - P. 207-220.

[3] М. Мак-Ивен, Л. Филлипс Химия атмосферы. М.: Мир, 1978, 376 с.

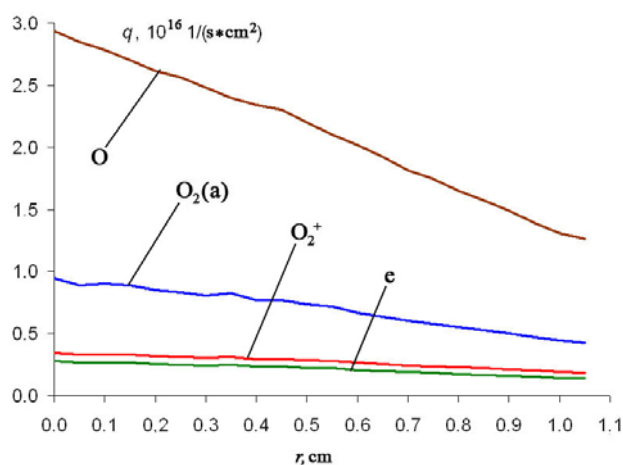
Кинетическая модель ЭПП паров воды еще более сложная и включает около 300 реакций [В.Л. Бычков, В.А. Юровский Моделирование пучковой плазмы паров воды // Теплофизика высоких температур – 1993. – Т.31, N1. – С. 8-17]. Кинетические модели использовавшихся нами инертных газов, также приведены в главе 7 диссертационной работы.

Наработка в плазме частиц любого сорта компенсируется процессами их гибели либо в плазменном объеме, либо на поверхности образца, в результате чего в плазменном объеме формируются квазистационарные пространственные распределения концентраций частиц. После выхода на стационарный тепловой режим в плазме и на обрабатываемой поверхности устанавливаются стационарные распределения температуры газа  $T_g(r,z)$  и

температуры поверхности образца  $T_w(r, z)$ , а также профили потоков частиц  $q_i(r, z)$ , которые в дальнейшем не изменяются во времени.

**Таблица 4.** Максимальные значения потоков частиц ЭПП кислорода, падающих на внутреннюю поверхность трубы  $\varnothing 22$  мм в экспериментах по синтезу биоактивных покрытий. Условия обработки:  $P_m = 5$  Торр,  $E_b = 30$  кэВ,  $I_b = 10$  мА,  $z_0 = 50$  мм

Частица	Нейтральные частицы			Ионы			
	O	O <sub>2</sub> (a)	O <sub>3</sub>	O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	O <sup>+</sup>	O <sub>4</sub> <sup>+</sup>
Поток частиц данного сорта, падающий на стенку трубы, 1/с×см <sup>2</sup>	2·10 <sup>16</sup>	8·10 <sup>15</sup>	10 <sup>11</sup>	4·10 <sup>15</sup>	10 <sup>13</sup>	5·10 <sup>13</sup>	2·10 <sup>11</sup>



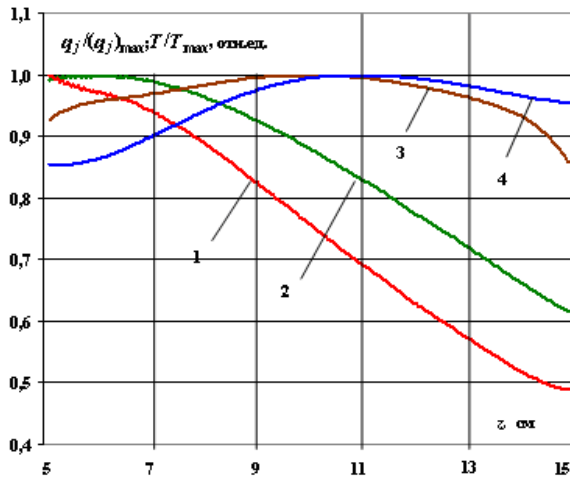
**Рис. 19.** Установившиеся радиальные распределения потоков ( $q$ ) электронов, атомарного кислорода O, ионов O<sub>2</sub><sup>+</sup> и возбужденного кислорода O<sub>2</sub>(a), падающих на поверхность плоского образца.

$r$  – расстояние от центра образца, см Условия обработки:  $P_m = 5$  Торр,  $E_b = 30$  кэВ,  $I_b = 10$  мА,  $z_0 = 150$  мм

На рис. 19 показаны результаты моделирования потоков электронов, атомарного и возбужденного кислорода и ионов O<sub>2</sub><sup>+</sup>, падающих на поверхность плоского образца в зависимости от расстояния от центра образца  $r$ . Рис. 20 иллюстрирует результаты моделирования процесса взаимодействия ЭПП кислорода с внутренней поверхностью трубы для типичных условий проводившихся экспериментов. На рисунке представлены зависимости от продольной координаты  $z$  потоков атомов кислорода и положительного иона O<sub>2</sub><sup>+</sup>, а также температуры внутренней поверхности трубы  $T_w$  и температуры газа  $T_g$  ( $T_g = T_i = T_n$ ) на оси трубы ( $r = 0$ ). Каждая из перечисленных зависимостей нормирована на максимальное значение соответствующей величины, которые для потоков  $q_o$  и  $q_{o_2^+}$  приведены в таблице 4. Максимальные значения температур  $T_w$  и  $T_g$  равны соответственно 524 °С и 560 °С.

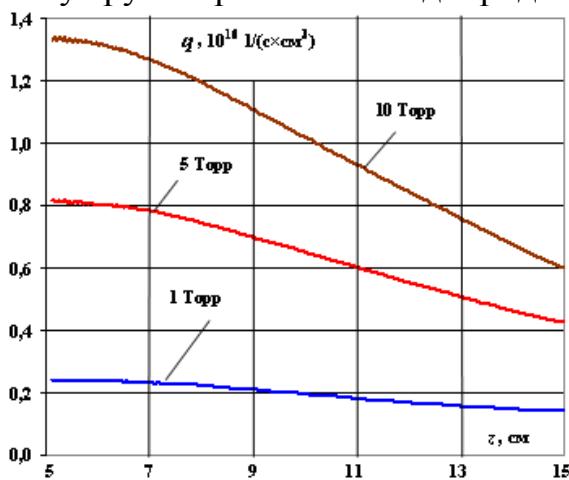
В таблице 4 даны также максимальные значения потоков и других тяжелых частиц ЭПП кислорода, концентрации которых наиболее велики. Анализ данных этой таблицы показывает, что потоки частиц атомарного и возбужденного кислорода значительно превышают потоки остальных частиц плазмы, и, поэтому, можно вполне обоснованно полагать, что именно они

вносят наиболее существенный вклад в процесс модификации обрабатываемой поверхности. Необходимо отметить, что на длине трубки значения функции  $T_w(z)$  и, особенно,  $q_j(z)$  меняются в достаточно широких диапазонах, причем эти функции имеют максимумы, на различных расстояниях  $z_0$  от выводного окна. Это означает, что, если не принять специальных мер, условия обработки различных зон образца могут существенно различаться.



**Рис. 20.** Установившиеся аксиальные распределения потоков атомов кислорода (1) ионов  $O_2^+$  (2), температуры газа на оси трубы (3) и температуры стенки трубы (4), нормированные на максимальные значения соответствующих величин. Образец: труба  $\varnothing$  22 мм из сплава ВТ1-00 длиной 100 мм. Условия обработки:  $P_m = 5$  Торр,  $E_b = 30$  кэВ,  $I_b = 10$  мА,  $z_0 = 50$  мм

Одним из способов управления температурным профилем на поверхности обрабатываемого изделия и пространственным распределением интенсивности падающего на нее корпускулярного потока является варьирование давления плазмообразующего газа. На рис. 22 в качестве примера представлены установившиеся аксиальные распределения потоков синглетного кислорода  $O_2(a)$ , падающего на внутреннюю поверхность трубы в процессе пучково-плазменной обработки, при различных давлениях плазмообразующего газа. Из приведенных графиков следует, что снижением давления кислорода удается сделать поток активных частиц плазмы на стенку трубы практически однородным.



**Рис. 22.** Установившиеся аксиальные распределения потоков синглетного кислорода  $O_2(a)$ , падающего на внутреннюю поверхность трубы в процессе пучково-плазменной обработки, при различных давлениях плазмообразующего газа. Условия обработки:  $E_b = 30$  кэВ,  $I_b = 10$  мА,  $L = 100$  мм,  $z_0 = 50$  мм

Другим способом управлять плотностью потока частиц и температурой поверхности образца является изменение режима сканирования ЭП, согласованного с регулировкой интегрального тока ЭП,  $I_b$ . По сути, это



управление скоростями ионизации и возбуждения газа (см. формулу (3)) посредством регулировки мощности пучка  $N_b$  и плотности его тока  $j_b$  (см. формулу (4)).

Следует особо отметить, что в экспериментах по синтезу оксидных слоев на поверхности образцов простейшей геометрии были получены данные, которые позволили уточнить использовавшиеся расчетные модели и дополнить их целым рядом эффектов, которые изначально не учитывались. В частности, был выявлен эффект влияния начальной расходимости ЭП на выходе из ВУ на профили  $T_w(r,z)$  и  $q_j(r,z)$ . Таким образом, на основе экспериментальных данных, накопленных в ходе выполнения диссертационной работы, была осуществлена верификация использованных физико-химических моделей процессов, протекающих в реакционной зоне пучково-плазменного реактора и приводящих к образованию продуктов, обладающих специфическими биологическими свойствами.

В **выводах** обобщены основные результаты, полученные в диссертационной работе.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1) Созданы и отлажены лабораторные образцы пучково-плазменных реакторов различных модификаций, в которых были реализованы следующие плазменно-стимулированные процессы получения биоактивных соединений и материалов:

- целенаправленная управляемая деструкция сложных биоорганических полимеров – белков и полисахаридов;
- управляемая модификация и функционализация поверхности неорганических и биополимерных материалов, сопровождающаяся изменением их гидрофильно-гидрофобных свойств и приобретением биологической активности;
- синтез неорганических биоактивных покрытий на поверхности металлических изделий - компактных твердых тел сложной геометрии и частиц дисперсных порошков;
- осаждение однослойных и многослойных покрытий неорганической и органической природы в различных комбинациях на порошки биополимеров и материалы, изготовленные из таких порошков;
- допирование углерода в аллотропных модификациях графена и нанотрубок атомами неметаллов.

Принцип действия реакторов основан на генерации сильнонеравновесной химически активной плазмы инъекцией концентрированных непрерывных или импульсно-периодических электронных пучков в газы, пары и аэрозоли различного химического и фазового состава при давлениях 0,1-100 Торр, а также на использовании гибридной плазмы, генерируемой инъекцией электронных пучков в область ВЧ-разряда.

2) Сформулированы физико-химические основы технологических процессов

получения биоактивных соединений и материалов в пучково-плазменных реакторах, а также принципы конструирования таких реакторов. Показано, что специфические биологические свойства получаемых продуктов достигаются благодаря уникальной совокупности физических и плазмохимических процессов, реализующихся в реакторах данного типа, а именно:

- высокой химической активности плазмы, возбуждаемой электронным пучком в неравновесных условиях; при этом наиболее существенный вклад вносят плазмохимические реакции с участием нейтральных частиц плазмы, особенно атомарного и синглетного кислорода и гидроксильных радикалов.
- воздействием на вещество высокоэнергетичных электронов и излучений различной физической природы (оптического и рентгеновского), а также возможным тепловым воздействием плазмы.

3) В разработанных реакторах получены: активные агенты для фармакологии, сельского хозяйства, пищевой промышленности, эффективные гемостатические материалы на основе полисахаридов, оксидные покрытия с улучшенной биосовместимостью, комплексы «биополимер-низкомолекулярное органическое соединение», углеродные материалы, легированные атомами азота и серы. Анализ специфических биологических свойств продуктов, полученных в результате пучково-плазменного воздействия показал, что:

- Низкомолекулярные пептиды, полученные при деструкции фибриномера в электронно-пучковой плазме гелия и паров воды, ингибируют агрегацию тромбоцитов человека в конечных концентрациях  $1-10^{-4}$  мг/мл.
- Хитоолигосахариды, полученные при гидролизе хитозана в электронно-пучковой плазме кислорода, в концентрации 500 мкг/мл практически полностью ингибируют рост микромицетов и обладают антимикробным эффектом в отношении покоящихся и размножающихся штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка в концентрации 1000 мкг/мл.
- Гемостатическая активность тонких пленок хитозана и модифицированных и губок на основе альгината натрия, модифицированных электронно-пучковой и гибридной плазме кислорода и аммиака, возрастает более чем на 50% по сравнению с традиционно используемыми в медицине перевязочными материалами. При этом удается реализовать прочное ковалентное связывание полисахаридной основы губки и белка естественного активатора свертывания крови (тромбина).
- Оксидные покрытия, синтезированные на поверхности изделий из титановых сплавов, обладают повышенной гидрофильностью по сравнению с поверхностью необработанного материала и способностью эффективно преципитировать гидроксиапатит. Синтез

TiO<sub>2</sub>-покрытия сопровождается развитием поверхности и сглаживанием ее микрорельефа.

4) Для перечисленных процессов установлено, что индуцированная пучково-плазменным воздействием на вещество биологическая активность продуктов определяется синтетическим параметром  $G = q_i \tau$ , который является произведением плотности потоков химически активных частиц ЭПП  $q_i$ , падающих на поверхность обрабатываемого материала, и времени контакта поверхности с плазмой  $\tau$ , а также температурой поверхности  $T_s$ . При этом:

- Величины  $q_i$  и  $T_s$  могут быть вычислены с использованием верифицированных в настоящей работе методов компьютерного моделирования ЭПП, основанных на самосогласованном решении электронно-кинетических, молекулярно-кинетических, тепловых и электрофизических задач с учетом плазмохимических превращений, происходящих в газе и твердом теле в неравновесных условиях.
- Параметры, характеризующие биологическую активность продуктов и их выход, зависят от параметра  $G$  пороговым образом: по мере увеличения  $G$  выход биоактивных продуктов сначала слабо возрастает; при достижении некоторого порогового значения  $G$  эффект резко усиливается, после чего выход биоактивных продуктов перестает расти.
- Когда параметр  $G$  значительно превышает пороговое значение (например, при длительной обработке), может наблюдаться снижение биологической активности целевых продуктов и появление нежелательных побочных продуктов.

5) Предложены способы управления процессами, протекающими в реакционном объеме (т.е. величинами  $q_i$  и  $T_s$ ), и обеспечения его устойчивости, посредством совместного варьирования параметров инжектируемого электронного пучка, давления плазмообразующего газа и его химического состава. При этом установлено, что:

- Наивысшая степень деструкции молекул биополимеров (белков и полисахаридов) достигалась при обработке порошков и пленок этих соединений в ЭПП кислорода и паров воды. Сопровождающее деструкцию изменение содержания аминокислотных остатков в белках и выхода водорастворимых продуктов из хитозана зависит от времени обработки образца пороговым образом. В условиях проводившихся экспериментов ( $T_s \leq 70^\circ\text{C}$ ) оптимальное время обработки составляло 5 мин для большинства исследованных белков и 2 мин для хитозанов с исходной молекулярной массой 13-500 кДа.
- В результате обработки в электронно-пучковой плазме кислорода и водяного пара при достаточно низких температурах ( $T_s \approx 400-500^\circ\text{C}$ ) на поверхности плоских и трубчатых изделий, изготовленных из сплавов титана, формируется слой TiO<sub>2</sub> в форме рутила. Скорость синтеза, стимулированного пучковой плазмой, на 2-3 порядка выше,

чем скорость формирования оксидного слоя при обычной химико-термической обработке в равновесных условиях.

- В гибридной плазме удается создать условия для эффективного синтеза композиционных гемостатических материалов и комплексов «биополимер-низкомолекулярное лекарственное органическое соединение».
- На примере графена показано, что в гибридной плазме аммиака и паров серы происходит эффективное допирование углеродных материалов атомами азота и серы; при этом содержание внесенных примесей может достигать 3%, что сопоставимо с лучшими результатами, полученными другими исследователями.

6) Для пучково-плазменных реакторов с реакционной зоной, содержащей дисперсные порошки различной природы, найдены условия генерации плазмы, при которых реакционный объем сохраняет устойчивость в диапазоне температур 300-1000 К. Предложены способы организации реакционной зоны, обеспечивающие однородную обработку порошкообразных материалов в количествах, достаточных для практического применения.

7) Применительно к решению биомедицинских задач проведено сравнение характеристик устройств, использующих электронно-пучковую плазму, и плазму газовых разрядов, которое позволило выявить области применения созданных пучково-плазменных реакторов, где они либо не имеют конкурентов, либо демонстрируют существенные преимущества. Показано, что разработанные способы и устройства могут рассматриваться как основа технологий получения многослойных биоактивных композитов и гибридных гемостатических материалов, а также низкомолекулярных пептидов и олигосахаридов, которые могут служить активными агентами для фармакологии, сельского хозяйства, пищевой промышленности, косметологии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### 1. Статьи

1. T.M. Vasilieva The Properties of Peptides Modified by the Electron-Beam Plasma Nanotechnologies // Peptide Science 2006: H. Ishida and H. Mihara (Eds.) The Japanese Peptide Society (2006) – P. 386-387.
2. M. Vasiliev, T. Vasilieva Electron-beam plasma in the production of bioactive agents and drugs // J. Phys.: Conf. Ser. – 2006. – V.44. Issue 1. – P. 140-145.
3. T. Vasilieva, S. Lysenko Factors responsible for biomaterials modification in the electron-beam plasma // J. Phys.: Conf. Ser. – 2007. – V.63. Issue 1. – P. 012033.
4. T.M. Vasilieva The modification of proteins by non-equilibrium plasma – the novel technique for the production of platelet aggregation inhibitors // J. Thromb. Haemost. – 2007. – V.5. Supplement 2. - P-W-701.
5. T.M. Vasilieva The controllable production of peptides inhibiting the platelet aggregation by the electron-beam plasma technologies // Peptide Science 2007: S. Aimoto and S. Ono (Eds.) The Japanese Peptide Society (2008) – P. 35-38.
6. Т.М. Васильева, Д.Г. Чухчин Исследование влияния пучково-плазменной модификации фибрин-мономера на его биологические свойства // Химия высоких энергий – 2008. – Т.45, N5. – С. 451-455.
7. T. M. Vasilieva, A. H. Mahir, M. N. Vasiliev The Electron Beam Plasma treatment — the novel approach to the controllable modification of the proteins and polysaccharides bioactivity // Sensor Lett. – 2008. - V. 6, N 4. – P. 496–501.
8. T. Vasilieva, A. Mahir The application of the dusty electron-beam plasma for the production of novel effective platelet aggregation inhibitors // VDI Berichte – 2008. – Iss. 2027. – P. 237-240.
9. Т.М.Васильева, Д.В. Баяндина Экспериментальный комплекс для исследования рабочих процессов в пучково-плазменных реакторах биомедицинского назначения // Приборы и техника эксперимента – 2010 - Т.53, N2, С.142-150.
10. T.M. Vasilieva A beam-plasma source for protein modification technology // IEEE Transactions on Plasma Science – 2010. - V.38, Iss. 8. – P. 1903-1907.
11. Т.М. Васильева, Д.Г. Чухчин Сравнительный анализ структуры продуктов плазмохимической модификации глобулярных и фибриллярных белков // Химия высоких энергий – 2010. – Т.44, N5. – С. 468-475.
12. Т.М. Васильева, С.Л. Лысенко, В.А. Кукареко Плазменно-стимулированный синтез оксидов на внутренней поверхности титановых труб // Физика и химия обработки материалов – 2010. – N5. – С. 29-36.

13. Т.М. Васильева Экспериментальное исследование синтеза супрамолекулярных комплексов в гибридной пылевой плазме // Химия высоких энергий – 2011. – Т.45, N1. – С. 69-75.
14. T. Vaislieva, S. Lysenko, D. Bayandina, M. Vasiliev Electron beam transport in dusty plasma // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A – 2011. - V.645. – P. 90-95.
15. T.M. Vasilieva The supramolecular complexes production in dust-plasma structures controlled by the electron beam plasma // IEEE Transactions on Plasma Science – 2011. - V.39, Iss. 11. – P. 2742 - 2743
16. Т.М. Васильева, С.Л. Лысенко, В.А. Кукареко, И.Л. Поболь, М.Н. Васильев Управление процессом синтеза оксидов титана в электронно-пучковой плазме // Физика и химия обработки материалов – 2011. – N6. – С. 23-34.
17. Т.М. Vasilieva Application of electron beam plasma for biopolymers modification // J. Phys.: Conf. Ser. – 2012. – V.370. – P. 012012.
18. Т.М. Васильева, К.В. Балакин Управляемая деградация биополимеров для биомедицинских задач в электронно-пучковой плазме кислорода и паров воды // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология – 2013. – Т.56, N8. – С. 50-58.
19. Т.М. Vasilieva Self-organisation of regular dusty structures in plasma trap // Int. J. Nanotechnol. – 2014. – V.11, N5/6/7/8. – P. 669-675.
20. Т.М. Vasilieva, I. Sokolov, A. Sigarev, Aung Tun Win Synthesis of bioactive titanium oxide coatings stimulated by electron-beam plasma // Open Chem. (Central European Journal of Chemistry) – 2015. – V.13. – P. 204-211.
21. Т.М. Васильева Плазмохимические технологии в биологии медицины: современное состояние проблемы // Тонкие химические технологии. – 2015. – Т. 10, N5. – С. 5-19.
22. Т.М. Vasilieva, I.V. Sokolov Electron-beam plasma applications for synthesis of bioactive titanium oxide coatings // J. Phys.: Conf. Ser. – 2015. – V.591. – P. 012045.
23. М. Rybin, A. Pereyaslvtsev, T.Vasilieva, V. Myasnikov, I. Sokolov, A. Pavlova, E. Obratsova, A. Khomich, V. Ralchenko, E. Obratsova Efficient nitrogen doping of graphene by plasma treatment // Carbon - 2016. - V.96, N1. – P. 196-202.
24. A. Pereyaslvtsev, M. Rybin, T.Vasilieva, V. Myasnikov, I. Sokolov Experimental study of nitrogen-doped graphene by spectroscopic and probe methods of surface analysis // J. Nanophoton. – 2016. – V.10, N1 – P. 012521.
25. Т.М. Васильева, С.Л. Лысенко Экспериментальное исследование и компьютерное моделирование формирования устойчивого реакционного объема в электронно-пучковых плазмохимических реакторах // Теоретические основы химической технологии – 2016. – Т.50, N1. – С. 100-108.

26. Т.М. Васильева, С.А. Лопатин, В.А. Варламов Получение низкомолекулярных форм хитина и хитозана в электронно-пучковой плазме // Химия высоких энергий – 2016. – Т.50, N2. – С. 155-159.

## 2. Главы в монографиях

27. T. Vasilieva Bio-Medical Applications of the Electron-Beam Plasma // In: Practical Applications in Biomedical Engineering. Eds. A.O. Andrade, A.A. Pereira, E.L M. Naves, A.V. Soares, InTech, 2012, P. 285-310.

## 3. Тезисы докладов

28. T. Vasilieva, S. Lysenko Mechanisms of the electron-beam plasma action on biomaterials // 2-nd Int. Workshop & Summer School on Plasma Physics. July 3-9, 2006, Kiten, Bulgaria. – P. 21.
29. T. Vasilieva The Electron Beam Plasma application for the controlled protein modification // European Bioprospectives. 30 May-1 June 2007. Cologne, Germany. – P.487.
30. T. Vasilieva, A. Mahir The controllable production of peptides inhibiting the platelet aggregation by the electron-beam plasma technologies // 44<sup>th</sup> Japanese peptide symposium. 7-9 November 2007. Toyama, Japan. – P. 10.
31. Т.М. Васильева, Д.Г. Чухчин Плазмохимическая модификация белковых молекул в электронно-пучковой плазме паров воды // V Международный симпозиум по теоретической и прикладной плазмохимии. – 3-8 сентября 2008, Иваново, Россия, Т. 2. С. 364-367.
32. T. Vasilieva, A. Mahir The protein modification in the electron beam plasmachemical reactor with the aerosol reaction bulk // 35<sup>th</sup> IEEE International Conference on Plasma Science. – 15-19 June 2008, Karlsruhe, Germany, P. 424.
33. T. Vasilieva, D.G. Chuhchin The application of the Electron-Beam Plasma for the production of novel effective platelet aggregation inhibitors // 24<sup>th</sup> Summer School and International Symposium on the Physics of Ionized Gases. – 25-29 August 2008, Novi Sad, Serbia, P. 427-430.
34. Т.М. Васильева The beam-plasma source for technologies of the proteins modification // 19th International Symposium on Plasma Chemistry. - 26 – 31 July 2009, Bochum, Germany, P. 8.
35. T. Vasilieva Hybrid plasmachemical reactor for biomaterials processing // International Conference on Materials for Advanced Technologies 2009 – 28 June-3 July 2009. Singapore, P. 16.
36. Т.М. Васильева Моделирование синтеза супрамолекулярных комплексов на поверхности частиц, левитирующих в плазменной ловушке // IV Всероссийская конференция (с международным участием) "Химия поверхности и нанотехнология" 28 сентября - 04 октября 2009 Санкт-Петербург-Хилово, Россия. С. 28-30.
37. T. Vasilieva Bio-medical applications of The electron-beam plasma // 20<sup>th</sup> European Conference on the Atomic and Molecular Physics of Ionized Gases (ESCAMPIG XX) – 13-17 July 2010, Novi Sad, Serbia, WPM\_P3.59.

38. T.M. Vasilieva The formation of the complex “Protein-pharmacological agent” in the plasma trap // 3<sup>rd</sup> International Conference on Plasma Medicine (ICPM-3) - 19-24 September 2010, Greifswald, Germany, P.72.
39. T. Vasilieva, S. Lysenko, D. Bayandina Electron-beam transport in dusty plasma // 8<sup>th</sup> International conference on charged particles (CPO-8) – 12-16 July 2010, Suntec City Convention Center, Singapore, P. 146-147.
40. Т.М. Васильева Исследование формирования плазменно-пылевых структур из биоорганических соединений // XXXVIII Международная (Звенигородская) конференция по физике плазмы и управляемому термоядерному синтезу – 14-18 февраля 2011, г. Звенигород, Россия, Т20.
41. Т.М. Васильева, Д.Г. Чухчин Плазмохимический метод получения низкомолекулярных соединений из хитозана // VI Международный симпозиум по теоретической и прикладной плазмохимии. – 5-9 сентября 2011, г. Иваново, Россия, С. 220-222.
42. T. Vasilieva, D. Chuhchin Applications of electron beam plasma for biopolymers modification // 14<sup>th</sup> Latin American Workshop on plasma physics (LAWPP 2011) – November 20-25, 2011 – Mar del Plata, Argentina, P. 94.
43. Т.М. Васильева, С.А. Лопатин Электронно-пучковый плазмохимический реактор для получения низкомолекулярных форм хитозана // 11-я Международная конференция «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана» - 25-30 июня 2012 – Мурманск, Россия, С. 29-33.
44. T.M. Vasilieva Application of electron-beam plasma for polysaccharide modification // VII International Conference “Plasma Physics and Plasma Technology” (PPPT-7) – September 17-21, 2012 – Minsk, Belarus, V II. P. 663-666.
45. T. Vasilieva The hydrophilic/hydrophobic properties of bioactive coating formed in Electron Beam Plasma// 6<sup>th</sup> Advanced Materials and Nanotechnology Conference (AMN6) – February 11-15, 2013 – Auckland, New Zealand. T26 (на CD).
46. T.M. Vasilieva, A.T. Win Synthesis of bioactive titanium oxide coatings stimulated by electron-beam plasma // 5<sup>th</sup> Central European Symposium on Plasma Chemistry (CESPC5) – August 25-29, 2013 – Balatonalmadi, Hungary. P.46.
47. Т.М. Васильева, К.В. Балакин, Аунг Тун Вин Получение биоактивных низкомолекулярных форм хитозана в электронно-пучковой плазме // 1-ая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) с международным участием – 8-12 сентября, 2013 – Москва, Россия, С. 34.
48. T.M. Vasilieva, I.V. Sokolov, Aung Tun Win Electron-beam plasma applications for synthesis of bioactive titanium oxide coatings // 15<sup>th</sup> Latin



- American Workshop on Plasma Physics (LAWPP 2014) – January 27-31, 2014 – San Jose, Costa Rica, P. 70.
49. T. Vasilieva, S. Lysenko, A. Sigarev, I. Sokolov Electron-beam plasma technologies for bioactive titanium oxides production // VIII International Conference “Plasma Physics and Plasma Technology” (PPPT-8) – September 14-18, 2015 – Minsk, Belarus, V.II. P. 430-433.
  50. T. Vasilieva, S. Lopatin, V. Varlamov, Aung Tun Win Controllable degradation of polysaccharides stimulated by electron-beam plasma // 22<sup>nd</sup> International Symposium on Plasma Chemistry. - 5-10 July 2015 - Antwerp, Belgium. - P-II-11-11.
  51. T. Vasilieva, S. Lopatin, V. Varlamov Hydrolysis of chitin and chitosan in low temperature electron-beam plasma // 12<sup>th</sup> International Conference of the European Chitin Society and the 13th International Conference on Chitin and Chitosan. – 30 August – 2 September 2015 – Munster, Germany. – P. 119.

**Васильева Татьяна Михайловна**

**ПОЛУЧЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И МАТЕРИАЛОВ НА  
ОСНОВЕ ПРОЦЕССОВ, СТИМУЛИРОВАННЫХ  
ПУЧКОВО-ПЛАЗМЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ВЕЩЕСТВО**

Автореферат

---

Подписано в печать 17.06.16		Формат 60x84 1/16
Печать офсетная	Уч. – изд.л. 2,0	Усл.-печ.л. 2,0
Тираж 100 экз.	Заказ № 52	Бесплатно

---

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский физико-технический институт  
(государственный университет)»  
Отдел оперативной полиграфии «Физтех-полиграф»  
141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9