

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«УНИВЕРСИТЕТ «ДУБНА»

На правах рукописи



**Виноградов Илья Игоревич**

**ПОЛУЧЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ГИБРИДНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ  
ТРЕКОВЫХ МЕМБРАН И НАНОВОЛОКОННОГО СЛОЯ ИЗ ХИТОЗАНА,  
ПОЛУЧЕННОГО ПО ТЕХНОЛОГИИ ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЯ**

2.6.13. – Процессы и аппараты химических технологий

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н. А. Н. Нечаев

Москва – 2023 г.

## Оглавление

Введение .....	5
Глава 1. Аналитический обзор публикаций.....	11
1.1 Трековые мембраны .....	11
1.1.1 Синтез трековых мембран .....	12
1.1.2 Физико-химические свойства трековых мембран .....	13
1.1.3 Методы модифицирования поверхности трековых мембран .....	14
1.2 Электроформование.....	19
1.2.1 Краткий исторический обзор метода электроформования.....	20
1.2.2 Получение нановолоконных мембран методом электроформования .....	21
1.2.3 Факторы, влияющие на структуру и свойства нановолокон полученных методом электроформования .....	23
1.2.4 Нановолокна из природных материалов .....	28
1.2.5 Хитозан и нановолокна из хитозана .....	31
1.3 Заключение .....	34
Глава 2. Экспериментальная часть .....	38
2.1 Реагенты и материалы .....	38
2.2 Экспериментальные методики .....	39
2.2.1 Подготовка поверхности трековой мембраны .....	39
2.2.2 Получение нановолоконного слоя из хитозана.....	40
2.3 Методы исследования поверхности трековых мембран и гибридных трековых мембран.....	42
2.3.1 Растровая электронная микроскопия .....	42
2.3.2 Просвечивающая электронная микроскопия .....	42
2.3.3 Атомно-силовая микроскопия .....	42
2.3.4 Инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием.....	42
2.3.5 Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия.....	42
2.3.5 Рентгеноструктурный анализ .....	43
2.3.6 Рентгенофлуоресцентный анализ .....	43
2.3.7 Флуоресцентная микроскопия .....	43
2.3.8 Малоугловое рентгеновское рассеяние.....	43
2.3.9 Исследование электроповерхностных свойств .....	44
2.4 Эксплуатационные методы исследования.....	44
2.4.1 Водопроницаемость .....	44
2.4.2 Газопроницаемость .....	44
2.4.3 Прочностные характеристики.....	45
2.5 Методы анализа растворов .....	45

2.5.1 Спектрофотометрия .....	45
2.5.2 Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой .....	45
2.6 Биологические свойства материала .....	46
2.6.1 Исследование выживаемости и скорости роста фибробластов китайского хомячка (линия V79).....	46
2.6.2. Оценки бактериостатичности и бактерицидности.....	47
2.6.3 Методики контроля стерилизующей фильтрации растворов .....	47
2.6.4 Тест на гемолиз, цитотоксичность и пролиферация клеток .....	49
Глава 3. Оптимизация основных параметров процесса электроформования для получения стабильного нановолоконного слоя из хитозана.....	50
3.1 Свойства формовочного раствора хитозан/ПЭО.....	50
3.2 Оптимизация параметров процесса электроформования для получения нановолокон из хитозан/ПЭО на алюминиевой фольге.....	52
3.3 Перенос методики электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО с алюминиевой фольги на микрофильтрационную трековую мембрану .....	57
3.4 Выводы по главе .....	59
Глава 4. Применение индустриальной установки магнетронного напыления для создания токопроводящего нанослоя титана на поверхности трековой мембраны.....	61
4.1 Морфология и элементный анализ поверхности ПЭТФ ТМ+Ti.....	61
4.2 Эксплуатационные характеристики ПЭТФ ТМ+Ti.....	65
4.3 Биосовместимость ПЭТФ ТМ с титановым напылением.....	67
4.4 Регистрация флуоресценции зеленого флуоресцентного белка <i>in vivo</i> на подложках из ПЭТФ мембраны, модифицированной титаном.....	70
4.5 Выводы по главе .....	71
Глава 5. Масштабирование технологии электроформования хитозана на установку рулонного типа и оценка влияния нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические и эксплуатационные свойства гибридных мембран .....	72
5.1 Влияние диаметра пор ТМ и ТМ-коллектора на адгезию, однородность нановолоконного слоя и диаметр нановолокна .....	72
5.2 Влияние растворителя и типа шивки на морфологию нановолоконного слоя из хитозана .....	75
5.3 Анализ функциональных групп нановолоконного слоя из хитозана на поверхности ПЭТФ ТМ+Ti методом ИК – Фурье спектроскопии .....	78
5.4 Прочностные характеристики гибридной мембраны.....	79
5.5 Удельная производительность по газу и воде гибридной мембраны.....	81
5.6 Электрокинетика поверхности гибридной мембраны .....	82
5.7 Оценка бактериостатичности и бактерицидности гибридной мембраны .....	84
5.9 Выводы из главы.....	87
Глава 6. Определение перспективных направлений применения гибридных мембран.....	88

6.1 Создание нового мембранно-сорбционного материала для одновременной сорбции цезия в ионной и коллоидной форме .....	88
6.1.1 Морфология поверхности гибридной мембраны.....	90
6.1.2 Химический и структурный анализ Si-ФЦК на поверхности нановолоконного слоя .....	94
6.1.3 Мембранно-сорбционные характеристики гибридной мембраны .....	98
6.1.4 Заключение .....	101
6.2 Методика получения стерилизующих фильтров на основе гибридных трековых мембран.....	102
6.3 Методика получения биосовместимых гибридных трековых мембран для создания раневого покрытия нового поколения .....	106
6.3.1 Физико-химические свойства биосовместимых гибридных мембран.....	107
6.3.2 Оценка биодеструкции, биосовместимости и цитотоксичности биосовместимых гибридных мембран .....	111
6.3.3 Заключение .....	113
Выводы .....	114
Список сокращений и условных обозначений .....	115
Работы, опубликованные по теме диссертации.....	117
Тезисы докладов на научных конференциях .....	117
Список литературы.....	119

## Введение

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в реализации и изучении новых органических и неорганических искусственно полученных мембран с контролируемой структурой. Развитие методов контроля архитектуры искусственных мембран на наноразмерном уровне позволяет существенно расширить области практического применения мембранных процессов. Наиболее перспективными среди мембран с контролируемой архитектурой (структурой) являются трековые мембраны (ТМ) [1,2]. Коммерческие трековые мембраны на основе полиэфирных плёнок представляют собой наукоёмкий продукт межотраслевого применения. Они используются при получении вакцин, сывороток, очистки воды и газовых сред от микрочастиц, в системах анализа (контроля) окружающей среды, медицине, инфузионных и трансфузионных фильтрах, микро- и нанофлюидных устройствах анализа биологических субстанций, биореакторах, в качестве кожных протезов и т. д.

Использование трековых мембран в перспективных и наиболее интенсивно развивающихся областях биотехнологии, медицины и очистки воды сдерживается рядом факторов, таких как невысокая производительность мембран с диаметром пор ниже 0.4 мкм, блокировка пор и высокие адсорбционные потери биологически активных веществ, что зачастую приводит к замещению их другими типами мембран. Таким образом, основная задача исследований заключается в улучшении эксплуатационных параметров, функционализации ТМ из полиэфиров для расширения области их применения. Основным подходом к решению этой задачи является использование методов химического и физического модифицирования поверхности готовой полимерной мембраны. Методы, которые используются для модифицирования ТМ, могут быть разделены на две группы. К первой группе относятся методы, направленные на изменение порового пространства мембран. Это могут быть методы адсорбции и комплексообразования, включая технологию «Layer by layer». Методы второй группы – это группа методов вакуумного напыления, направленная на создание на поверхности мембраны тонкого слоя с заданными свойствами [3, 4]. Анализ литературных данных показал, что электроформование, как метод получения нановолоконных материалов, и его возможности для модифицирования ТМ из полиэфиров не исследованы, а создание гибридных трековых мембран, сочетающих в себе функции и эксплуатационные свойства двух различных типов мембран/фильтров с различными функциональными свойствами, является актуальным для получения новых типов мембран. Сочетание ТМ и нановолоконного слоя, полученного методом электроформования, представляется эффективным способом получения новых гибридных материалов, который расширит область применения трековых мембран из полиэфиров и позволит эффективно

диверсифицировать (использовать) имеющиеся в РФ ускорители тяжёлых ионов. Это является актуальной задачей в фундаментальном, практическом и экономическом аспектах.

Представленная диссертационная работа является частью исследований, проводимых в Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флёрова в рамках Проблемно-тематического плана Объединённого института ядерных исследований (ОИЯИ) по теме «Радиационно-физические, радиохимические и нанотехнологические исследования на пучках ускоренных тяжёлых ионов».

### **Цель и задачи работы**

Цель работы заключалась:

– в разработке способов модифицирования трековых мембран методом электроформования на примере разработки/создания мембранно-сорбционного материала; в создании прототипа гибридной мембраны на основе полиэтилентерефталатной микрофильтрационной трековой мембраны с нановолоконным слоем из хитозана, полученного по технологии электроформования; в определении перспективных областей применения получаемых гибридных мембран.

Для достижения поставленной цели, отвечающей формуле «состав-структура-свойства», решались следующие задачи:

- оптимизация параметров формовочного раствора и процесса электроформования нановолоконного слоя из хитозана на поверхности трековой мембраны;
- создание металлизированной трековой мембраны, обеспечивающей адгезию нановолоконного слоя из хитозана к поверхности;
- разработка способов сшивки нановолокон из хитозана (термическим, химическим методом) и оценка устойчивости структуры в водных средах;
- исследование влияния нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические (структурные, кристалличность, заряд поверхности) и эксплуатационные свойства (производительность, прочностные характеристики) гибридной мембраны.

В рамках определения перспективных направлений применения полученных гибридных ТМ:

- создание методики функционализации гибридных мембран ферроцианидным комплексом, направленной на увеличение её сорбционной емкости по отношению к ионам цезия.
- функционализация нановолоконного слоя из хитозана коллагеном первого типа на поверхности гибридной мембраны для оценки поверхностной биосовместимости гибридной мембраны по отношению к модельным фибробластам человека.

– разработка способа получения стерилизующих мембран на основе гибридных мембран, отвечающих требованиям стерильного фильтрата при воздействии различных уровней заражения бактериями и гидравлических нагрузках.

#### **Научная новизна работы**

1. Разработана гибридная мембрана на основе металлизированной титаном трековой мембраны с нановолоконным слоем из хитозана, полученного по технологии электроформования. Методом растровой электронной микроскопии установлена зависимость влияния диаметра пор трековой мембраны на диаметр получаемых нановолокон из хитозана.

2. Установлено, что заряд поверхности и изоэлектрическую точку трековой мембраны можно изменять за счет различных рецептур нановолокон и различных типов сшивки нановолоконного слоя.

3. Установлено, что: термическая сшивка приводит к уменьшению диаметра волокна относительно свежесформованных нановолокон из хитозана за счет испарения остатков растворителя; сшивка глутаровым альдегидом увеличивает диаметр волокна относительно свежесформованных нановолокон из хитозана за счет диффузии в волокно сшивающего агента.

4. Определена структура тонкой пленки титана на поверхности трековой мембраны, полученной методом магнетронного распыления.

5. Создан мембранно-сорбционный материал, обладающий микрофильтрационными свойствами очистки воды от продуктов радиационного распада, находящихся в ионной форме и адсорбированных на неорганических частицах, коллоидах и биообъектах.

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

1. Метод получения гибридной мембраны на основе металлизированной титаном трековой мембраны и нановолоконного слоя из хитозана, устойчивого в водных средах с инновационными физико-химическими и эксплуатационными свойствами.

2. Рулонный способ получения металлизированной трековой мембраны – коллектора с использованием метода магнетронного напыления титана.

3. Метод функционализации трековой мембраны ферроцианидным комплексом за счет нановолоконного слоя из хитозана для одновременной селективной сорбции цезия в ионной форме и на коллоидах. Экспериментальное подтверждение получения ферроцианидных комплексов на нановолокнах из хитозана с подтверждением их кристаллографической структуры.

4. Способ получения биосовместимых гибридных трековых мембран для создания раневого покрытия нового поколения. Экспериментальное подтверждение интенсивности

биодеструкции, гемосовместимости, цитотоксичности и пролиферативной активности клеточной популяции на гибридных мембранах с нановолоконным слоем из хитозана, функционализированным коллагеном первого типа.

### **Теоретическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы расширили научные знания в области мембранных технологий и коллоидной химии, для получения новых типов функциональных трековых мембран.

### **Практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы являются основой для разработки и оптимизации существующих технологий по созданию гибридных мембранных материалов на основе полиэтилентерефталатных (ПЭТФ) трековых мембран с нановолокнами из полимеров, включая биodeградируемые. В свою очередь, гибридные мембраны могут стать основой для получения: новых мембранно-сорбционных материалов в низконапорных устройствах индивидуальной очистки воды от продуктов радиационного распада; гибридных раневых покрытий с дальнейшим применением в комбустиологии и регенеративной медицине; стерилизующих мембран с возможностью полного удаления бактерий, дрожжей и плесневых организмов из обрабатываемой жидкости.

Способ получения гибридных мембран включает в себя масштабируемые процессы, а именно: производство трековых мембран и модифицирование их поверхности нановолоконным слоем из хитозана. Практическая реализация результатов диссертационной работы может быть осуществлена в рамках рулонной технологии изготовления трековых мембран.

### **Методология и методы исследования**

Методологическими основами работы являются экспериментальные исследования в области мембранной технологии и коллоидной химии. Для исследования структурных, эксплуатационных и физико-химических свойств трековой мембраны до и после модифицирования применяли: растровую электронную микроскопию (РЭМ), просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ), атомно-силовую микроскопию (АСМ), ИК спектроскопию с преобразованием Фурье, рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию (РФЭС), малоугловое рентгеновское рассеяние (МУРР), рентгеноструктурный анализ (РСА), атомно-эмиссионную спектроскопию (ИСП - АЭС), электрокинетические методы анализа, газожидкостную порометрию, определение краевого угла смачивания и разрывные методы.

### **Личный вклад соискателя**

Диссертантом созданы способы и методики модифицирования трековых мембран, проведена экспериментальная работа по получению и исследованию нановолоконного слоя из хитозана, созданы гибридные мембраны, функционализирован нановолоконный слой из хитозана с последующим исследованием образцов, обработаны и обобщены полученные результаты и литературные данные, сформулированы положения и выводы, выносимые на защиту.

### **Степень достоверности**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием комплекса современных инструментальных методов физико-химического анализа, высокой воспроизводимостью и статистической оценкой погрешности экспериментальных данных соответствием теоретических и экспериментальных данных.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследований были представлены на: Всероссийской научно-практической конференции *«Природа. Общество. Человек»* секция естественные и инженерные науки, подсекция *«Химия и новые материалы»* (Дубна, 2020); Всероссийской конференции с международным участием *«Физическая и аналитическая химия природных и техногенных систем»* на базе Государственного университета «Дубна» (Дубна, 2021); XXVII международной научной конференции *«НАУКА РОССИИ: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ»* (Екатеринбург, 2021); Международном конгрессе: *«Биотехнология: состояние и перспективы развития»* (Москва, 2021); «Всероссийские конкурсы научно-исследовательских работ среди граждан Российской Федерации в интересах Вооруженных Сил Российской Федерации» (Москва, 2021); МЕМБРАНЫ-2022 XV Юбилейная всероссийская научная конференция (с международным участием) (Тула, 2022); X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 8 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий (РИНЦ, Scopus, Web of Science), 4 тезиса в сборниках докладов научных конференций.

Диссертационная работа выполнена на кафедре химии, новых технологий и материалов в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Университет «Дубна».

## **Благодарность**

Автор выражает искреннюю благодарность и глубочайшую признательность к.б.н. Александру Владимировичу Поддубикову заведующему лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, ФГБНУ «НИИВС имени И.И. Мечникова» за оценку бактериостатичности и бактерицидности гибридных мембран, группе к.м.н., профессора Ильмиры Ринатовны Гильмутдиновой зав. кафедрой медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО, директора НИИ восстановительной медицины и курортологии БГМУ за оценку биодеструкции, биосовместимости и цитотоксичности гибридных мембран. Благодарю к.т.н. Горберга Бориса Львовича лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующего лабораторией ионно-плазменных процессов Ивановского государственного химико-технологического университета за модифицирование трековой мембраны электропроводящим нанослоем титана.

Отдельно автор отдает дань уважения д.х.н. Павлу Юрьевичу Апелю начальнику Центра прикладной физики ЛЯР ОИЯИ и выражает глубокую благодарность и признательность за предоставление лабораторной базы для проведения экспериментов, значимые замечания и советы при планировании и проведении исследований. Особо признателен и благодарен своему научному руководителю к.х.н. Александру Николаевичу Нечаеву доценту кафедры химии, новых технологий и материалов государственного университета «Дубна», заместителю начальника Центра прикладной физики по научной работе ЛЯР ОИЯИ за бесценный опыт, переданный мне в процессе научных исследований, и чуткое наставление.

## Глава 1. Аналитический обзор публикаций

### 1.1 Трековые мембраны

Идея создания микропористых структур за счет облучения полимерных пленок высокоэнергетическими частицами с последующим химическим травлением появилась в 1962 году в США [5–8]. Она была реализована фирмой Nuclepore в 70-е годы XX века. Первым продуктом были трековые мембраны из поликарбоната, полученные с использованием осколков деления урана. В СССР разработка метода получения ТМ началась в 1973 году под руководством академика Г.Н. Флёрова [9]. В последующие годы в Дубне в Лаборатории ядерных реакций Объединённого института ядерных исследований (ЛЯР ОИЯИ) были созданы технологические основы получения трековых микрофильтрационных мембран из полиэтилентерефталата и изучены их основные эксплуатационные характеристики [10]. В настоящее время в России налажено производство ТМ в широком диапазоне диаметров пор: для процессов нано-, ультра-, микро- и обычной фильтрации [1, 2]. Мембраны такого типа и изделия из них выпускаются теперь в Дубне, Обнинске, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Томске и Москве.

С момента появления первых ТМ диапазон их размеров значительно расширился, появились ТМ с различной геометрией пор. Следовательно, расширилась и область их применения [1, 11–13]. Разнообразные ТМ используются для очистки природных вод, анализа загрязнений окружающей среды [14], очистки жидкостей и газов для нужд микроэлектроники, создания чистых лабораторных помещений [15, 16]. Достойное применение ТМ нашли в процессах получения плазмы крови, а также в плазмоферезе; на их основе выпускаются и применяются в клинической практике компактные эффективные плазмофильтры [17–21]. Также ТМ используются в биотехнологии при изготовлении шприц-насадок для очистки, выделения и концентрирования вирусов при производстве эффективных вирусных вакцин. В начале 2000-х годов компания «Фолидерм» начала выпуск современных раневых покрытий на основе ТМ [22]. Из литературных данных известно о нетрадиционном использовании ТМ в качестве фильтров УФ-излучения в солнечной астрономии [23], электрохимических биосенсорах [18], матрицах (шаблонах) для получения металлических, полупроводниковых и органических наноструктур [24–28] и т.д.

Несмотря на широкую область применения ТМ по сравнению с мембранами традиционного типа, их спектр использования в реальных процессах довольно узок. Данное ограничение связано с числом полимеров, используемых в их производстве. В настоящее время проводятся работы по геометрическому и химическому модифицированию этих мембран, позволяющие получать ТМ с заданными структурными и поверхностными

свойствами и, тем самым, расширяющие диапазон применения. В литературе подробно описаны методы исследований и свойств ТМ: поровая структура [29–37], электроповерхностные [38–41] и адсорбционные свойства [42–44].

Использование широко известных методов целенаправленного изменения свойств поверхности мембран (плазмохимического и радиационно-химической прививки) не всегда позволяет сохранить структурные параметры ТМ. В связи с этим разработка технологических методов модифицирования поверхности ТМ является актуальной задачей и позволяет создавать мембраны с новыми функциональными свойствами.

### 1.1.1 Синтез трековых мембран

Трековые мембраны получают облучением полимерных пленок осколками деления или ускоренными тяжелыми ионами и травлением треков этих частиц до образования сквозных пор.

Быстрые ионы с кинетической энергией в несколько МэВ/нуклон имеют высокую скорость выделения энергии по длине пробега иона в веществе до нескольких МэВ/мкм. Это вызывает электронное возбуждение атомов и инициирует ряд специфических «эффектов» радиационного повреждения, таких как формирование ионных треков, в области которых могут развиваться процессы локального плавления, аморфизация, создание необычных фаз (фазы высокого давления), а также генерация ударных волн и разрушение материала [9, 45–47].

Прохождение ионов с высокой кинетической энергией (тяжелых ионов) через полимер инициирует образование областей необратимых химических изменений. Химические и физические изменения, происходящие в треках частиц с высокой линейной передачей энергии, служат основой для практического применения полимеров при изготовлении ТМ и детектирования заряженных частиц [48]. Характер химических изменений в треках и их размеры до сих пор являются предметом научных исследований [49, 50].

На второй стадии синтеза ТМ происходит химическое травление треков частиц. Данный этап определяет формирование поровой структуры. Процесс химического травления полимерной матрицы, облученной высокоэнергетичными частицами, характеризуется следующими основными параметрами: скоростью травления вдоль оси трека –  $V_t$ , радиальной скоростью травления трека –  $V_R$  и скоростью травления необлученных участков полимера –  $V_B$ . Селективностью или избирательностью травления называют отношение скорости травления вдоль трека к скорости травления неповрежденного материала  $V=V_t/V_B$  [51]. В промышленных масштабах производят ТМ из

полиэтилентерефталата, поликарбоната, полипропилена, полиимида и поливинилиденфторида. Использование данных полимеров для производства ТМ объясняется в значительной степени наличием относительно простых методик травления пор. Ультра- и микрофильтрационные мембраны имеют диаметр пор в диапазоне от 0.015 до 12 мкм, плотность пор в зависимости от диаметра может составлять  $10^3$ – $10^{11}$  см<sup>-2</sup>, толщина мембраны варьируется от  $\approx 10$  мкм до  $\approx 40$  мкм. Кроме мембран традиционной структуры, выпускаются опытные партии ТМ с регулярной и асимметричной структурой пор [52–57].

### 1.1.2 Физико-химические свойства трековых мембран

Как было описано в пункте 1.1.1, для всего спектра процессов фильтрации выпускаются ТМ с различным модифицированием поровой структуры. Эффективность использования мембран в процессах баромембранного разделения определяется комплексно как свойствами структуры их пор, так и физико-химическими свойствами полимерной матрицы мембраны [58].

Со времени получения первых опытных образцов ТМ наибольшее внимание уделялось их порометрии. По сравнению с полимерными мембранами сетчатого типа поровая структура изотропной ТМ представляет собой набор цилиндрических пор, фактически схожих по величине и форме, что обеспечивает их высокие селективные свойства [59]. Основные свойства данных мембран характеризуются плотностью, диаметром и длиной пор, а в случае асимметричных мембран – характеристикой формы пор и толщиной селективного слоя. Для определения размера пор (D), плотности пор (N) и значения пористости (П) используются такие методы исследования, как сканирующая электронная микроскопия, оптическая микроскопия, жидкостная и газовая порометрия, а также метод «точки пузырька» [60; 61].

На процессы фильтрации жидких систем основное влияние оказывает взаимодействие компонентов разделяемой системы с мембраной. Следовательно, необходимо учитывать коллоидно-химические свойства ТМ, а именно – заряд поверхности, смачивание, адсорбцию, селективность, скорость забивки и регенерируемость мембраны [41; 44; 62–68].

Однородность пор по размерам делает ТМ хорошей моделью для исследования электроповерхностных и адсорбционных свойств мембран. Это позволяет решать проблемы мембранного разделения жидкостных смесей, фундаментальные проблемы электрокинетических явлений, адсорбцию неорганических ионов и биополимеров.

Например, в работах [69, 70] исследовали электроповерхностные и структурные характеристики ТМ в зависимости от радиуса пор, а также после термической обработки.

Полученные результаты могут быть полезны для выбора и прогнозирования свойств ТМ в процессах мембранного разделения жидких смесей. А в работе [71] было изучено влияние характера взаимодействия ионов поливалентных металлов с поверхностью ТМ и их адсорбция на поверхность, структурные и селективные свойства трековых наночастиц. Проведенные исследования показали, что присутствие в фильтруемом растворе очень малых количеств солей поливалентных металлов, вследствие их адсорбции, вызывает резкое изменение электроповерхностных свойств мембраны вплоть до изменения знака поверхностного заряда. Это приводит к изменению селективных свойств мембраны.

В работах [43, 72] авторы измеряли углы смачиваемости ТМ из полиэтилентерефталата и заключили, что при увеличении или уменьшении краевого угла смачиваемости изменяется адсорбция веществ на поверхности и сорбционная емкость, что напрямую влияет на селективность скорость забивки и регенерируемость мембраны. Следовательно, можно заключить, что с помощью изменения физико-химических свойств ТМ, а именно модифицированием ТМ, можно существенно расширить сферы их использования.

### **1.1.3 Методы модифицирования поверхности трековых мембран**

Методы модифицирования ТМ можно разделить на две основные группы. Первая группа – это жидкофазные методы, направленные на изменение порового пространства мембран. Вторая – это группа методов вакуумного напыления, ориентированная на создание на поверхности мембраны тонкого слоя с заданными свойствами.

Как сообщалось в разделе 1.1.2, ТМ представляет собой удобную модель для изучения изменений в её структурно-селективных и эксплуатационных свойствах, возникающих в результате модифицирования. Кроме того, повышенный интерес исследователей к разработке методов модифицирования связан с тем, что круг полимеров, на основе которых производятся ТМ, ограничен.

К первой группе относят методы химического модифицирования (газофазного и жидкофазного), ионно-плазменной обработки и радикальной полимеризации под действием химических инициаторов,  $\gamma$  или  $\beta$  облучения. Наиболее распространенным является метод рационально-прививочной полимеризации. Он представляет собой модифицирование материалов любой природы и основан на генерировании активных центров радикальной и ионной природы под воздействием ионизирующего излучения с последующей прививочной поляризацией различных мономеров. Преимуществом рациональной прививочной полимеризации является высокая универсальность,

модифицирование на любую заданную глубину и возможность проводить модифицирование поверхности в широком диапазоне температур, включая низкие.

Множество работ по рационально-прививочной полимеризации функциональных мономеров на полимерные мембраны посвящено методам плазменной прививки [73, 74]. Например, авторы статьи [75] исследовали рационально-прививочную полимеризацию акриловой кислоты и аллиламина на полиэтилентерефталатную ТМ в плазме кислорода для увеличения гидрофильности мембраны. Полученные данные свидетельствуют о том, что значение краевого угла смачиваемости значительно снизилось на 55°. По представленным микрофотографиям поверхности ТМ видно, что при рационально-прививочной полимеризации происходят морфологические изменения. Однако существенным недостатком данной технологии является недолговечность привитого слоя, что значительно усложняет их дальнейшее практическое применение. В работе [73] авторы производили иммобилизацию наночастиц кремния с последующей прививкой к наночастицам термочувствительного мономера NIPAM. В результате была получена мембрана, способная изменять гидрофильность и гидрофобность. В статье [76] был разработан метод анализа и визуализации привитого слоя в каналах мембраны с помощью конфокального микроскопа и флуоресценции. Авторы привили глицидилметакрилат вовнутрь пор полиэтилентерефталатной ТМ методом рационально-прививочной полимеризации. Флуоресцирующая конфокальная микроскопия позволила количественно охарактеризовать привитый полимер внутри наноканала с высокой точностью. В работе [77] для направленного модифицирования поверхности полиэтилентерефталатной ТМ темплатов функциональным мономером акриловой кислотой был выбран метод прямого облучения ускоренными электронами. Авторы сообщают, что данный метод является весьма эффективным способом модифицирования полимерных материалов. Наибольший интерес для них представляло влияние различных факторов на эффективность прививки акриловой кислоты с целью получения модифицированного темплата для синтеза композитных материалов. В результате были определены оптимальные условия радиационно-химического модифицирования полиэтилентерефталатной ТМ под воздействием ускоренных электронов, что позволило получать достаточно высокую степень прививки функционального мономера с сохранением механической прочности полимерного темплата.

Очевидно, что рационально-прививочная полимеризация функциональных мономеров на полимерные мембраны является хорошо изученным и эффективным методом получения мембран с заданными приповерхностными свойствами для их применения в процессах селективного разделения жидкостей [78]. Также, как сообщалось ранее, ТМ могут быть

использованы в медицине ввиду своей высокой биологической совместимости [79, 80]. Модифицирование ТМ низкотемпературной плазмой и ионизирующим  $\gamma$ -излучением радионуклида  $^{60}\text{Co}$ , как сообщают авторы статьи [81], вызывает уменьшение значения контактного угла на 40-43°, что приводит к возрастанию гидрофильности поверхности. Также наблюдается слабая морфофункциональная реакция культуры пренатальных стромальных клеток человека на третьи сутки контакта с модифицированной поверхностью ТМ, что свидетельствует о сохранении биоинертности. Следовательно, модифицирование приповерхностного слоя влияет не только на физико-химические свойства ТМ, но и на изменение биологической активности, что, в свою очередь, свидетельствует о перспективности дальнейшего их изучения в приложении к кардиохирургии, офтальмологии и, возможно, другим разделам медицины.

Вторая группа включает методы обработки мембран в плазме ионизированных газов или в парах сильных окислителей [82, 83]. Это используется для очистки поверхности трековой мембраны или увеличения степени ее гидрофильности. Большинство методов модифицирования можно отнести к газозависимым. Основным достоинством методов данной группы является их универсальность. Они могут быть использованы для обработки поверхности мембран из различных типов полимеров и практически с любыми диаметрами пор.

Высокий современный уровень технологических решений для ионно-плазменных методов обработки позволил создать новые более эффективные подходы к модифицированию поверхности различных полимерных материалов [84]. В работах [83, 85] описано модифицирование ТМ из полиэтилентерефталата и полипропилена в плазме тлеющего разряда и низкотемпературной плазмой высокочастотного генератора. Исследования показали, что обработка трековых мембран в парах  $\text{XeF}_2$  приводит к формированию как на поверхности ТМ, так и на поверхности пор, слоя полимера с измененными структурными и физико-химическими свойствами. Следствием этого является повышение ионной селективности мембраны и ее производительности от трансмембранного давления.

В работе [86] авторы описали новый подход к производству фотокаталитических стерилизующих ТМ, которые могут быть полезны в качестве антибактериальных и противомикробных современных упаковочных материалов и медицинских пластырей. Поверхность пор тонких ТМ из полиэтилентерефталата, поликарбоната и полиимида покрывали коллоидными пленками  $\text{TiO}_2$ , которые после термической обработки в соответствии с золь-гель процессом превращаются в стабильные оптически прозрачные слои  $\text{TiO}_2$  (анатаза). Чтобы избежать саморазрушения ТМ под действием

фотокаталитической активности анатаза, стенки пор дополнительно покрывали  $\text{SiO}_2$  или  $\text{Ag}$ . Диоксид кремния образует оптически прозрачный слой, с которым покрытие  $\text{TiO}_2$  прочно и однородно связывается. Тонкие слои  $\text{Ag}$  на поверхности конических пор обеспечивают хорошее отражение света, направленного даже в глубокорасположенные области пор, а присутствие бактерицидных ионов  $\text{Ag}^+$  повышает эффективность стерилизации.

Авторы работы [87], учитывая высокую перспективность использования ТМ из полиэтилентерефталата в качестве основы фотокаталитических фильтрующих материалов, проводили двухступенчатый гидролиз диоксида титана, включающий осаждение гидратированного  $\text{TiO}_2$  из растворов тетрахлорида титана и пептизацию в смеси азотной и хлороводородной кислот, а также анализировали морфологические особенности полученной системы с помощью высокоразрешающих методов контроля. Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность покрытия поверхности полиэтилентерефталатной ТМ наночастицами диоксида титана, размеры которых могут регулироваться режимами синтеза. Размер частиц  $\text{TiO}_2$ , получаемых на поверхности полиэтилентерефталатной ТМ при концентрации золя 0.5%, в интервале 10-20 нм, указывает на перспективность их использования для создания дышащего активного функционального материала, который может быть применен для упаковки пищевых продуктов и стерильных медицинских пластырей, имеющих антибактериальную и самоочищающуюся поверхность. Используемый фотокаталитический процесс дает уникальную возможность глубоко окислять органические соединения в достаточно мягких условиях, а простота реализуемых устройств позволяет рассчитывать на широкие перспективы использования фотокатализа на практике. Также стоит отметить, что важным преимуществом реализуемых систем является повторное использование катализатора. А в качестве источника УФ-излучения, требуемого для запуска химической реакции, может применяться солнечный свет.

Эффективным подходом к модифицированию поверхности непористых полимерных мембран и полимерных пленок является нанесение тонкого покрытия из металла или керамического компаунда напрямую на поверхность полимера. Среди различных технологий нанесения покрытий особое место занимает магнетронное распыление [88, 89]. Это позволяет изменять как структуру, так и состав самой поверхности материала, что может оказывать влияние на различные характеристики поверхности, такие как адгезия, смачиваемость, биосовместимость, без изменения объемных свойств [90–93]. Магнетронное распыление дает множество преимуществ: возможность осаждать тонкие пленки металлов, керамики и полимеров с различной скоростью осаждения, сохраняя или

изменяя соотношение элементов целевых материалов и контролируя свойства осажденных пленок путем изменения мощности, давления и состава газа в вакуумной камере. Существенным преимуществом магнетронного распыления является осуществление точного контроля, обеспечивающего точное осаждение и равномерное распределение металла по поверхности ТМ. Это позволяет осаждать пленки высокой чистоты с хорошей адгезией к подложке и возможностью построения непрерывных технологических линий в зависимости от природы целевых материалов [94]. Однако в настоящее время магнетронное распыление в основном используется для изготовления электронных устройств. За исключением полимерных пленок, используемых в гибкой электронике, магнетронное распыление не применялось для крупномасштабного модифицирования поверхности пористых полимерных мембран. В первую очередь это связано с трудностями как в производстве, так и во внедрении высоковакуумного оборудования для промышленной металлизации пористых полимерных мембран. Последние достижения в технологии плазменной обработки текстильных материалов под низким давлением сделали напыление покрытия поверх пористых полимерных мембран более реалистичным [95].

Лаборатория ядерных реакций им. Г.Н. Флёрва Объединённого института ядерных исследований (ОИЯИ) совместно с компанией ООО «Ивтехномаш» провела обширную научно-исследовательскую работу по использованию магнетронного распыления для модифицирования трековых мембран. Было оптимизировано влияние параметров процесса (тока разряда, состава и давления плазмообразующего газа) и материала-носителя на скорость напыления металла, состав и свойства покрытий. Поверхностные нанопокрyтия алюминия, титана, меди, серебра и нержавеющей стали на полимерных пленках были получены с помощью лабораторных установок планарного магнетронного напыления [96]. В данной работе авторы заключили, что метод магнетронного распыления металлов на поверхность ТМ позволяет получать гибридные мембраны с проводящим слоем на поверхности, которые могут быть использованы при производстве фотокаталитических ТМ и фотокаталитических материалов на основе гибких подложек из полиэфирных пленок. Технология получения требует совершенствования с целью обеспечения дополнительной защиты нанесенного на полимер металла от воздействия кислорода плазмы в системе планарного магнетрона, например, напыления дополнительного слоя титана толщиной от 5 до 10 нм.

Возможность металлизации поверхности ТМ позволяет производить не только фотокаталитические материалы, но и гибридные мембраны, состоящие из нановолокон полимера и металлизированной ТМ. Например, авторы статей [97–99] использовали металлизированную ТМ в качестве проводящего электрода коллектора. В данных работах

производили гибридные мембраны с нановолокнами, полученными методом электроформования, и полиэтилентерефталатной ТМ, металлизированной титаном. Авторы заключили, что данный материал расширит возможности использования нановолокон из хитозана в таких приложениях, как процессы разделения, фильтрация, адсорбция и доставка лекарств. Нановолокна полимеров, полученных методом электроформования, являются наиболее перспективным материалом для модифицирования поверхности ТМ. Поэтому следующий раздел будет посвящен методу электроформования и материалам для электроформования.

## 1.2 Электроформование

Последние разработки в области электроформования нановолоконных фильтров свидетельствуют о прорыве в области технологии разделения жидкостей. Это связано с рядом уникальных характеристик нановолоконных фильтров: высокая пористость, распределение пор и высокая удельная площадь поверхности. Эти характеристики обеспечивают высокую водо- и газопроницаемость при селективном разделении сред. Кроме того, толщину нановолокон можно варьировать, что позволяет контролировать множество фильтрационных характеристик. Благодаря данным свойствам, фильтры из нановолокна нашли свое потенциальное применение в таких областях, как энергетика, очистка воды, медицина и биотехнология.

Технический термин нановолокно характеризуется внешним диаметром волокон от 1 нм до 100 нм (ISO/TS 80004-2:2015). Однако на практике волокна толщиной в несколько десятков микрон также называются нановолокнами. Для получения нановолокон используют различные полимерные материалы. Добавки в формовочные растворы, а также вариативность режимов электроформования позволяют получать нановолокна для широкого спектра областей. Раннее применение нановолоконных фильтров было нацелено на фильтрацию воздушной смеси и создание средств индивидуальной защиты [100, 101]. Возможность изменять размеры пор нановолоконных фильтров делает их пригодными для ультра- и микрофильтрации [102, 103]. Большая удельная площадь поверхности к объему нановолоконных фильтров позволяет использовать их в качестве сорбента [104]. Высокая водопроницаемость нановолоконных фильтров позволяет применять данные материалы для мембранной дистилляции [105], опреснения и водно-органического разделения веществ [106]. На рис.1.1 представлен сравнительный диаметр различных типов волокон в зависимости от их применения [100].

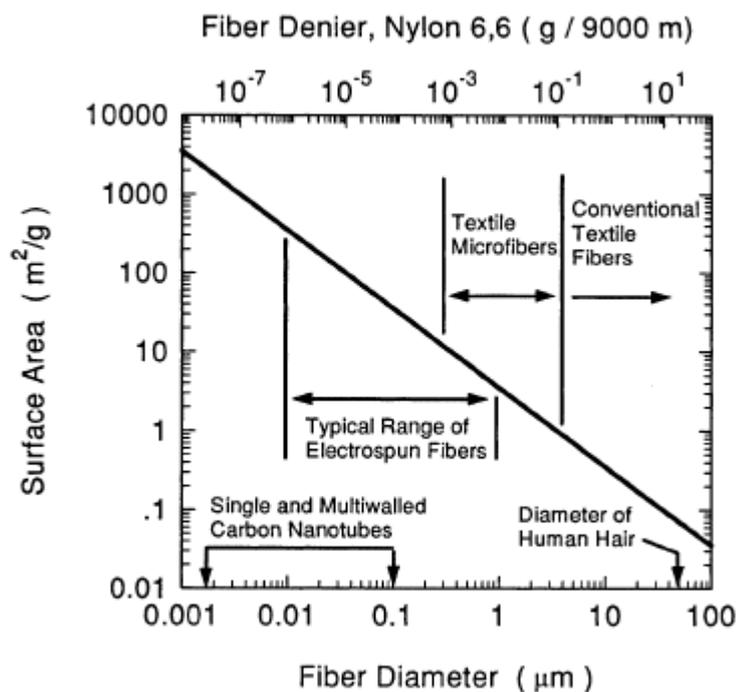


Рис.1.1. Сравнение диаметра и площади поверхности различных волокон в зависимости от их применения [100].

### 1.2.1 Краткий исторический обзор метода электроформования

Формирование тонких волокон, вытянутых из раствора в электрическом поле, впервые было открыто сэром Чарльзом Бойзом [107]. Однако первый патент на процесс электроформования был подан Джоном Кули в 1902 году [108]. Основным направлением этого процесса было производство шелковых нитей для текстильной промышленности. Но волокна быстро путались и становились бесполезными для данной цели. Прорыв произошел, когда Антон Формхалс изобрел устройство, которое производило и собирало отдельные нити [109]. В качестве формовочного раствора использовался ацетат целлюлозы, растворителем выступала смесь ацетона и спирта.

Процесс электроформования для изготовления фильтров впервые был апробирован Игорем Васильевичем Петряновым-Соколовым [110]. Он производил волоконные маты, которые применялись в качестве фильтров в противогазах. Как и Формалс, при производстве фильтров он использовал ацетат целлюлозы.

В начале 70-х годов М. Баумгартен использовал данную технологию для получения волокон заданного диаметра из растворов акриловой смолы с различной концентрацией. С помощью высокоскоростной камеры он наблюдал растяжение и переплетение волокон на малых расстояниях от фильеры [111]. В это же время Джеффри Ингрэм Тейлор описал явление, названное в его честь «Конус Тейлора» [112].

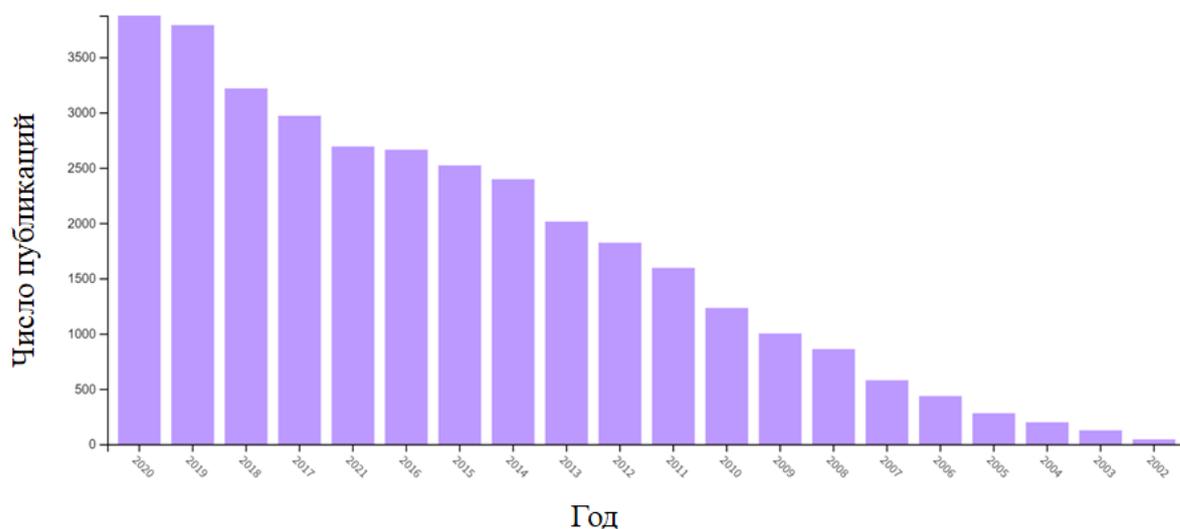


Рис.1.2. Динамика роста публикаций с 2002 по 2020 год согласно аналитике Web of Science Core Collection по запросу «Electrospinning».

В 1990-х годах, благодаря работам исследовательской группы университета Акрона, электроформование нановолокон начало набирать популярность в научных кругах. Даррелл Ренекер и его группа продемонстрировали производство тонких волокон в диапазоне нескольких десятков нанометров с использованием различных полимерных материалов [113]. С того времени было опубликовано множество научных работ, связанных с теоретическими и техническими аспектами электроформования нановолокон. На рис.1.2 представлен рост количества статей с 2002 по 2020 года. Согласно аналитике Web of Science Core Collection по запросу «Electrospinning» было найдено 34352 статьи.

### 1.2.2 Получение нановолоконных мембран методом электроформования

Метод электроформования нановолокон включает в себя приложение высокого напряжения к раствору полимера. Раствор полимера под давлением подается в виде тонкой струи через фильеру в межэлектродное пространство. Образовавшаяся капля раствора на острие фильеры под действием высокого напряжения приобретает потенциал. Электростатическое отталкивание уравнивает поверхностное натяжение, а капля растягивается до критической точки вытеснения с поверхности жидкости (конуса Тейлора). Благодаря молекулярной когезии, электрораспыления не происходит, а образуется непрерывная струя заряженной жидкости, направленная в сторону коллектора. Во время фазы полета струя высыхает и образует волокна, собираемые на поверхности заземленного коллектора. Волокна накапливаются на коллекторе, образуя плоский лист [114].

Обычные методы формования волокон, такие как формование из расплава, мокрое формование, сухое формование и гелевое формование, позволяют получать волокна

толщиной всего в несколько микрон в диаметре. Более тонкие волокна, в диапазоне от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров, были получены с использованием таких методов, как шаблонный синтез [115] и самосборка [116]. Однако прорыв произошел благодаря методу электроформования, который позволил исследователям производить волокна толщиной в несколько нанометров [113, 117].

Основные критерии нановолоконных мембран определяются следующими характеристиками: диаметр волокна, размер пор, распределением пор по размерам, поверхностный заряд и т.д. Например, авторы статьи [118] описывают корреляцию между диаметром волокна и размером пор, так что размер пор примерно в три раза превышает средний диаметр волокна. Более детальное описание процессов электроформования нановолокон можно найти в статьях Фенга [119]. Кроме того, в статье Ренекера и Ярина [117] подробно описываются стадии формирования струи и волокна, а также морфологические характеристики нановолокон, полученных методом электроформования.

Хотя электроформование обладает потенциалом для создания функциональных структур с привлекательными свойствами, промышленное масштабирование процесса все еще ограничено низкой производственной мощностью и часто ограниченной воспроизводимостью. Было разработано несколько подходов для модификации электроформования, чтобы облегчить его переход из лаборатории в промышленность. Одним из способов достижения коммерчески осуществимых больших объемов производства является внедрение систем с несколькими фильерами вместо одной иглы. Различные геометрии для расположения нескольких фильер показаны на рис.1.3. Подобная технология также открывает возможность одновременного изготовления волокон из разных материалов, что позволяет создавать более функциональные мембраны.

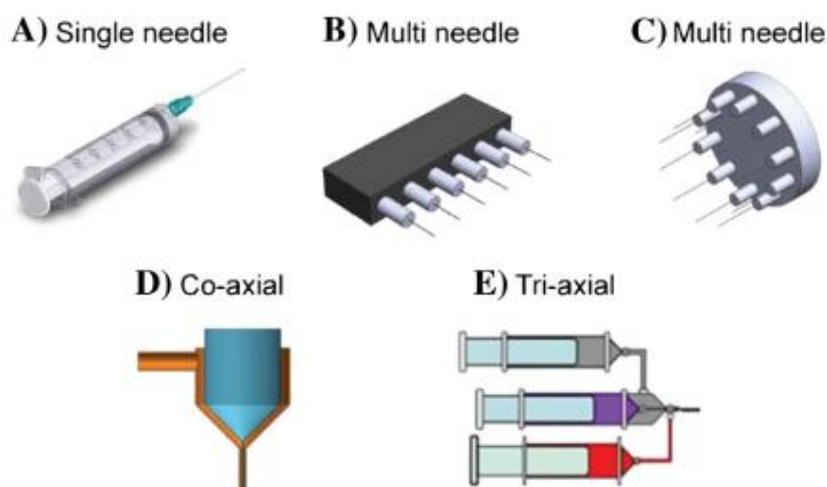


Рис.1.3. Возможные геометрии для систем электроформования с несколькими фильерами [120].

Эти методы ограничены изменением электрического поля, возникающего ввиду близкого расположения струй друг к другу, что вызывает нежелательные изменения в морфологии нановолокон. Производительность может быть значительно увеличена за счет использования безыгольной фильеры или электроформования со “свободной поверхности”, при котором свободная поверхность жидкости используется для создания струи электроформования, исключая необходимость в иглах. Электроформование со свободной поверхности позволяет закручивать большие объемы раствора полимера, не вызывая закупорки внутри иглы. Однако морфология и гладкость получаемых волокон различаются. Сравнивая эти два процесса Йенер и др. [121] получили нановолокна из поливинилбутирала с помощью игольчатого и роликового электроформования. При более высоких концентрациях полимера с помощью роликового электроформования может быть достигнута большая производительность, однако волокна, полученные методом игольчатого электроформования, имеют меньший диаметр.

В настоящее время несколько компаний смогли производить нановолокна методом электроформования в больших объемах до 50 млн м<sup>2</sup> в год [120]. Это подтверждает глобальный интерес к преодолению проблем, возникающих при преобразовании электроформования из экспериментальной технологии лабораторного масштаба в процесс промышленного уровня для создания нановолоконных мембран. Однако оптимизация процесса отнимает много времени. По меньшей мере десять параметров могут оказывать существенное влияние на морфологию материала [122]. Одним из них является коллекторный тип, поскольку он значительно увеличивает производительность и структурирует расположение нановолокон собранной нетканой структуры. Существует два типа коллекторов – вращающиеся и статические. При их использовании на коллектор наматывается алюминиевая фольга, которая удаляется в конце процесса вместе с нановолокнами [123–127]. В результате данного процесса нановолокна остаются прикрепленными к алюминиевой фольге, что затрудняет их извлечение. Это отнимает много времени и может привести к потере материала, так как не все волокна могут быть полностью восстановлены. Кроме того, при использовании такой методики образуются алюминиевые отходы.

### **1.2.3 Факторы, влияющие на структуру и свойства нановолокон полученных методом электроформования**

Параметры, определяющие конечные свойства нановолокон, обычно группируются в три категории: свойства раствора, свойства процесса и условия электроформования [128, 129]. Свойства раствора включают: тип полимера, тип растворителя, молекулярную массу

полимера, концентрацию полимера, вязкость раствора, летучесть растворителя, поверхностное натяжение, проводимость и диэлектрическую постоянную. Свойствами процесса являются: диаметр иглы, приложенное напряжение, расстояние между фильерой и коллектором и скорость потока. Условия электроформования включают в себя температуру и влажность.

Ван и его группа исследовали нановолоконные мембраны, полученные методом электроформования из полиакрилонитрила [130]. Они изучали влияние концентрации раствора на формирование волокон и полученную структуру, а также соотносили диаметр волокна и толщину фильтра, распределение пор по размерам и эффективностью фильтрации. Было обнаружено, что при очень низкой вязкости раствора полимер не имеет достаточного поверхностного натяжения для образования стабильной струи. Они также заметили, что меньшие диаметры волокон приводят к меньшим порам с более равномерным распределением. По сравнению с коммерческими мембранами с тем же размером пор 0.22 мкм, нановолокнистые фильтры обеспечивают более высокий поток чистой воды за счет более высокой пористости и межпористой связи, а также высокой скорости отторжения микрочастиц и бактерий. В работе [131] был разработан нановолоконный фильтр из нейлона-6 в качестве предварительного фильтра для различных полимеров. Эти фильтры использовались без какой-либо обработки, поскольку они изначально обладали высокой химической и термической стойкостью, а также хорошей смачиваемостью при угле контакта с водой в 0°. Более низкий поток и высокая эффективность разделения были получены для более толстых фильтров, поскольку толщина способствует улавливанию частиц, а также создает извилистый путь для потока. Хотя эти фильтры могли быть эффективно применены для удаления частиц, размер которых превышает размер пор, при удалении более мелких частиц наблюдалось сильное загрязнение, что приводило к снижению потока. Эти фильтры также использовались для удаления кокса из сточных вод [132]. Из нейлона-6, растворенного в муравьиной кислоте, были получены нановолоконные фильтры методом электроформования. Полученные фильтры были протестированы на сорбцию кокса из сточных вод, и их производительность была сопоставлена с производительностью коммерчески доступных нейлоновых фильтров. Несмотря на то, что все фильтры имели одинаковую скорость сорбции, фильтры, полученные методом электроформования, имели более высокий поток воды благодаря высокой пористости. Ван и др. [133] объединили два полимера – поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, чтобы сформировать нановолоконные фильтры для удаления ионов металла из воды. Они использовали сшитый поливинилового спирта, допированный полиэтиленгликолем. Полиэтиленгликоль использовали ввиду его высокой активности к ионам металла.

Электроформование производили в коагулирующей ванне, состоящей из сшивающего агента глутарового альдегида и антирастворителя диметилформамида. При удалении ионов тяжелых металлов мембраны показали сродство к ионам меди с адсорбционной емкостью в 71 мг/г. Высокие адсорбционные способности были также достигнуты для кадмия и свинца. После использования фильтры могут быть легко восстановлены в этилендиаминтетрауксусной кислоте без потери производительности. Поливинилхлоридные нановолоконные фильтры были использованы для удаления ионов двухвалентных металлов из водного раствора, при этом коэффициент сорбции ионов кадмия достигал 91%. Ионы меди и свинца также были удалены с эффективностью 73% и 82% соответственно. Применяемые фильтры были гидрофобны с углом контакта с водой 131°. Они имели широкое распределение пор по размерам, а их пористость составляла около 67% [134].

Нановолокна могут быть функционализированы путем добавления других материалов в прядильный раствор. При этом функционализирующие агенты вплетаются в структуру нановолокна и улучшают их свойства. Например, в работе [135] усилили нановолокна поливинилиденфторида гексафторпропилена нанокристаллической целлюлозой и исследовали пригодность этих мембран для прямой контактной дистилляции. Данные по эксплуатации показали поток воды 10.2–11.5 л/ч×м<sup>2</sup> с отбраковкой соли в 99%. Включение целлюлозы в нановолоконный матрикс улучшило прочностные характеристики на растяжение и модуль Юнга, а также сузило распределение пор по размерам в изготовленных фильтрах.

Последующая обработка нановолокон приводит к повышению функциональности или улучшению внутренних свойств нановолокон. Термическая обработка нановолоконных фильтров приводит к изменениям размера пор, улучшению гидрофильности и механических свойств [136]. В работе [137] исследовали метод горячего прессования нановолоконных фильтров из поливинилиденфторида гексафторпропилена и изучали пористость, размер пор, краевой угол смачивания. Горячее прессование приводило к слиянию волокон на пересечениях и, таким образом, улучшало механические характеристики фильтров. Горячее прессование также привело к уменьшению угла контакта и уменьшению пор. Ли и другие использовали процедуру отжига для улучшения механических свойств нановолокон из полимолочной кислоты [138]. Отжиг при 90°C в течение 30 мин привел к уменьшению размера пор с 2.8 до 0.9 мкм и увеличению модуля упругости на 2500%. Другая работа описывает создание нановолоконных фильтров из политетрафторэтилена с последующей процедурой спекания. Электроформование производили из 26% раствора политетрафторэтилена/поливинилацетат с массовым

соотношением 7:3. Данные фильтры спекались в течение различного времени и при различных температурах. Фильтр был гидрофильным с углом контакта с водой  $28.8^\circ$  по причине гидрофильной природы присутствующего поливинилацетата. Однако спекание при  $380^\circ\text{C}$  в течение 30 мин значительно увеличило угол контакта до  $150^\circ$ , продемонстрировав огромное увеличение гидрофобности фильтра. Поток чистой воды достигал  $15.8 \text{ л/ч}\cdot\text{м}^2$ , и скорость отторжения соли была стабильной на уровне  $\sim 98.5\%$  [139, 140].

Как можно заметить, большая часть работ нацелена на изменение гидрофобности и гидрофильности. Плазменная обработка широко используется для введения гидрофильных групп на поверхность мембраны. Например, в работе [141] нановолоконные фильтры из полипропилена модифицируют плазмой для улучшения гидрофильности по всей поверхности. Было применено дистанционное возбуждение плазмы с помощью Ag с последующей прививкой акриловой кислоты в водном растворе. Производительность фильтров была значительно улучшена, поскольку поток воды увеличился с 732 до 1763  $\text{л/ч}\cdot\text{м}^2$ , а адсорбционное загрязнение бычьим сывороточным альбумином в модифицированном фильтре уменьшилось на 67 %. Это улучшение было связано с улучшенной гидрофильностью, поскольку капли воды смогли полностью смочить модифицированный фильтр.

Электроформование — это технология изготовления фильтров, при которой высокопористые нановолокнистые структуры могут быть созданы из различных полимеров. Это очень универсальный метод, в котором условия эксплуатации и параметры раствора напрямую определяют морфологию получаемых фильтров. Нетканые нановолокна, полученные методом электроформования, быстро стали привлекательным выбором для фильтрационных процессов в экологических приложениях. По сравнению с традиционными методами изготовления фильтров, электроформование позволяет получать фильтры с высокой взаимосвязанностью пор и относительно равномерным распределением пор по размерам, что способствует повышению общей производительности фильтров. Кроме того, высокая площадь поверхности нановолокон позволяет легко функционализировать эти фильтры. В последние годы функционализирующие агенты, такие как наночастицы, были включены в структуру фильтров с электропрядением, что повышает их функциональность, и в итоге может улучшить производительность для конкретных применений, таких как удаление вирусов, бактерий или ионов тяжелых металлов из воды. Большая часть работ за последние несколько лет была сосредоточена на разработке нанокомпозитов с электропрядением, которые извлекают выгоду из уникальных

свойств более чем одного материала, сохраняя при этом преимущества, предоставляемые наноразмерными характеристиками.

Метод электроформования позволяет хорошо контролировать структуру фильтров. Недостатком метода является невозможность создания плотных фильтров, необходимых для разделения в процессах на основе диффузии. Фильтры, полученные методом электроформования, хорошо подходят для применения в микрофльтрации, где размеры пор начинаются от 0.1 мкм. Настраиваемость поверхности нановолокон сыграла важную роль в быстром росте исследований, посвященных нановолоконным фильтрам для мембранной дистилляции. Фильтры из нановолокон могут использоваться для разделения газов. Но в настоящее время они больше подходят для удаления мелких частиц с помощью микрофльтрации и для опреснения с помощью мембранной дистилляции. Однако отсутствие достаточных усилий по расширению процесса массового производства по-прежнему представляет собой серьезный недостаток в коммерциализации электроформования.

Нановолоконные фильтры также могут быть подвергнуты последующей обработке, термической или химической, с целью изменения важных характеристик, таких как размер пор, гидрофобность, электропроводность и/или механическая прочность. Термическая обработка широко применялась к фильтрам, полученным методом электроформования, в попытке обеспечить больший контроль над размером пор для достижения более высоких потоков проникновения и эффективности разделения. Другие химически индуцированные методы последующей обработки, такие как прививка полимеров, также полезны для модифицирования поверхности нановолокон и придания им большей пригодности для конкретных процессов разделения.

Несмотря на эти достижения, производительность электроформованных фильтров может быть дополнительно оптимизирована при более глубоком понимании того, как условия эксплуатации и параметры раствора могут управлять свойствами фильтра для различных полимеров. Хотя большая часть работ была сосредоточена на гладких фильтрах из нановолокон, лишь несколько исследований показали, что образование внутриволоконных пор также может быть выгодно для разделения на основе фильтров [142]. Потенциальное развитие в этой области может включать использование различных полимеров и/или методов последующей обработки для контроля образования пор на волокнах, а также лучшего понимания механизма переноса через волокна с микропористыми шероховатыми поверхностями. Это также обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований на основе моделирования, для прогнозирования ключевых свойств фильтров в зависимости от усилений и модифицирования

электроспряденных фильтров. Долгосрочная стабильность, особенно модифицированных электроспряденных фильтров, является еще одним важнейшим вопросом, который к настоящему моменту не был тщательно исследован.

#### **1.2.4 Нановолокна из природных материалов**

В пункте 1.2.3 были описаны нановолокна из синтетических полимеров, которые в главной степени обладают заданными свойствами для ультра-, микрофльтрации, мембранной дистилляции. Также были рассмотрены основные возможности модифицирования нановолокон, полученных методом электроформования. Из них можно выделить две основные группы — это модифицирование формовочного раствора с последующим электроформованием нановолокон и модифицирование нановолокон функциональными группами после их получения. В данном разделе будут рассмотрены нановолокна из природных полимеров, имеющих биосовместимость к живым организмам и обладающих биоразлагаемостью. Сами наноматериалы могут обладать полезными физико-химическими свойствами, быть биосовместимыми и нетоксичными, а также воспринимать внешний раздражитель и реагировать на него [143]. Нановолокна являются примером наноматериалов, которые в основном производятся методом электроформования [144] и находят свое применение в здравоохранении (например, тканевая инженерия, регенеративная медицина, доставка лекарств) [145]. Нановолокна производятся из различных полимерных материалов, которые могут быть натуральными, синтетическими или сочетанием того и другого. Природные полимеры обладают лучшей биосовместимостью и меньшей иммуногенностью. С другой стороны, синтетические полимеры обеспечивают большую гибкость в их синтезе и модифицировании [146].

Полисахариды и белки являются наиболее распространенными природными полимерами, которые используются в производстве нановолокон для доставки биологических продуктов. Среди полисахаридов производные хитозана, целлюлозы и альгината потенциально могут быть электроспрядены в нановолокна и служить средством доставки. Хитозан представляет собой линейный сополимер N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина. Благодаря своей поликатионной природе, хитозан может взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами, такими как белки, анионные полисахариды, жирные кислоты, желчные кислоты и фосфолипиды [147]. Свободные аминогруппы хитозана могут нейтрализовать желудочную кислоту и образовывать защитный барьер в желудке; это говорит о том, что хитозан является идеальным материалом для инкорпорации живых организмов и молекул, чувствительных к кислой среде. Тем не менее поликатионная природа и жесткая химическая структура хитозана ограничивают его электропрядимость. Образованию нановолокон способствует смешивание хитозана с другим полимером, что

позволяет образовывать водородные связи [148]. Хитозан был объединен с ПЭО, полимолочнокислой гликолевой кислотой и полиакриламидом с образованием нановолокон, которые служили системами доставки, соответственно, для *Bacillus sp.25.2.M* [149], *Trichoderma viride* [150] и мезенхимальных стволовых клеток [151].

Целлюлоза — это полисахарид клеточной стенки растения. Нановолокна целлюлозы обладают большой механической жесткостью и прочностью; однако их структура пористая, и без защиты внешней оболочки включенные клетки или молекулы быстро высвобождаются в окружающую среду. Данный процесс был предотвращен окислением гидроксильных групп в карбоксильные группы. Полученные таким образом нановолокна целлюлозы позволили обеспечить длительное высвобождение клеток в желаемую область кишечного тракта [152]. Целлюлоза также имеет ограниченное плавление, что было преодолено с помощью ацетата целлюлозы [153]. Нановолокна ацетата целлюлозы использовались в качестве материала-каркаса для формирования биопленок *Lb. plantarum* и показали высокую стабильность и хорошую желудочно-кишечную резистентность [154]. Комбинация ацетата целлюлозы с поливиниловым спиртом использовалась в производстве гибридных нановолокон для инкапсуляции грибка, которые обеспечивали удаление афлатоксина В<sub>2</sub> из загрязненной воды. Эфиры целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза и метилцеллюлоза, также использовались в сочетании с синтетическими полимерами для инкапсуляции эпидермиса стафилококка [155] и лизоцима [156].

Альгинат — это анионный полисахарид, который широко распространен в клеточных стенках бурых водорослей. Этот линейный неразветвленный полисахарид содержит различные количества (1→4 O) – связанных остатков β-D-маннуроновой кислоты и α-L-гиалоурановой кислоты. Альгинат и его производные биоразлагаемы и имеют контролируемую пористость; однако электроформование чистого альгината натрия затруднено. Поэтому добавление другого полимера было продиктовано необходимостью контроля вязкости и способности альгината к формованию. Вместе с поливинилацетатом альгинат натрия был электроспряден в нановолокна, которые служили системами доставки инсулина [157] и *Lactobacillus rhamnosus GG* в пищевой технологии [158].

Фруктоолигосахариды встречаются в растениях и состоят из линейных или разветвленных цепей из 2 - 60 единиц фруктозы. Они несладкие, не содержат калорий, не вызывают кариес, а также считаются растворимыми пищевыми волокнами [159]. Фруктоолигосахариды (2.5%) были объединены с поливинилацетатом для инкапсуляции *Lb. Plantarum* [160].

Белки являются вторыми по распространенности природными полимерами, используемыми для изготовления нановолокон, загруженных биологическими продуктами. Белки могут прикрепляться к живым клеткам согласно своей природе [161]. Наиболее распространенными белками, которые подвергаются электроспрядению для доставки лекарств, являются саркоплазматические белки рыб, а также белки коллагена, эластина и шелка.

Коллаген является основным структурным белком внеклеточного матрикса, поскольку он обеспечивает структурную поддержку клеток, биологическую и механическую стабильность ткани. Поли( $\epsilon$ -капролактон-этилэтиленфосфат) и гибридные нановолокна коллагена использовались для эффективной устойчивой доставки нейротрофина 3 и микро-РНК [162].

Эластин также присутствует во внеклеточном матриксе и поддерживает эластичность соединительной ткани в организме человека. Как и коллаген, он представляет интерес для медицинских применений, таких как доставка лекарств и тканевая инженерия. Тропоэластин является растворимым предшественником эластина и состоит из гидрофобных и гидрофильных сшивающих доменов. Эластиноподобные полипептиды представляют собой биополимеры, состоящие из аминокислотных последовательностей, обнаруженных в гидрофобном домене тропоэластина [163]. Их свойства температурного фазового перехода позволяют осуществлять контролируемую доставку лекарств; однако чистые эластиноподобные полипептиды не подходят для электроформования нановолокон по причине их низкой механической прочности. Для улучшения механических свойств и обеспечения возможности электроформования эластиноподобных полипептидов они могут быть смешаны с поли( $\epsilon$ -капролактоном). Такие гибридные нановолокна служат носителями аденоассоциированного вируса для доставки генов [164].

Протеины шелка представляют собой уникальное семейство натуральных волокнистых биополимеров, которые вырабатываются некоторыми насекомыми, пауками и червями. Они являются перспективными материалами для доставки лекарств и тканевой инженерии благодаря своей биосовместимости, медленной биоразлагаемости, самосборке и контролируемой структуре и морфологии [165]. Существует два основных белка шелка тутового шелкопряда: серицин (липкий белок, покрывающий шелковые нити) и фиброин (основной белок шелковой нити; используется при электроформовании). Комбинация фиброина шелка и нановолокон ПЭО послужила системой доставки эпидермального фактора роста. Ультратонкая пористая структура нановолокон обеспечивала проникновение кислорода, способствовала дренажу жидкостей и ингибировала инвазию экзогенных микроорганизмов [166].

Наряду с белками и углеводными полимерами в качестве материалов для получения нановолокон использовались другие типы природных полимеров. Полигидроксибутират – это натуральный полиэфир, который относится к классу полигидроксиалканоатов и производится широким спектром микроорганизмов [167]. Полигидроксибутират – полностью биоразлагаемый и биосовместимый полимер, который для улучшения свойств может быть смешан с другими синтетическими или природными полимерами [168].

Из всех вышеописанных природных полимеров стоит выделить хитозан. Хитозан и некоторые его производные представляют интерес для электроформования, благодаря своим особым физико-химическим свойствам. Хитозан – это переработанный природный полимер, полученный в результате частичного деацетилирования хитинового панциря ракообразных, и обладающий противогрибковыми и антимикробными свойствами [169; 170]. В год производится около 1010 тонн хитина и большая его часть выбрасывается как коммерческие отходы [171]. Хитозан может быть использован для адсорбции токсичных металлов, благодаря наличию аминных и гидроксильных групп [172], но электроформование хитозана чрезвычайно сложно, что обусловлено низкой гибкостью цепи, низкими механическими свойствами и высокой вязкостью [173]. Механические свойства нановолокон хитозана могут быть улучшены при смешивании его с такими полимерами, как нейлон-6, поливиниловый спирт, полиэтиленоксид (ПЭО), целлюлоза и полимолочная кислота [174]. Наиболее распространенным волокнообразующим полимером выступает ПЭО, ввиду его способности образовывать водородные связи. Он является био/мукоадгезивным, частично кристаллическим и биосовместимым синтетическим полимером [175; 176]. Обычно в качестве растворителя хитозана выступает уксусная кислота [177; 178].

### **1.2.5 Хитозан и нановолокна из хитозана**

Хитозан представляет собой линейный полисахарид, состоящий из N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина, который получают щелочным деацетилированием хитина ракообразных [179]. Он растворим в разбавленных кислотных растворах уксусной, молочной, яблочной, муравьиной или янтарной кислоты. Он поликатионен при pH 6 и легко взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами, такими как белки, жирные кислоты, анионные полисахариды, желчные кислоты и фосфолипиды, и, следовательно, может использоваться в качестве смешанных растворов [147].

Этот полисахарид обладает антибактериальной, противогрибковой, мукоадгезивной, обезболивающей, кровоостанавливающей, нетоксичной, биоразлагаемой и биосовместимой активностью [180]. Эти биологические свойства способствовали его

местному применению и имплантации. Система контролируемой доставки лекарств стала недавним приложением в медицинской практике [181]. Болдрик [182] сообщил о возможном пероральном применении наночастиц хитозана с лекарственным носителем, поскольку гелевые шарики хитозана имеют свойство разрушаться между 14 и 28 днями после имплантации. Мансури и др. [183] предлагают хитозан в качестве кандидата для использования в генной терапии в силу его способности связываться с ДНК и образовывать комплексы за счет создаваемой электростатической аттракции.

Было показано, что хитозан является нетоксичным полимером, поэтому Управление по контролю за продуктами и лекарствами одобрило его использование в раневых повязках [184]. Аналогично, в клинических отчетах с биоматериалами на основе хитозана не сообщалось о воспалительных или аллергических реакциях [185]. Вайбель и др. [186] подробно описали первое исследование хитозана в качестве бинтов у солдат с аллергией на моллюсков, где все испытуемые переносили хитозановую повязку без реакции.

Очень важным свойством является биodeградация, которая может быть химической или ферментативной. Химическая деградация катализируется кислотой, такой как желудочный сок. Аналогичным образом, хитозан может разлагаться ферментами, которые отвечают за гидролиз связей между глюкозамин-глюкозамином, глюкозамин-N-ацетилглюкозамином и N-ацетилглюкозамин-N-ацетилглюкозамином [184]. Кроме того, скорость разложения хитозана зависит главным образом от молекулярной массы и степени деацетилирования. Благодаря своим катионным свойствам, хитин и его производные являются мощным возбудителем в низких концентрациях. Таким образом можно активировать защитные механизмы против патогенных нематод. Также данный полимер может использоваться для борьбы с травоядными насекомыми и вирусными заболеваниями [187].

Биосовместимость, согласно Болдрику [182], приписывается глюкозамину, который является наиболее распространенным компонентом в хитозане и производится в организме человека из глюкозы. Кроме того, он отвечает за выработку гликозаминогликана, который образует хрящевую ткань в организме. Хитозан, благодаря своему положительному заряду, может связываться со свободными жирными кислотами и солью желчи из пищевых липидов во время всасывания в кишечнике.

Гемостатическая и противомикробная активность хитозана связана с его поликатионной природой. Следовательно, он участвует в агглютинации эритроцитов, что стимулирует образование тромбов. Антимикробная активность обусловлена электростатическими взаимодействиями между поликатионной структурой хитозана и анионными компонентами поверхности микроорганизмов [188]. Ся и др. [189] отметили,

что хитозан содержит свободные аминогруппы, которые способны нейтрализовать желудочные соки и образовывать защитный барьер в желудке. Исходя из этого, они предложили его в качестве безопасного материала с биомедицинским применением при лечении язвенной болезни, для заживления ран. При подготовке материалов для заживления ран хитозан использовался для создания нановолокон с помощью системы электроформования [179]. Тем не менее, согласно Пакравану и др. [190], хитозан обладает ограниченной способностью к электроформованию по причине его поликатионной природы в растворе и жесткой химической структуры. Однако электроформование возможно при смешивании с другими полимерами, благодаря образованию водородных связей.

Де Вризе и др. [191] сообщили, что для электроформования хитозана необходим сильный растворитель, такой как концентрированная уксусная кислота. Генг и др. [192] продемонстрировали, что концентрация растворителя уменьшает поверхностное натяжение раствора, генерирующего стабильный струйный поток во время электроформования. Кроме того, Кригель и др. [193] сообщили, что увеличение концентрации уксусной кислоты влияет на поверхностное натяжение с появлением шариков в хитозан/ПЭО нановолокнах.

Наличие amino- и гидроксильных групп в полимерной основе позволяет осуществлять хелатирование металлов и их адсорбцию из водной фазы. Среди материалов на основе хитозана (наночастицы, гелевые шарики, мембраны, маты, губки, волокна, полые волокна) [127, 194] нановолоконные маты из хитозана, полученные методом электроформования, являются привлекательным способом удаления загрязняющих веществ из водных растворов. В основном это связано с нанометрическим диаметром получаемых волокон, обеспечивающим структурные преимущества. Например, в работе [195] авторы показали высокую эффективность хитозана в сорбции Cu(II), Zn(II), Cd(II) и Pb(II). Это уникальное свойство дает большие возможности в области применения хитозана. Гаи сообщает [196], что увеличение концентрации хитозана во время подготовки мембраны приводило к увеличению адсорбции меди. Увеличение отношения кремнезема к хитозану привело к большей пористости мембраны и шероховатости поверхности, что сделало доступным больше аминогрупп и, следовательно, увеличило сорбцию меди. Мембрана с наибольшей пористостью и шероховатостью может адсорбировать медь в количестве 5.9 мг/г, что является наибольшим количеством, достигнутым при начальной концентрации меди 125 мг/г. Ввиду повышенной шероховатости, мембрана с отношением кремнезем/хитозан 3/1 имела активную площадь поверхности, которая почти удвоилась по сравнению с плотной мембраной.

В работе [197; 198] были исследованы механизмы сорбции ионов меди хитозаном. Авторы обнаружили, что группы  $-\text{OH}$  и  $-\text{NH}_2$  на скелете хитозана являются хорошими лигандами для координации с ионами переходных металлов в процессе получения комплекса хитозан-металл. Механизмы поглощения меди в целом можно разделить на две группы: рисунок 1.4 (а) «мостиковая модель» и рисунок 1.4 (б) «подвесная модель». В «мостиковой модели» ионы металлов связаны с несколькими аминогруппами из одной цепи или из разных цепей посредством межмолекулярного или внутримолекулярного комплексообразования, в отличие от «подвесной модели», в которой ион металла связан с аминогруппой подвесным способом.

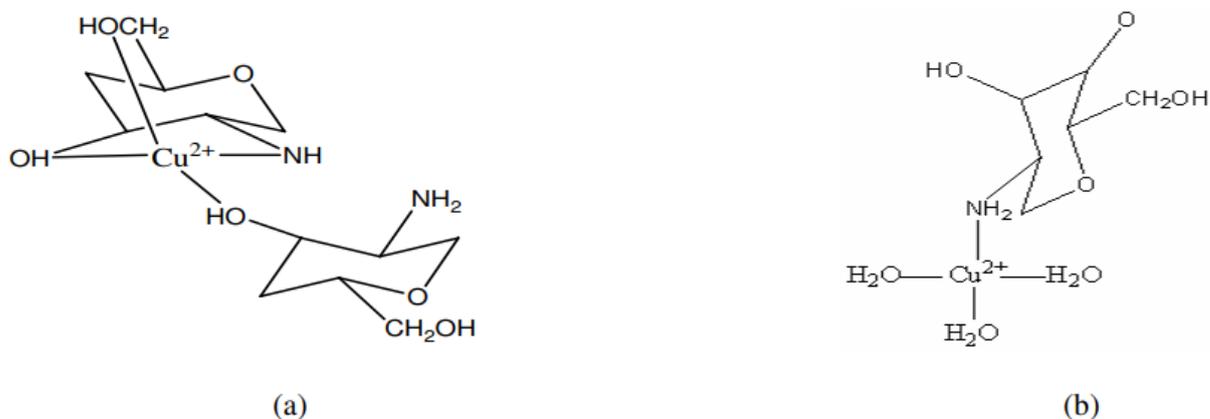


Рис.1.4. Структура хитозан-медь: (а) мостиковая модель и (б) подвесная модель [199].

Возможность хитозана сорбировать ионы меди позволила получать хитозаносодержащий сорбент с  $\text{K}_2\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$  комплексом для сорбции ионов цезия-137, в виде гранул. Сорбент имел статическую обменную емкость по  $^{137}\text{Cs}$  1.93 ммоль/г, величина коэффициента распределения составляла  $8.0 \cdot 10^3$  мл/г [200].

### 1.3 Заключение

Анализ научных публикаций показал, что создание гибридных мембран с заданным комплексом свойств поверхности, в частности – трековых мембран, является перспективным и актуальным как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах. Основным подходом к решению данной задачи является использование методов химического и физического модифицирования поверхности готовой полимерной мембраны. Методы модифицирования ТМ можно разделить на две основные группы. Первая группа – это жидкофазные методы, направленные на изменение порового пространства мембран. Вторая группа – эта группа методов вакуумного напыления, направленная на создание на поверхности мембраны тонкого слоя с заданными свойствами. Однако представленные методы не всегда позволяют сохранить структурные параметры ТМ. В связи с этим является актуальной разработка технологических методов

модифицирования поверхности ТМ, позволяющих создавать гибридные мембраны с контролируемыми функциональными свойствами.

Одним из новых подходов к модифицированию ТМ является электроформование нановолокон полимеров на поверхность. В классическом процессе электроформования используется игольчатая фильера (анод) и коллектор в виде металлической пластины (катод). Однако ТМ производится из полимерных материалов, которые заведомо являются диэлектриками, что влечет за собой невозможность жесткого связывания ТМ и нановолокон полимера. Эффективным подходом к созданию проводящего слоя на поверхности непористых полимерных мембран и полимерных пленок является нанесение тонкого покрытия из металла. Среди различных технологий нанесения покрытий, магнетронное распыление позволяет изменять как структуру, так и состав самой поверхности материала, что может влиять на различные характеристики поверхности, такие как адгезия, смачиваемость, электропроводность и биосовместимость, без изменения объемных свойств. Магнетронное распыление дает возможность осаждать тонкие пленки металлов, керамики и полимеров с различной скоростью осаждения, сохраняя или изменяя соотношение элементов целевых материалов, а также контролируя свойства пленок путем изменения мощности, давления и состава газа в вакуумной камере. Преимуществом магнетронного распыления является то, что этот процесс позволяет осуществлять точный контроль толщины и очень равномерное распределение металла по поверхности ТМ. Это позволяет получать пленки высокой чистоты с хорошей адгезией к подложке и возможностью построения непрерывных технологических линий в зависимости от прочностных характеристик используемых материалов.

Возможность металлизации поверхности ТМ открывает новые перспективы в создании гибридных мембран на основе ТМ и нановолоконного слоя из полимеров, полученных ввиду взаимодействия различных химических составляющих (органических и неорганических), формирующих определенную структуру, отличающуюся от структур исходных реагентов, но часто наследующих определенные мотивы и функции исходных структур. В качестве вещества для нановолоконных слоев могут выступать высокомолекулярные соединения различной природы, способные образовывать гомогенные растворы. Хитозан и некоторые его производные представляют интерес для электроформования благодаря своим особым физико-химическим свойствам. Хитозан – это переработанный природный полимер, полученный в результате частичного деацетилирования хитинового панциря ракообразных, обладающий противогрибковыми и антимикробными свойствами. Хитозан может быть использован для адсорбции токсичных металлов благодаря наличию аминных и гидроксильных групп, но электроформование

хитозана чрезвычайно сложно, что обусловлено низкой гибкостью молекулярной цепи, механическими свойствами и высокой вязкостью. Механические свойства нановолокон из хитозана могут быть улучшены при смешивании его с такими полимерами, как нейлон – 6, поливиниловый спирт, полиэтиленоксид (ПЭО), целлюлоза и полимолочная кислота. Наиболее распространенным волокнообразующим полимером выступает ПЭО, благодаря его способности образовывать водородные связи. Он является био/мукоадгезивным, частично кристаллическим и биосовместимым синтетическим полимером. Обычно в качестве растворителя хитозана выступает уксусная кислота.

Сочетание ТМ и нановолоконного слоя из хитозана с образованием гибридной мембраны может стать эффективным способом получения новых материалов с индивидуальными свойствами. Трековая мембрана выступает в роли мембранного сепаратора коллоидных частиц и/или бактерий, а нановолоконный слой из хитозана может быть использован для адсорбции ионов токсичных металлов или выступать в роли внеклеточного матрикса. Возможность функционализировать нановолокна из хитозана путем добавления других материалов в прядильный раствор, а также с помощью последующей обработки приводит к повышению функциональности или улучшению внутренних свойств нановолокон. Кроме того, трековая мембрана представляет собой удобную модель для изучения изменений в её структурно-селективных и эксплуатационных свойствах, возникающих в результате модифицирования. Таким образом, трековая мембрана может стать платформой для получения нового мембранно-сорбционного материала и/или раневого покрытия для дальнейшего применения в комбустиологии и регенеративной медицине.

Выделив в аналитическом обзоре публикаций наиболее значимые проблемы в области создания гибридных мембран, сочетающих в себе функции и эксплуатационные свойства двух различных типов мембран/фильтров с различными функциональными свойствами, была поставлена цель исследований:

– в разработке способов модифицирования трековых мембран методом электроформования на примере разработки/создания мембранно-сорбционного материала; в создании прототипа гибридной мембраны на основе полиэтилентерефталатной микрофильтрационной трековой мембраны с нановолоконным слоем из хитозана, полученного по технологии электроформования; в определении перспективных областей применения получаемых гибридных мембран.

Для достижения поставленной цели, отвечающей формуле «состав-структура-свойства», решались следующие задачи:

- оптимизация параметров формовочного раствора и процесса электроформования нановолоконного слоя из хитозана на поверхности трековой мембраны;
- создание металлизированной трековой мембраны, обеспечивающей адгезию нановолоконного слоя из хитозана к поверхности;
- разработка способов сшивки нановолокон из хитозана (термическим, химическим методом) и оценка устойчивости структуры в водных средах;
- исследование влияния нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические (структурные, кристалличность, заряд поверхности) и эксплуатационные свойства (производительность, прочностные характеристики) гибридной мембраны.

В рамках определения перспективных направлений применения полученных гибридных ТМ:

- создание методики функционализации гибридных мембран ферроцианидным комплексом, направленной на увеличение её сорбционной емкости по отношению к ионам цезия.
- функционализация нановолоконного слоя из хитозана коллагеном первого типа на поверхности гибридной мембраны для оценки поверхностной биосовместимости гибридной мембраны по отношению к модельным фибробластам человека.
- разработка способа получения стерилизующих мембран на основе гибридных мембран, отвечающих требованиям стерильного фильтрата при воздействии различных уровней заражения бактериями и гидравлических нагрузках.

## Глава 2. Экспериментальная часть

### 2.1 Реагенты и материалы

В работе были использованы трековые мембраны из полиэтилентерефталата торговой марки Hostaphan RNK производства фирмы «Mitsubishi polyester film» (Германия). Номинальная толщина пленки составляла 23 мкм, флюенс  $(2.7 \pm 0.3) \cdot 10^8$ , диаметр пор 0.3 мкм (рис.2.1). Для облучения использовали ионы  $Kr^{+8}$  с энергией 240–250 МэВ, угол облучения составлял  $90 \pm 30^\circ$ . Было установлено, что пористость ПЭТФ ТМ составляет 10–15%. Вся процедура производства ТМ ранее была описана в обзоре [201].

Целевым назначением ПЭТФ ТМ была фильтрация питьевой воды. Поры в мембране имеют форму вытянутых песочных часов, при этом наименьшее сечение пор определяет номинальный диаметр – 0.3 мкм, на поверхности это значение может быть больше на 0.1–0.2 мкм. Номинальное значение газопроницаемости  $40 \text{ л/ч/см}^2$  и водопроницаемости  $20 \text{ мл/мин/см}^2$  при перепаде давления 0.1 и 1 бар соответственно. Допустимая погрешность измерения  $\pm 10\%$ .

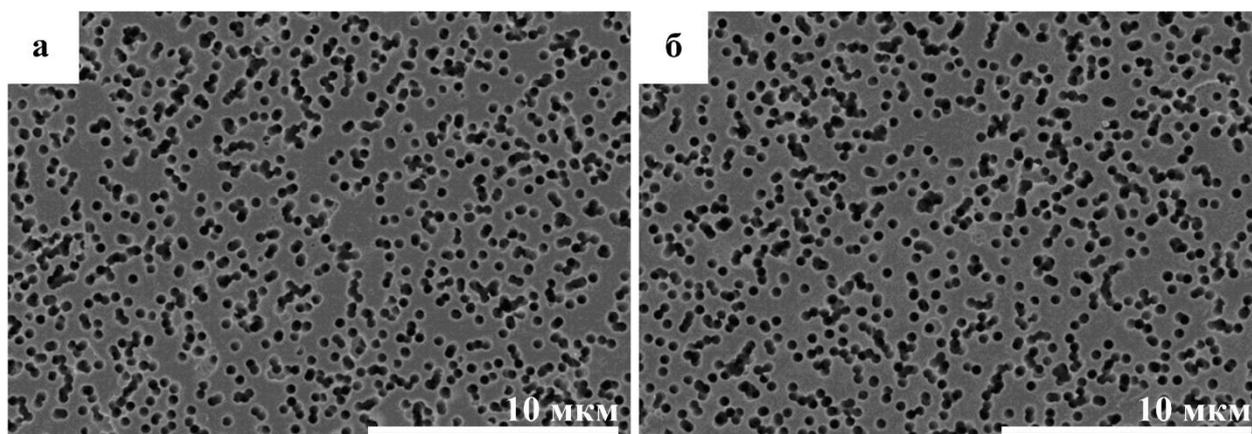


Рис.2.1. Микрофотография используемых трековых мембран из полиэтилентерефталата с обеих сторон а – сторона А; б – сторона Б.

Для получения нановолоконного слоя из хитозана использовали пищевой хитозан компании Биопрогресс (Россия, Лосино-Петровский) с молекулярной массой 200000 г/моль со степенью деацетилирования  $\sim 70\%$ . В качестве волокнообразующей добавки использовали полиэтиленоксид (ПЭО) компании Sigma-Aldrich (Германия) с молекулярной массой 300000 г/моль. Растворение навесок хитозана, ПЭО и хитозан/ПЭО производилось в уксусной кислоте компании PanReac AppliChem (Испания, Барселона) с концентрацией 99.99%, этиловом спирте неденатурированном с объемной долей спирта не менее 95%, деионизированной воде из Milli-Q с использованием фильтрации Millipore с удельным сопротивлением  $18.2 \text{ МОм} \times \text{см}$ .

Для модифицирования формовочного раствора хитозан/ПЭО использовался коллаген, гидролизованный из кожи крупного рогатого скота первого типа компании Биопрогресс. Для модифицирования нановолоконного слоя из хитозана ферроцианидным комплексом использовался медный купорос ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) компании PanReac AppliChem с молекулярной массой 249.68 г/моль и ферроцианид калия ( $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) компании Ареолаб (Россия, Москва) с молекулярной массой 422.39 г/моль.

Свежесформованный нановолоконный слой из хитозана быстро деградирует в водной среде. Для предотвращения быстрой деградации производили термическую и химическую сшивку [202, 203]. Термическую обработку образцов проводили в сушильном шкафу при температуре  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 часа (далее ТЕМП) [204]. Химическую сшивку нановолоконного слоя из хитозана производили в парах глутарового альдегида (ГА) в вакуумном сушильном шкафу. Раствор 25% глутарового альдегида объемом 10 мл помещали в вакуумный сушильный шкаф к образцам, устанавливали температуру  $37^\circ\text{C}$ , откачивали воздух до предельного вакуума  $3 \cdot 10^{-3}$  мбар внутри камеры вакуумного лабораторного шкафа, и нановолокна подвергались химической сшивке в течение 24 часов (далее ГА) [202].

Для определения электрокинетического потенциала протекания ТМ и гибридной трековой мембраны использовали 0.01 растворы KCl (Sigma Aldrich,  $\geq 99.5\%$ ).

## 2.2 Экспериментальные методики

### 2.2.1 Подготовка поверхности трековой мембраны

Очистка мембран. Для очистки ТМ погружали в 95% этанол на 10 минут, далее промывали трехкратно в деионизированной воде и высушивали на воздухе.

Модифицирование трековой мембраны электропроводящим нанослоем титана. Напыление слоя титана на ПЭТФ ТМ осуществлялось на протяжном магнетронном распылителе УМН-180 (Рис.2.1) с планарным катодом (ООО «Ивтехномаш»). Промышленная установка УМН-180 с объемом вакуумированной камеры  $15 \text{ м}^3$  оснащена двумя блоками магнетронного распылителя длиной 2088 мм, которые позволяют наносить покрытия одинаковой толщины с точностью  $\pm 10\%$  на ткани шириной до 180 см. Протяжка материала через зону плазменной обработки и нанесения покрытий производилась со скоростью 20 м/мин, рабочим давлением аргона  $3 \times 10^3$  мм рт. ст. и током магнетрона 20 А. Предварительно поверхность ПЭТФ ТМ подвергалась плазмохимической обработке, которая увеличивает адгезию нанослоев металла к полимеру в 2–3 раза [205].

После предварительной плазмохимической обработки на поверхность ТМ распыляли тонкую пленку титана (Ti). Предварительный анализ методами растровой электронной

микроскопии (РЭМ) и атомно-силовой микроскопии (АСМ) показал, что Ti, нанесенный на поверхность ТМ, имеет мелкозернистую структуру со средним размером зерен 20–30 нм. Поэтому было решено распылить 80 нм ( $\pm 10\%$ ) Ti, чтобы обеспечить полное покрытие поверхности ТМ (далее – ПЭТФ ТМ+Ti или ТМ+Ti).

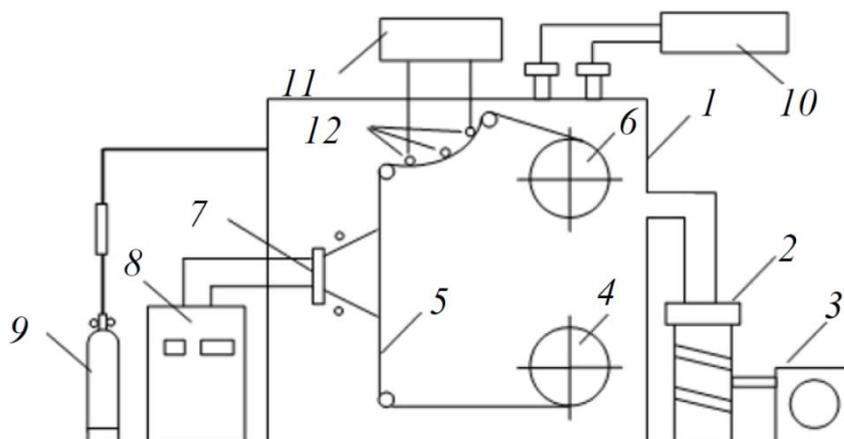


Рис.2.2. Схема магнетронной распылительной машины УМН-180: (1) вакуумная камера; (2) диффузионный насос; (3) передний вакуумный насос; (4) дробильный вал; (5) обрабатываемый материал; (6) распределительный вал; (7) магнетрон; (8) блок питания магнетрона; (9) система впуска аргона; (10) система впуска газа; (11) блок питания электродов тлеющего разряда; (12) электродная система (нижняя часть).

Важно отметить, что основным недостатком ТМ является низкая пористость по сравнению с другими коммерческими полимерными мембранами (полученными с помощью фазовой инверсии). Однако в этом случае низкая пористость является преимуществом при работе с протяжным магнетронным распылителем. Мембраны, полученные с помощью фазовой инверсии, не обладают достаточной механической прочностью как ТМ, что приводит к разрыву в момент протяжки через магнетронную камеру. Кроме того, высокая температура плавления ПЭТФ ( $260^\circ$ ) позволяет распылять титан без разрушения ПЭТФ ТМ.

### 2.2.2 Получение нановолоконного слоя из хитозана

Нановолоконный слой из хитозана получали методом электроформования на установке Nanop – 01A (MECC Co. LDT Япония) (Рис.2.3). В качестве электрода был выбран барабанный коллектор Ф90ХШ200 (размер  $29.7 \times 21$  см). ПЭТФ ТМ+Ti помещали немодифицированной стороной к барабанному коллектору и углы фиксировали медным скотчем. Данная мембрана может выполнять функцию осадительного электрода коллектора. Для напыления нановолоконного слоя из хитозана были определены следующие показатели: напряжение: 28 кВ; скорость дозирования раствора: 1 мл/час;

размер фильеры: 0.210 мм; расстояние от фильеры до электрода: 15 см; угол между фильерой и электродом: 90°; скорость вращения барабанного коллектора: 50 об/мин; скорость движения фильеры по оси X: 1 см/с, количество напыляемого раствора варьировалось от 1 мл до 5 мл.



Рис.2.3. Коммерческая лабораторная установка для электроформования Nanon – 01A (MECC Co. LDT Япония).

В качестве базового формовочного раствора хитозана использовали: X/ПЭО/ $\text{CH}_3\text{COOH}$  (90%) – 4% раствор Хитозан/ПЭО 90/10 массовых частей, в качестве растворителя выступала 90% уксусная кислота. [177; 178] В сухую смесь хитозан/ПЭО вливали необходимый объем растворителя, и вся суспензия перемешивалась в течение 12 часов на магнитной мешалке при частоте 180 об/мин.

Недостатком традиционно полученного нановолоконного слоя из хитозана является высокое содержание уксусной кислоты в растворе. Было установлено, что минимальная концентрация уксусной кислоты, требуемая для растворения, используемого в работе хитозана, составляет 5%. Для обеспечения условий электропроводимости формовочного раствора в него добавлялся этиловый спирт. Установлено, что из формовочного водно-спиртового раствора хитозан/ ПЭО с 5 объёмными частями уксусной кислоты возможно получение нановолоконного слоя из хитозана. Формовочный водно-спиртовой раствор (X/ПЭО/ $\text{CH}_3\text{COOH}$  (5%)) имеет следующий состав: 4% хитозан/ПЭО 90/10 массовых частей, растворенный в водно-спиртовом растворе с содержанием уксусной кислоты в объёмном соотношении (вода/спирт/ уксусная кислота) 55/40/5 частей. В сухую смесь

хитозан/ПЭО вливали необходимый объем растворителя, и вся суспензия перемешивалась в течение 12 часов на магнитной мешалке при частоте 180 об/мин.

## **2.3 Методы исследования поверхности трековых мембран и гибридных трековых мембран**

### **2.3.1 Растровая электронная микроскопия**

Растровую электронную микроскопию осуществляли на микроскопе Hitachi S-3400N с термоэмиссионным вольфрамовым катодом. Для улучшения разрешения и контраста изображений на образцы напыляли тонкий проводящий слой золота (или золото–палладиевого сплава). В некоторых случаях изображения были получены без нанесения электропроводящего слоя. Паспортное разрешение микроскопа 3 нм (глубокий вакуум) и 4 нм (при 270 Па). Ускоряющее напряжение составляло 15 кВ. Полученные изображения были обработаны в программной оболочке Gatan DigitalMicrograph.

### **2.3.2 Просвечивающая электронная микроскопия**

Кристалличность структуры изучали в режиме кольцевого темного поля на просвечивающем электронном микроскопе (ПЭМ) Thermo Scientific Talos F200i S/TEM с ускоряющим напряжением 200 кВ. Паспортное разрешение микроскопа  $\leq 0.10$  нм. В качестве несущей подложки использовали стандартные медные сетки для ПЭМ с тонкой пленкой из аморфного SiO<sub>2</sub> или аморфного углерода (SPI supplies). Для осаждения нановолоконного слоя из хитозана медные сетки помещали на плоский коллектор на установке Nanop – 01A. Согласно методикам, описанным выше, производилось напыление тонкого нановолоконного слоя из хитозана, сшивка и модифицирование.

### **2.3.3 Атомно-силовая микроскопия**

Изображение и профиль поверхности определяли методом АСМ, на микроскопе Ntegra (NT-MDT, Россия), работающего в режиме скольжения со стандартным кантилевером NSG10.

### **2.3.4 Инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием**

Анализ функциональных групп на поверхности проводился на ИК – Фурье спектрометре Nicolet iS20 (Thermo Fisher Scientific) с использованием приставки Smart iTX в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Все измерения были выполнены с разрешением 4.0 см<sup>-1</sup>, количество сканирований составляло не менее 32. Полученные спектры были обработаны в программной оболочке Origin 2017.

### **2.3.5 Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия**

Спектры рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) получали с помощью прибора K-Alpha «Thermo Scientific» (USA), оснащенного полусферическим анализатором. Для возбуждения фотоэлектронов использовали рентгеновское излучение

алюминиевого анода ( $Al\ K\alpha = 1486.6$  эВ) при напряжении на трубке 12 кВ и токе эмиссии 3 мА. Положение пиков калибровали по стандартному пику  $C1s$  (285.0 эВ) [206]. Обзорные спектры регистрировали при окне пропускания 100 эВ с шагом по спектру 0.5 эВ, региональные спектры – при окне пропускания 20 эВ с шагом 0.05 эВ. Регистрацию и обработку спектров проводили с помощью программы Advantage.

### 2.3.5 Рентгеноструктурный анализ

Исследования методом рентгеноструктурного анализа (РСА) проводили на порошковом дифрактометре PANalytical EMPYREAN на  $Cu\ K\alpha$ -излучении. Рентгенограммы снимались в угловом диапазоне  $2\theta=5\div 60^\circ$  с шагом  $0.02^\circ$ . Определение фазового состава осуществлялось с использованием базы данных PDF-4.

### 2.3.6 Рентгенофлуоресцентный анализ

Концентрация ионов Cs в объёме сорбционного материала определялась методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) с помощью настольного энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного спектрометра S2 PUMA фирмы «Bruker Optik GmbH» с диапазоном определяемых элементов от C до Am, рентгеновской трубкой с Ag-анодом и HighSense SDD LE-детектором. Стандартное разрешение детектора составляет 135 эВ (на линии  $Mn-K\alpha$ ) при скорости счета более 300 000 имп/с. Спектрометр был предварительно откалиброван на аналогичных с исследованными образцами по геометрии и матричным эффектам стандартных образцов. Определение проводилось по аналитической линии  $Cs-L\alpha_1$  в следующих условиях измерения: атмосфера – воздух, напряжение трубки – 40 кВ, ток – 1 мА, фильтр – 500 мкм Al, время измерения – 100 с.

### 2.3.7 Флуоресцентная микроскопия

Регистрацию флуоресценции (длина волны возбуждающего света  $\lambda=475$  нм) проводили при помощи флуоресцентного микроскопа Zeiss Axioskop и цифровой камеры (Olympus CCD). В качестве флуоресцирующего объекта использовали клетки дрожжей *S. cerevisiae* из дрожжевой GFP коллекции (Yeast GFP Clone Collection (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)), продуцирующие флуоресцентный белок Ssa1-GFP. Подготовку образца осуществляли следующим образом: на предметное стекло помещали ПЭТФ ТМ либо ПЭТФ ТМ, модифицированную титаном, затем наносили суспензию дрожжевых клеток и накрывали покровным стеклом.

### 2.3.8 Малоугловое рентгеновское рассеяние

Для оценки структурных изменений нановолокон хитозана при сшивке проведены измерения малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) сухих образцов на спектрометре Xeuss 3.0 (Хепос, Гренобль, Франция) в ЛНФ ОИЯИ (Дубна, Россия), работающем в точечной геометрии с использованием микрофокусного рентгеновского

генератора GeniX3D с излучением Cu-K $\alpha$ 1 ( $\lambda = 0.154$  нм). Рассеяние от образцов фиксировалось детектором Eiger2 R 1M. Измерения проводились в вакууме при комнатной температуре. Расстояние от образца до детектора составляло 350 и 2200 мм, что позволило измерить интенсивность  $I(Q)$  рассеяния рентгеновских лучей в диапазоне переданных импульсов  $0.03 < Q < 7$  нм $^{-1}$  ( $Q = (4\pi/\lambda) \sin(\theta/2)$ ), где  $\lambda$  - длина волны падающего излучения, а  $\theta$  - угол рассеяния).

### 2.3.9 Исследование электроповерхностных свойств

Для определения потенциала поверхности (дзета-потенциала) мембрана помещалась в электрокинетическую ячейку с хлорсеребряными электродами. В качестве раствора использовали хлорид калия (KCl) с концентрацией 0.01 М. Для определения перезарядки поверхности были использованы растворы хлорида калия с рН = 3, рН = 5, рН = 7, рН = 9. Подкисление раствора производили соляной кислотой HCl, подщелачивание производили раствором КОН. Давление раствора составляло от 0.02 МПа до 0.06 МПа с шагом в 0.01 МПа. Измерения производили в режиме пошагового увеличения давления раствора и режиме пошагового уменьшения давления раствора. Значение поверхностного заряда (дзета-потенциала) рассчитывали по уравнению Гельмгольца — Смолуховского [207].

$$\xi = \frac{K \cdot \eta}{\varepsilon \cdot \varepsilon_0} * \frac{\Delta E}{\Delta p} \quad (1)$$

где  $K$  – удельная электропроводность раствора KCl, Ом $^{-1}$  м $^{-1}$ ,  $\eta = 0.0008902$  (при 25 $^{\circ}$ C) – вязкость раствора, Па $\times$ с,  $\varepsilon = 80$  (при 25  $^{\circ}$ C) – диэлектрическая проницаемость,  $\varepsilon_0 = 8.85 \times 10^{12}$  – диэлектрическая постоянная, Ф/м,  $\Delta E$  – потенциал течения, В,  $\Delta p$  – перепад давления, Па.

## 2.4 Эксплуатационные методы исследования

### 2.4.1 Водопроницаемость

Водопроницаемость образцов изучали на стенде из фильтрационных ячеек Millipore в тупиковом режиме при давлении воды от 0.02 МПа до 0.06 МПа с шагом в 0.01 МПа. Все исследуемые образцы помещались по отношению к фильтруемому раствору дионизованной воды стороной, модифицированной нановолокнами из хитозана.

### 2.4.2 Газопроницаемость

Газопроницаемость образцов ( $d=25$  мм) изучали на порометре капиллярного потока POROLUX 1000 компании POROMETER. Рабочий диапазон давления газа составлял от 0.01 МПа до 0.05 МПа с шагом в 0.01 МПа.

### 2.4.3 Прочностные характеристики

Для определения предела прочности на растяжение использовали разрывную машину серии AGS-X (Shimadzu). Исследуемые образцы имели сечение 10×0.023 мм. Рабочий отрезок составлял 40 мм. Предел прочности ( $\sigma$ ) был рассчитан по формуле:

$$\sigma = \frac{P}{S}, \quad (2)$$

где  $P$  – разрывная сила, Н,  $S$  – площадь поперечного сечения, мм<sup>2</sup>.

## 2.5 Методы анализа растворов

### 2.5.1 Спектрофотометрия

Сорбционную ёмкость нановолокон из хитозана по отношению к ионам меди определяли путем погружения мембранно-сорбционного материала диаметром 40 мм в 10 мл 0.025М раствор CuSO<sub>4</sub> на 1 час. После сорбции образцы извлекали из раствора и снимали спектр поглощения раствора в области от 500 нм до 900 нм на UV-VIS спектрометре Evolution 600. Пик поглощения раствора CuSO<sub>4</sub> был определён при длине волны  $\lambda(\text{Cu})=800$  нм. Предварительно, для определения концентрации раствора CuSO<sub>4</sub> после сорбции был построен градуировочный график поглощения от концентрации раствора CuSO<sub>4</sub> (0.025М; 0.019М; 0.013М; 0.007М; 0.001 М).

Сорбционную ёмкость  $q$  (мг/м<sup>2</sup>) рассчитывали по массовому балансу с использованием следующего уравнения:

$$q = \frac{V(C_i - C_f)}{S}, \quad (3)$$

и коэффициент сорбции  $K_d$  (%) из уравнения:

$$K_d = \frac{C_i - C_f}{C_i} * 100\%, \quad (4)$$

где  $C_i$  – концентрация до сорбции, мг/л,  $C_f$  – концентрация после сорбции, мг/л),  $V$  – объем раствора, л,  $S$  – площадь мембраны, м<sup>2</sup>.

### 2.5.2 Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

Кинетику и изотерму адсорбции мембранно-сорбционного материала по отношению к ионам цезия определяли путем погружения образцов диаметром 40 мм в 10 мл раствора CsCl. После истечения времени образцы извлекали из раствора. Концентрацию ионов цезия в растворе определяли с помощью ИСП-АЭС PlasmaQuant PQ 9000 Elite (Analytik Jena, Германия). В качестве аналитической линии была выбрана линия с длиной волны 894.347

нм. Сорбционную емкость и коэффициент сорбции определяли по уравнению 3 и 4 соответственно. Аппроксимацию полученных данных выполняли по уравнению Ленгмюра:

$$q = q_{\infty} \frac{K * C}{1 + K * C}, \quad (5)$$

где  $q$  – величина адсорбции, мл/г,  $q_{\infty}$  – предельная величина адсорбции, мл/г,  $K$  – коэффициент адсорбции,  $C$  – концентрация раствора.

## **2.6 Биологические свойства материала**

### **2.6.1 Исследование выживаемости и скорости роста фибробластов китайского хомячка (линия V79)**

Для исследования выживаемости и скорости роста фибробластов китайского хомячка (линия V79) использовали адгезивные подложки на основе ионно-трековой мембраны из полиэтилентерефталата, а также полиэтилентерефталатной мембраны, модифицированной титаном. Стерилизованные трековые мембраны (160 градусов, 2,5 часа) помещали на дно неадгезивной чашки Петри диаметром 60 мм (Eppendor), после чего припаивали мембрану по краям таким образом, чтобы мембрана полностью покрывала дно чашки.

Для оценки выживаемости фибробластов китайского хомячка в подготовленные чашки Петри добавляли культуральную среду (Игла (ПанЭко) с добавлением 20% фетальной телячьей сыворотки (Sigma Aldrich), 0.3 мг/мл L-глутамина (ПанЭко), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (ПанЭко)), а также разведенную суспензию фибробластов из расчета 200 клеток на одну чашку. Инкубировали в течение 10 дней. За это время одиночные клетки образуют колонии, которые можно фиксировать и окрашивать с помощью красителя трипанового синего. После этих процедур производился подсчет колоний и оценка количества выросших колоний на двух типах трековых мембран в расчете на количество внесенных фибробластов (то есть процент выживших от 200 нанесенных, в качестве контроля использовали адгезивный флакон (Corning)).

Для расчета скорости роста фибробластов китайского хомяка на полиэфирных трековых мембранах в подготовленные чашки Петри, покрытые ПЭТФ ТМ или ПЭТФ ТМ с Ti с культуральной средой (DMEM (Sigma Aldrich) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Sigma Aldrich), 0.3 мг/мл L-глутамина (ПанЭко), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина), добавляли суспензию фибробластов (300000). Фибробласты выращивали в термостате при температуре 37°C и 5% концентрации CO<sub>2</sub> в течение 24, 48 и 72 часов. Затем клетки смывали с чашек и их количество измеряли при помощи цитометра (Biorad). Процент выживших в монослое фибробластов измеряли с

помощью цитометра (BioRad) с добавлением трипанового синего. Все исследования проводили в нескольких повторностях для каждой экспериментальной точки.

### **2.6.2. Оценки бактериостатичности и бактерицидности**

Для оценки бактериостатичности и бактерицидности использовали штаммы микроорганизмов *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Candida albicans* № 15, *Escherichia coli* 2584, *Pseudomonas aeruginosa* ГКПМ 190155, *Staphylococcus aureus* № 209-Р, *Bacillus subtilis* № 6633, *Klebsiella pneumoniae* № 3156, полученные из «Коллекции микроорганизмов III и IV групп патогенности НИИВС им И.И. Мечникова» Центра коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова (ЦКП НИИВС им И.И. Мечникова).

В качестве питательной среды для культивирования микроорганизмов использовали ГРМ-бульон, ГРМ-агар и агар Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМП, Россия). Подготовку питательных сред и восстановление лиофилизированных культур тестовых штаммов микроорганизмов выполняли в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 ГФ XIV. Для приготовления инокулята колонии бактерий и грибов второго пассажа суспензировали в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 ед. мутности МакФарланда (*Densi-LaMeter II*, *Erba Lachema s.r.o.*, Чехия). Инокулят 0,02 мл (0,5 Ед McF) пипеткой наносили на исследуемые образцы ТМ и БГМ диаметром 25 мм, расположенные по 3 диска на чашке Петри диаметром 90 мм с соответствующим микроорганизму питательным агаром, и на ограниченный пробойником участок агара, соответствующий по диаметру, исследуемому диску (контроль). Посевной материал равномерно распределяли по поверхности ТМ и БГМ с помощью микробиологической петли. Чашки культивировали при температуре 37 °С в течение 72 ч. Смыв биомассы с исследуемых образцов осуществляли через 24, 48 и 72 ч культивирования путем шуттелирования в течение 30 мин в стеклянной пробирке, содержащей 5 мл стерильного физиологического раствора.

### **2.6.3 Методики контроля стерилизующей фильтрации растворов**

Для анализа стерилизующей способности гибридных мембран использовали бактериальную суспензию *Brevundimonas diminuta* (биологическая нагрузка  $10^7$  КОЕ /см<sup>2</sup> эффективной площади фильтра) в соответствии с основными документами по валидации технологических процессов: ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007. В качестве питательной среды использовали питательный бульон для культивирования микроорганизмов сухой ГРМ-бульон ТУ 9398-021-78095326-2006 ФБУН ГНЦ ГНБ и питательный агар для культивирования микроорганизмов сухой ГРМ-агар ТУ 9398-020-78095326-2008 ФБУН ГНЦ ГНБ. Питательные среды расплавляли на кипящей водяной бане. Перед использованием питательную среду содержали в расплавленном состоянии на водяной бане с терморегулятором при температуре (47±2)°С.

Агаризованные питательные среды разливали в чашки Петри и матрасы с толщиной слоя питательной среды не менее 2 мм и после застывания подсушивали. При подсушивании для удаления влаги с поверхности среды чашки переворачивали вверх дном и выдерживали в течение 30 мин при температуре 48°C - 50°C в условиях, исключающих микробное загрязнение. Приготовленные таким образом чашки Петри использовали немедленно или хранили при условиях, предупреждающих изменение их состава, т.е. в темноте и в холодильнике, не более одной недели.

Чашки анализировали после термостатирования. В других случаях, кроме особо оговоренных, хранили не более 24 ч в холодильнике.

Окрашивание по Граму (модифицированный метод Хаккера) проводили по ГОСТ Р ИСО 7218. Это окрашивание бактериальных клеток позволяет описать морфологию бактерий и классифицировать их на две группы на основании способности образовывать в условиях испытания фиолетовое окрашивание с кристаллическим фиолетовым. Растворы и реактивы для окраски по Граму готовили по ГОСТ 10444.1.

Для приготовления инокулята колонии бактерий второго пассажа суспензировали в стерильном изотоническом растворе до плотности 0.9 по стандарту мутности МакФарланда. Инокулят 0.1 мл (ОП-0.9) наносили на чашки с ГРМ-агаром, засеивали по 2 чашки одного штамма, посевной материал равномерно распределяли с помощью микробиологического шпателя Дригальского и культивировали 18 часов при температуре 37°C. Через указанное время с каждой чашки культуру смыли 2 мл стерильного физиологического раствора в стеклянные пробирки и доводили стерильным физиологическим раствором до ОП 0.9 McF ( $10^8$  КОЕ). Контроль соответствия Ед McF КОЕ производили высевом серийных разведений биомассы *Brevundimonas diminuta* с визуальным подсчетом колоний.

Образцы для стерилизующей фильтрации получали с использованием дырокола с диаметром получаемого круга 25 мм. Для апробации использовали коммерческий фильтр Фильтрующая насадка, d пор 0.22, d мембраны 25 мм, полиэфирсульфон (PES), Merck (Millipore). Фильтрацию бактериальной суспензии проводили с единой микробной нагрузкой  $10^7$  КОЕ /см<sup>2</sup>, объем суспензии 20 мл, со скоростью фильтрации 0.5; 0.75; и 1 мл/мин. Для удобства установки гибридной мембраны в фильтродержатель образец смачивали в дистиллированной воде и помещали на площадку фильтродержателя, конструкцию плотно закручивали, собранный фильтр подвергали автоклавированию по программе НЕУПАКОВАННОЕ (134°C, 2010кПа, 1 цикл вакуумирования, время стерилизации 4 мин, время сушки 9 мин).

#### 2.6.4 Тест на гемолиз, цитотоксичность и пролиферация клеток

Образцы крови человека от здоровых доноров были собраны в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт. Образцы выдерживали в течение 2 ч при комнатной температуре с последующим центрифугированием при 350 г в течение 15 мин при 48°C. Затем эритроциты удаляли, промывали 4 раза в 0.9% растворе NaCl и разбавляли в 10 раз. Гидрогели помещали в 96-луночный планшет, в каждую лунку добавляли по 200 мкл эритроцитов и инкубировали в течение 1 ч при 37°C без перемешивания. Затем планшет центрифугировали (100 г, 5 мин), и из лунок собирали 100 мкл надосадочной жидкости. Оптическую плотность (OD) измеряли при длине волны 540 нм с помощью считывателя микропланшетов (Power wave 200, BioTek instruments). Положительный контроль состоял из крови с дистиллированной водой (20 мкл), в то время как кровь с 0.9% раствором NaCl (20 мкл) служила отрицательным контролем. Уровень гемолиза рассчитывали в соответствии со следующим уравнением [208]: Скорость гемолиза  $\times 100\%$ .

Оценку цитотоксичности проводили при совместной инкубации исследуемых образцов с адгезированными на пластике фибробластами человека (CellApplications, США, кат. № 106К-05а). Для этого в чашку Петри (d=30 мм) вносили 1 мл клеточной суспензии ( $5 \times 10^5$  шт/мл), затем через два часа к адгезированным клеткам помещали заранее стерилизованные спиртом и UV-облучением образцы биоматериалов (10 $\times$ 10 мм). Через 24, 48 и 120 ч после совместной инкубации биоматериалов с фибробластами человека оценивали количество и морфометрические характеристики фибробластов. Для морфометрической характеристики клеток использовали микроскоп Leica (Leica Microsystems) и методы светового, поляризационного и люминесцентного наблюдения.

### Глава 3. Оптимизация основных параметров процесса электроформования для получения стабильного нановолоконного слоя из хитозана

На первом этапе работы найдены и оптимизированы режимы электроформования для получения стабильного нановолоконного слоя из хитозана. Найдена и оптимизирована рецептура раствора хитозан/ПЭО с высоким содержанием уксусной кислоты. Оптимизировано массовое соотношение компонентов хитозана и ПЭО в формовочном растворе для электроформования нановолоконного слоя из хитозана. Определены основные режимы, недостатки и проблемы лабораторной установки при электроформовании нановолоконного слоя из хитозана и ПЭО.

#### 3.1 Свойства формовочного раствора хитозан/ПЭО

Раствор для электроформования был приготовлен путем растворения хитозана и ПЭО в 90% уксусной кислоте при различных массовых соотношениях хитозан/ПЭО (90/10, 70/30, 50/50, 30/70, 10/90) с концентрацией 4%. Отдельно были приготовлены растворы хитозана концентрацией 3.5% и 7.5%. Растворы перемешивались на магнитной мешалке в течение 12 часов при частоте 180 об/мин.

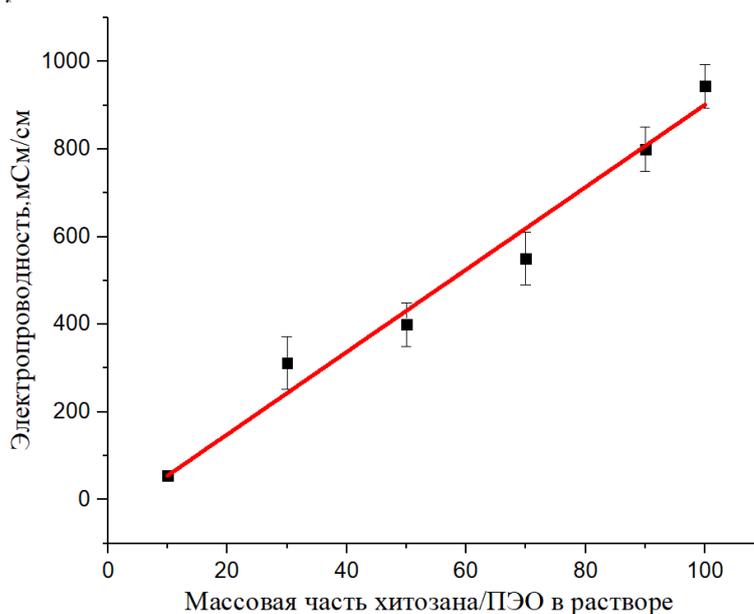


Рис.3.1. Электропроводность 4% формовочного раствора хитозан/ПЭО при различном массовом соотношении хитозана и ПЭО (100/0, 90/10, 70/30, 50/50, 30/70 и 10/90).

Смеси полученных полимеров исследовались на электропроводность с использованием портативного кондуктометра. На рисунке 3.1 представлена динамика увеличения электропроводности формовочного 4% раствора хитозан/ПЭО при различном массовом соотношении компонентов. Известно, что электропроводность раствора влияет на процесс электроформования. Проводимость раствора хитозан/ПЭО увеличивается с 55

до 944 мСм/см с увеличением массового соотношения хитозана в растворе, поскольку ПЭО является неионогенным полимером, а хитозан полиэлектролитом. Электроформование хитозана без ПЭО затруднено, так как раствор хитозана является более проводящим из-за положительных зарядов и поликатионной природы полимерных цепей. Добавление ПЭО уменьшило электропроводность раствора хитозана ввиду образования водородных связей, возникающих между эфирными группами ПЭО и аминогруппами хитозана. Также снижение электропроводности связано с заменой положительно заряженной молекулы нейтральной, что позволило получить устойчивый конус Тейлора при электроформовании [209].

Образование водородной связи между аминоводородом хитозана и полиэфирным кислородом ПЭО делает формовочный раствор пригодным для электроформования и увеличивает запутанность цепей полимеров в растворе [210]. Для некоторых случаев могут потребоваться специфические свойства хитозана, такие как адсорбция. В этом случае предпочтительным будет являться формовочный раствор с низким содержанием ПЭО. Добавление ПЭО в достаточной степени снижает электропроводность формовочного раствора, что ухудшает процесс электроформования хитозана. Высокое содержание хитозана в растворе было достигнуто путем использования других растворителей, таких как диметилсульфоксид и трифторуксусная кислота [211]. Но как показано в данной работе, добиться однородного волокна очень сложно из-за физико-химических свойств хитозана. Также следует отметить, что применение уксусной кислоты в формовочном растворе наиболее безопасно и экологично.

Формовочный раствор хитозан и ПЭО представляет собой смесь из двух различных полимеров, которые не образуют ковалентную связь. При необходимости после электроформования нановолокна ПЭО можно удалить путем инкубации нановолокон в воде в течение нескольких дней [212].

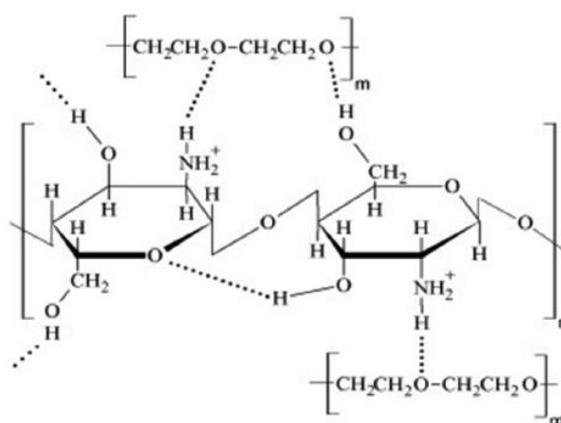


Рис.3.2. Механизм образования водородных связей между хитозаном и ПЭО.

В заключении описания свойств формовочного раствора из хитозана и ПЭО стоит отметить механизм образования водородных связей между полимерами (рис.3.2). Выделяют два вида связей: первый может возникать между эфирным кислородом ПЭО и атомом водорода четвертичной аммониевой группы; второй может возникать между гидrogenатомами гидроксильных групп хитозана и эфирным кислородом ПЭО [213].

### 3.2 Оптимизация параметров процесса электроформования для получения нановолокон из хитозан/ПЭО на алюминиевой фольге

Электроформование нановолокон хитозана и хитозан/ПЭО производилось на лабораторной установке (рис.3.3). Подготовленные формовочные растворы хитозана и хитозан/ПЭО загружали в пластиковый шприц объемом 5 мл, который помещали в программируемый насос ZS100 CR для регулирования расхода раствора. На алюминиевую фольгу и фильеру подавали высокое напряжение 30 кВ при поддержании скорости поачи раствора в 0.5 мл/ч. Расстояние от фильеры до коллектора составляло 15 см. Время электроформования нановолокон из хитозана занимало 2 часа.



Рис.3.3. Лабораторная установка для электроформования: 1 – источник высокого напряжения; 2 – инжекционный насос; 3 – система подачи полимерного раствора; 4 – фильера; 5 – коллектор.

С помощью СЭМ были получены снимки поверхности нановолоконного слоя (рис. 3.4) из формовочных растворов хитозана с концентрацией 3.5%, 4% и 7.5%. Растворителем являлась 90% уксусная кислота. Данные растворы были очень вязкими, что препятствовало получению устойчивого конуса Тейлора в процессе электроформования. Несмотря на это, 4% формовочный раствор хитозана дал наиболее качественное волокно хитозана, в то время как из 3.5% и 7.5% формовочных растворов хитозана были получены нановолокна с множеством дефектов (рис.3.4в, г). Следовательно, концентрация в 4% была наилучшей.

Для проверки правильности выбора ПЭО, как полимера для смешивания с хитозаном, был получен 4% раствор ПЭО из которого были получены нановолокна ПЭО (рис.3.4б).

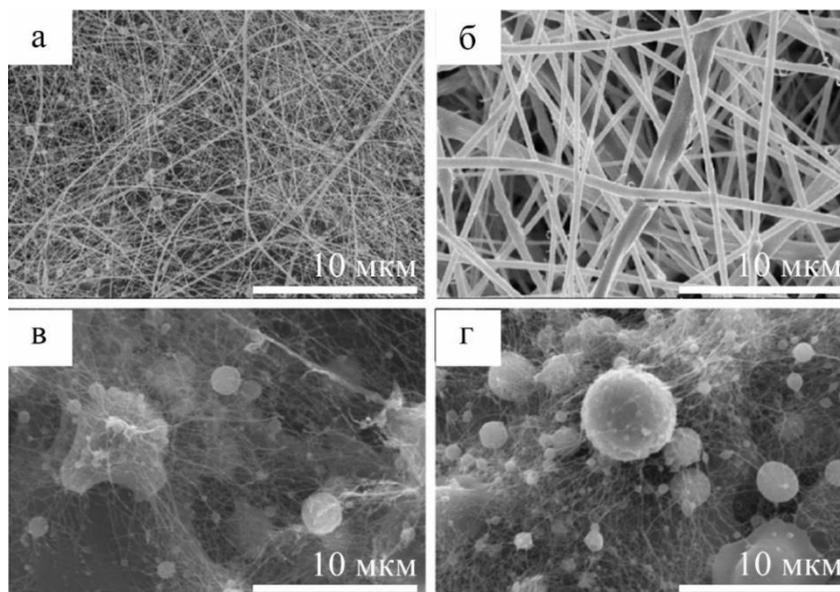


Рис.3.4. Электронная микрофотография нановолокон из формовочного раствора: а – 4% хитозана, б – 4 % ПЭО, в – 3.5% хитозана, г – 7.5% хитозана.

Согласно результатам морфологического анализа, было выявлено, что нановолокна из 4% формовочного раствора хитозана имеют средний диаметр  $157.07 \pm 12$  нм. Нановолокна из 4% формовочного раствора ПЭО имеют средний диаметр  $181.59 \pm 12$ . В нановолокнах из 4% формовочного раствора хитозана были обнаружены вытянутые шарики. В случае с нановолокнами из 3.5% формовочного раствора хитозана раствор образовывал капли на образце. Когда содержание хитозана в растворе достигло 7.5%, в нановолокнах были замечены крупные шарообразные фракции хитозана, что может быть вызвано увеличением вязкость или неполным растворением хитозана в растворе [209]. Следовательно, 4% содержание хитозана в растворе при электроформовании дает наиболее качественное и однородное волокно. Раствор ПЭО смог самостоятельно формировать нановолокна, что может улучшить процесс электроформования.

Эти результаты были аналогичны результатам, описанным в работе [192]. Там также наблюдалось, что при увеличении концентрации формовочного раствора хитозана происходят морфологические изменения от капель до веретенных глобул в нановолокнах из хитозана с промежуточным однородным нановолоконным слоем. Поэтому массовое соотношение хитозан/ПЭО варьировалось для улучшения 4% формовочного раствора. Массовое соотношение хитозан/ПЭО было выбрано следующее: 90/10, 70/30, 50/50, 30/70 и 10/90.

Результаты электроформования формовочных растворов из хитозана и ПЭО представлены на рис.3.5. Согласно морфологическому анализу, можно сделать вывод, что соотношение хитозан/ПЭО 90/10 и 70/30 являются наиболее перспективными. Диаметр волокна, согласно данным морфологического анализа, составил  $136.12 \pm 18$ ,  $156.55 \pm 6$ ,  $124.61 \pm 23$ ,  $121.81 \pm 8$ , и  $130,67 \pm 15$  нм для массового соотношения хитозан/ПЭО 90/10, 70/30, 50/50, 30/70, и 10/90 соответственно. После добавления ПЭО в раствор хитозана наблюдается уменьшение диаметра нановолокна.

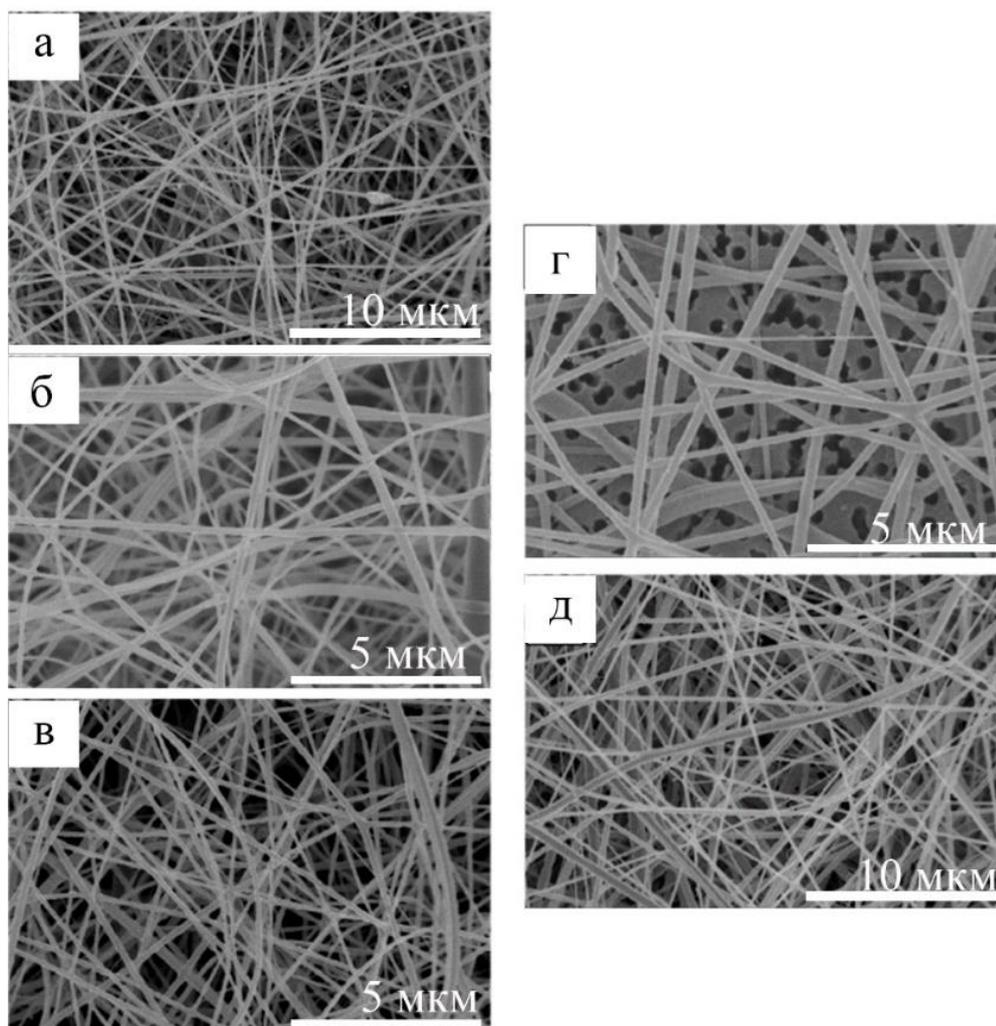


Рис.3.5. Электронная микрофотография поверхности нановолокон из хитозан/ПЭО формовочного раствора с массовым соотношением: а – 90/10, б – 70/30, в – 50/50, г – 30/70, д – 10/90.

Наблюдаемая структура нановолокон хитозана, ПЭО и их смеси представлена на рис.3.6. Амино-, карбонильные и гидроксильные группы хитозана образуют внутри- и межцепочечные водородные связи [190]. Водородная связь между амино-, гидроксильными и эфирными групп в молекулах ПЭО и хитозана рассматривается как основная причина улучшения процесса электроформования [190].

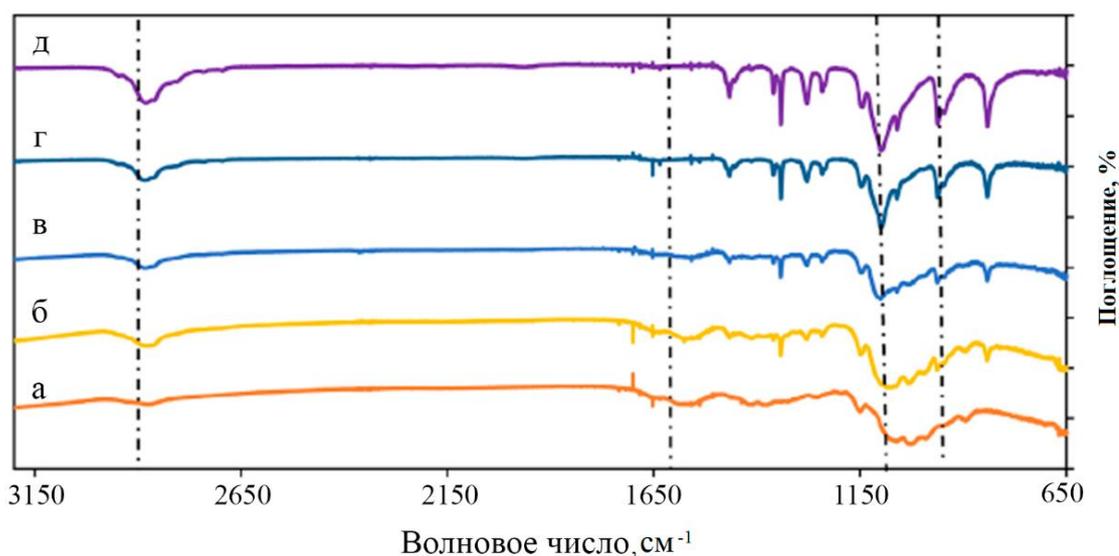


Рис.3.6. Ик-спектры поверхности трековой мембраны с нановолоконным слоем из: а – хитозана 100, б – хитозан/ПЭО 90/10, в – хитозан/ПЭО 70/30, г – хитозан/ПЭО 50/50, д – хитозан/ПЭО 30/70.

Наблюдаемый колебательный пик при  $1112\text{ см}^{-1}$  является характерным колебанием эфирной группы [214]. Данный пик смешался к более низкому волновому числу с увеличением содержания хитозана в смешанных нановолокнах. Ик-спектры, полученные для нановолокон хитозана и хитозан/ПЭО при разном массовом соотношении компонентов, показали широкие колебательные пики при  $1614\text{ см}^{-1}$ , характерные для области аминогруппы, которую можно отнести к аминополосе в хитозане [215], но данный пик уменьшался при увеличении ПЭО в формовочном растворе. Широкая полоса на рис.3.6а при  $1614\text{ см}^{-1}$  является растяжением N–N и O–N первичных аминогрупп. Пик аминогруппы смещался при уменьшении хитозана в растворе и пропал при массовом соотношении хитозан/ПЭО 50/50 (рис.3.6в). Ик-спектры ПЭО (рис.3.6д) показали характерные полосы, которые относятся к  $\text{CH}_2$  ( $2876\text{ см}^{-1}$ ), но данная полоса перекрывается с полосой хитозана. ПЭО показывает типичный триплет ( $1144\text{ см}^{-1}$ ,  $1099\text{ см}^{-1}$  и  $1059\text{ см}^{-1}$ ), имеющий максимум в  $1099\text{ см}^{-1}$ , определяющий вибрацию C–O–C, а острые пики в области  $960\text{ см}^{-1}$  и  $1098\text{ см}^{-1}$  являются асимметричным растяжением –C–O. Полиэфирные группы ПЭО образуют водородные связи с хитозаном, и сдвиг гидроксильных, аминных и эфирных групп в нановолокнах хитозан/ПЭО может быть объяснен созданием водородных связей между кислородом и аминородом в хитозане и ПЭО соответственно. Более сильные взаимодействия между хитозаном и ПЭО могут преобладать ввиду образования и взаимодействия водородных связей. Резкие пики при  $1341$  и  $1062\text{ см}^{-1}$  являются растяжением –C–N и вибрацией C–O–C в структуре ПЭО. Коэффициент интенсивности

поглощения при  $1466\text{ см}^{-1}$  и  $1279\text{ см}^{-1}$  может использоваться в качестве показателя соотношения хитозан/ПЭО.

Определив, что 4% формовочный раствор хитозан/ПЭО с массовым соотношением 90/10 является наиболее перспективным, было изучено влияние параметров электроформования (расстояние от фильеры до коллектора и напряжения) на структуру нановолокон. При увеличении расстояния от фильеры до коллектора удалось получить устойчивый конус Тейлора, а увеличение напряжения сделало получаемые волокна более цилиндрическими. Более того, варьирование расстояния до коллектора (рис. 3.7 а) и увеличение напряжения (рис. 3.7 б) позволило получать нановолокна с меньшими диаметрами.

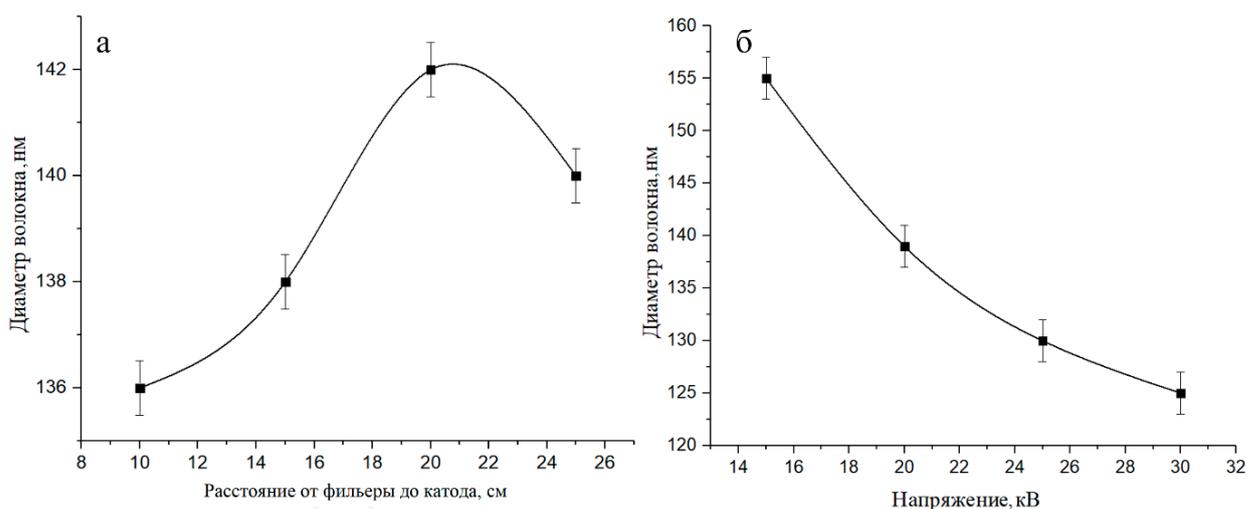


Рис.3.7. Влияние режимов электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО на диаметр нановолокон в зависимости от: а - расстояние от фильеры до катода, б - напряжение, приложенное к аноду и катоду.

Согласно полученным данным, были сформулированы следующие выводы: наиболее подходящая концентрация хитозана в растворе составляет 4%; добавка ПЭО улучшает качество нановолокон и уменьшает их диаметр; наиболее предпочтительное массовое соотношение хитозан/ПЭО – 90/10 массовых частей. Вязкость полученного раствора составила  $1050\text{ мПа}\cdot\text{с}$ , проводимость –  $825\text{ мСм/см}$ . Для электроформования нановолокон был определен следующий режим работы: напряжение 28 кВ, скорость дозирования раствора 1 мл/ч, расстояние от фильеры до коллектора 15 см. При получении нановолокон из хитозан/ПЭО температура в лаборатории держалась в пределах  $20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ , влажность 40-50%.

### 3.3 Перенос методики электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО с алюминиевой фольги на микрофильтрационную трековую мембрану

На данном этапе работы и последующих использовалась ПЭТФ ТМ, изготовленная из ПЭТФ-пленки торговой марки Hostaphan RNK производства фирмы «Mitsubishi polyester film» (Германия). Номинальная толщина пленки составляла 23 мкм, ширина – 320 мм, длина – 100 м, флюенс  $(2.7 \pm 0.3) \times 10^8$ , диаметр пор – 0,3 мкм. Поры диаметром 0.3 мкм были охарактеризованы в ЛЯР им Г.Н. Флерова по точке пузырька. Было установлено, что пористость ПЭТФ ТМ составляет 10–15%. Вся процедура производства ТМ ранее была описана в обзоре [201]. Согласно микрофотографиям поверхности ПЭТФ ТМ, структура поверхности имеет типичную морфологию поверхности для трековой мембраны, как показано на рис.3.8а, и структуру пор, как показано на рис.3.8б.

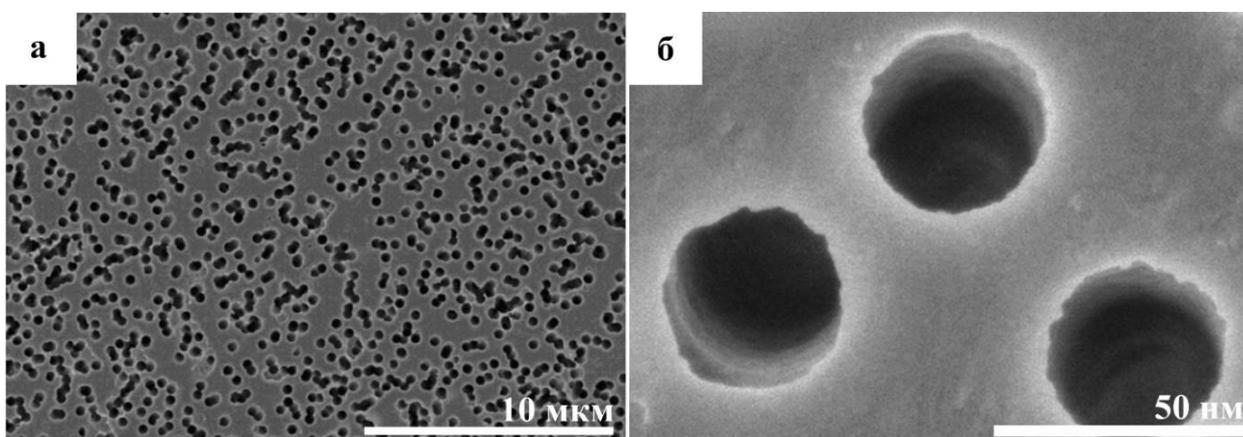


Рис.3.8. Электронная микрофотография: а – поверхности ПЭТФ ТМ, б – отдельно выделенной поры ПЭТФ ТМ.

Оптимизированные параметры формовочного раствора и процесса электроформования для получения нановолокон из хитозан/ПЭО на алюминиевой фольге были перенесены на микрофильтрационную трековую мембрану. На рис.3.9а представлена электронная микрофотография поверхности ПЭТФ ТМ после электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО. Показаны размеры иерархической структуры пор, образованные нановолоконным слоем. Межволоконные поры имеют размер до 5 мкм. Рис.3.9б демонстрирует поперечный срез полученной гибридной мембраны с нанесенным слоем нановолокон из хитозан/ПЭО.

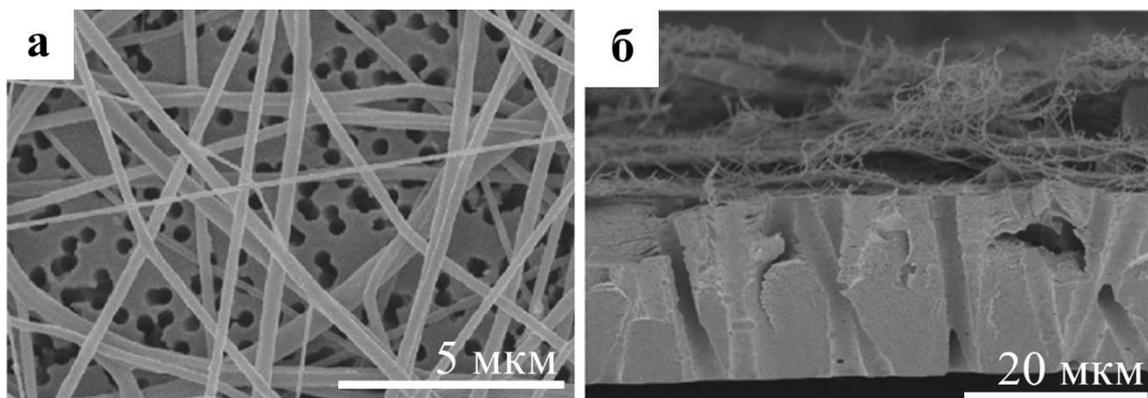


Рис.3.9. Электронная микрофотография: а – ПЭТФ ТМ + нановолоконный слой из хитозан/ПЭО, б – срез ПЭТФ ТМ + нановолоконный слой хитозан/ПЭО.

Использование ПЭТФ ТМ в качестве осадительного электрода коллектора вызывает ряд трудностей. Напыление нановолоконного слоя на поверхность ТМ приводит к его неоднородности (рис.3.10а, б), в отличие от нановолоконного слоя на поверхности алюминиевой фольги (рис.3.10в). Так же была отмечена плохая адгезия нановолоконного слоя к поверхности трековой мембраны и его быстрая деструкция в водных растворах.

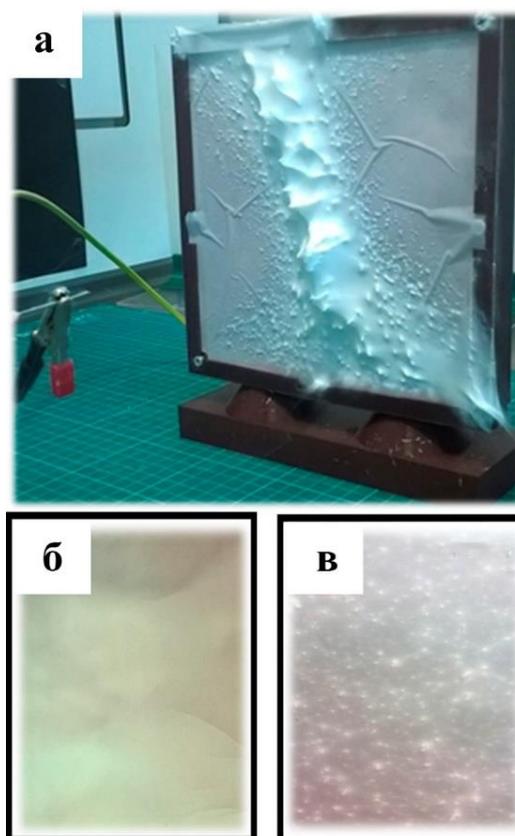


Рис.3.10. а – общий вид коллектора при электроформовании нановолоконного слоя на поверхность ТМ; б – нановолоконный слой на поверхности алюминиевой фольги; в - нановолоконный слой на поверхности ТМ.

Для получения однородного нановолоконного слоя на поверхности трековой мембраны необходимо использовать трековую мембрану – коллектор или трековую мембрану с проводящим слоем. В то же время необходимо масштабировать технологию от лабораторной к опытно-промышленной установке с барабанным (рулонным) коллектором и подвижной фильерой. Для получения устойчивого нановолоконного слоя на поверхности трековой мембраны необходимо определить условия сшивки композита из хитозан/ПЭО. Перечисленные технические решения позволят получать гибридные мембраны с однородным нановолоконным слоем, улучшенными функциональными и эксплуатационными свойствами.

### 3.4 Выводы по главе

В результате выполнения первого этапа работы были оптимизированы параметры комплексного формовочного раствора: наиболее подходящая концентрация хитозана в растворе составляет 4%; добавка ПЭО улучшает качество нановолокон и уменьшает их диаметр; наиболее предпочтительное массовое соотношение хитозан/ПЭО – 90/10 массовых частей. Вязкость полученного раствора составила 1050 мПа×с, проводимость – 825 мСм/см. Для электроформования нановолокон был определен следующий режим работы: напряжение 28 кВ, скорость дозирования раствора 1 мл/ч, расстояние от фильеры до коллектора 15 см. При получении нановолокон из хитозан/ПЭО температура в лаборатории держалась в пределах 20-23°C, влажность 40-50%.

При переносе методики электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО с алюминиевой фольги на микрофльтрационную трековую мембрану был выявлен ряд проблем:

- электроформование нановолоконного слоя на поверхность микрофльтрационной трековой мембраны приводит к неоднородности нановолоконного слоя;
- плохая адгезия нановолоконного слоя к поверхности микрофльтрационной трековой мембраны;
- быстрая деструкция нановолоконного слоя в водных растворах.

Исправлением выявленных недостатков может стать:

- нановолоконный слой на проводящей поверхности алюминиевой фольги равномерно распределяется по всей поверхности образца. Предполагается, что проводящий слой на поверхности ТМ позволит получить однородный нановолоконный слой на поверхности ТМ. Для этого методом магнетронного напыления на поверхность ПЭТФ ТМ необходимо напылить слой титана в протяжной машине рулонного типа на базе ООО «Ивтехномаш» Иваново;

– трансфер технологии электроформования на коммерческий прибор компании Месс (Япония) с названием NANON-01A. Данный прибор оборудован барабанным и рулонным коллекторами, которые позволяют получать образцы 20\*30 см и 30\*1000 см соответственно. Он обладает подвижной фильерой на три иглы и возможностью регулирования скорости сканирования поверхности по оси X. Также данный прибор имеет все стандартные функции для коммерческих приборов электроформования.

Для получения устойчивого нановолоконного слоя на поверхности трековой мембраны необходимо определить условия сшивки композита из хитозан/ПЭО. Перечисленные технические решения позволят получать гибридные мембраны с однородным нановолоконным слоем, улучшенными функциональными и эксплуатационными свойствами.

## Глава 4. Применение индустриальной установки магнетронного напыления для создания токопроводящего нанослоя титана на поверхности трековой мембраны

Второй этап посвящен исследованию применения индустриальной установки магнетронного напыления для создания токопроводящего нанослоя титана на поверхности трековой мембраны. Для этого исследования в качестве целевого напыляемого на трековую мембрану материала был выбран титан. Данный элемент является инертным металлом с хорошей электропроводностью, исключительным химическим сопротивлением, термостабильностью, высокой твердостью, высокой температурой плавления и небольшим количеством кристаллографических дефектов, буферных или адгезивных слоев [216, 217]. Таким образом, цель данного исследования заключается в том, чтобы предложить подходы и технологические решения модифицирования трековой мембраны путем разработки крупномасштабного процесса магнетронного распыления для будущих применений в качестве эффективного метода функционализации поверхности и создания трековой мембраны – коллектора.

### 4.1 Морфология и элементный анализ поверхности ПЭТФ ТМ+Тi

Для понимания того, как тонкий слой Тi, полученный магнетронным распылением на протяжной установке УМН-180 с планарным катодом, изменяет морфологию поверхности ПЭТФ ТМ, методом РЭМ были получены микрофотографии поверхности образцов (Рис.4.1). Поле распыления Тi топология поверхности оставалась такая же, как у ПЭТФ ТМ (Рис.4.1а, б). Однако несмотря на то, что поры сохраняли свою круглую форму, было замечено уменьшение диаметра пор с 0.45 мкм до 0.42 мкм. Чтобы избежать несогласованности данных по размерам пор следует отметить, что данные, указанные в экспериментальной части, получены по точке пузырька. Из-за особенностей методики получения ПЭТФ ТМ поры имеют форму песочных часов.

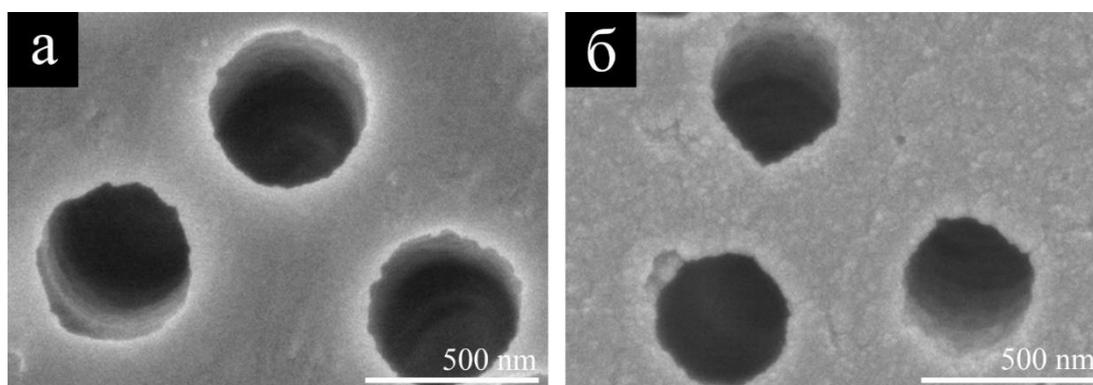


Рис.4.1. Электронная микрофотография: а – ПЭТФ ТМ; б – ПЭТФ ТМ+Тi.

Для более глубокого морфологического анализа поверхности методом АСМ была измерена толщина, шероховатость и зернистость слоя Тi. Скорость осаждения Тi первостепенно оценивалась методом «ступеньки» на кремниевых пластинах. Кремниевые

пластины были выбраны ввиду прочности, по сравнению с ПЭТФ пленкой, и незначительной разницей в скорости осаждения Ti. Установлено, что толщина напыленного слоя Ti равна 80 нм (Рис.4.2а). Скорость напыления составила 4–5 Å/с. Для определения морфологии поверхности методом АСМ, чтобы избежать влияния пор и ложных профилей, были выбраны небольшие области между порами ПЭТФ ТМ+Ti. Среднюю шероховатость для ПЭТФ ТМ можно найти в другой работе [206].

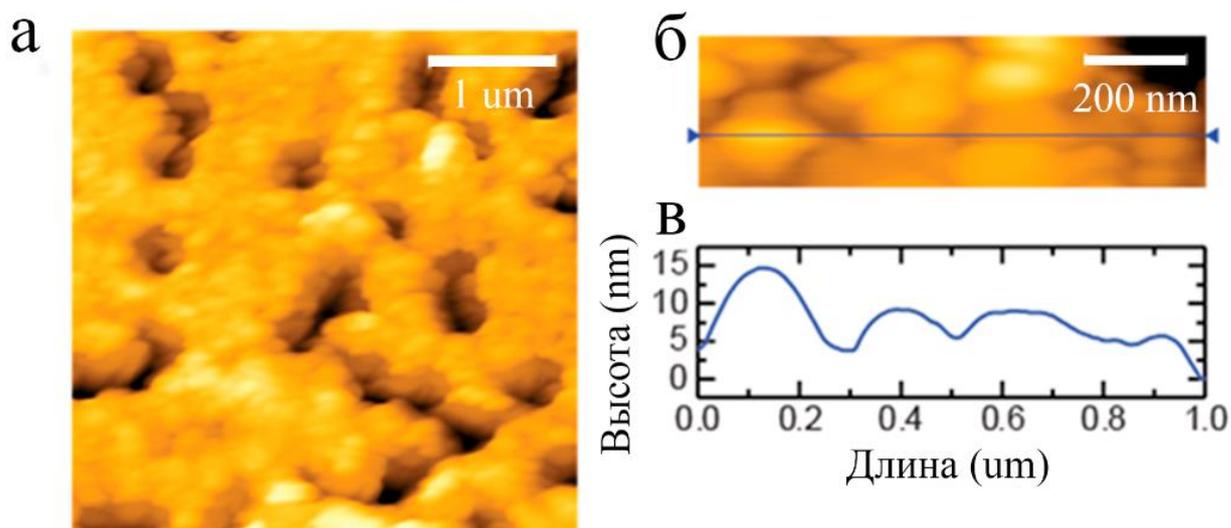


Рис.4.2. АСМ-изображения ПЭТФ ТМ+Ti: а, б – поверхность; в –профиль высот вдоль синих линий на изображении б.

Слой Ti на поверхности ПЭТФ ТМ имеет разницу по высоте около 10–20 нм. Это может быть связано с тем, что ПЭТФ ТМ+Ti сохраняет шероховатость поверхности ПЭТФ ТМ [218]. На рис. 4.2 (б, в) поверхность ПЭТФ ТМ+Ti имеет нанокристаллиты с достаточной однородной размерностью и пространственным распределением [62, 219]. Такая морфология поверхности развивается за счёт физико-химического травления ПЭТФ пленки после ионного облучения.

Морфология и кристалличность структуры нанопленки Ti на поверхности ПЭТФ ТМ также была охарактеризована с помощью метода ПЭМ. Для этого нанослой Ti был отделен от поверхности ПЭТФ ТМ путем растворения мембраны в горячем растворе гидроксида натрия (NaOH). Дифракционная картина нанослоя Ti дала основание утверждать, что микродифракция характерна для микрокристаллического Ti. Слой Ti является непрерывным по всему образцу, т.е. покрывает всю поверхность ПЭТФ ТМ и частично стенки пор. На рис.4.3а представлен типичный вид нанослоя Ti сверху с низким увеличением. На данном изображении видно, что «отверстия» в слое соответствуют размерам пор в растворенной ПЭТФ ТМ. На рис.4.3б, в нижней части изображения можно наблюдать остатки нерастворенной ПЭТФ ТМ. Среди отделенных пленок Ti, которые

частично покрывали внутренние стенки ПЭТФ ТМ, можно выделить трубки длиной до 1 мкм с диаметром  $\sim 0.3$  мкм.

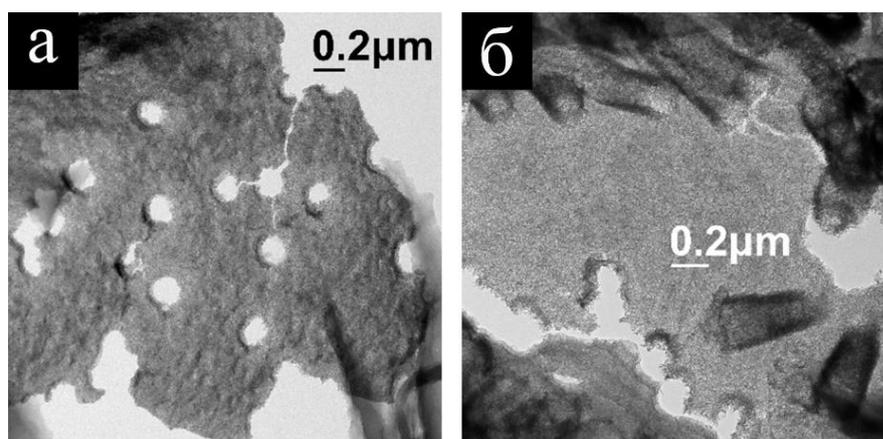


Рис.4.3. Микрофотографии с ПЭМ: а – нанослой Ti, отделенного от ПЭТФ ТМ; б – «трубок» Ti из пор ПЭТФ ТМ.

Микроструктура нанослоя Ti представлена на рис.4.4. Слой является однородным и состоит из мелких кристаллитов с характерным размером зерен  $\sim 5$  нм. Дифракционная картина, полученная из данной области, представлена на рис.4.4в. Структура характерна для поликристаллических материалов, состоящих из мелких кристаллитов со случайной ориентацией. Из анализа кристаллической решетки можно заключить, что структура нанослоя Ti состоит исключительно из фазы fcc (пространственная группа Fm3m) с длиной волны  $\approx 0.417$  нм. Фактическим составом нанослоя Ti является не Ti (металлический), а оксид титана  $\sim \text{TiO}_x$  с 50–54 атомным процентом кислорода (O).

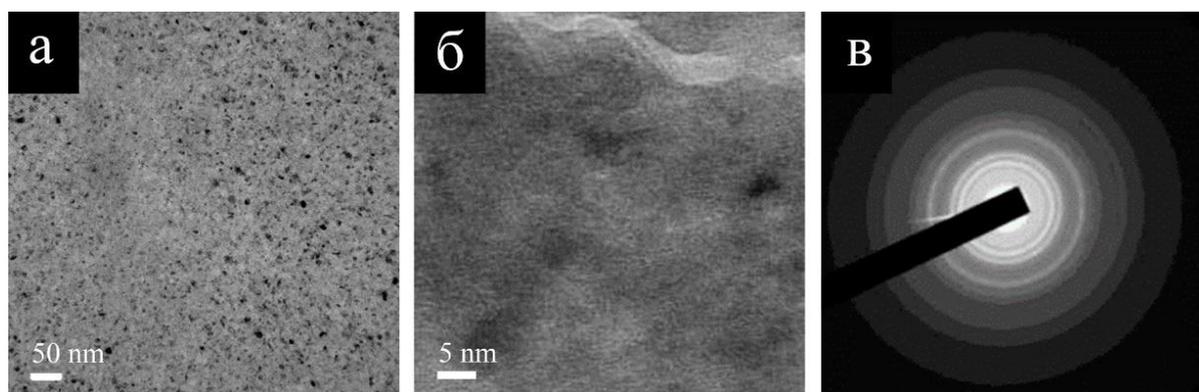


Рис.4.4. Микрофотография ПЭМ: а – нанослой Ti, отделенного от ПЭТФ ТМ, в низком разрешении; б – нанослой Ti, отделенного от ПЭТФ ТМ, в высоком разрешении; в – дифракционная картина нанослоя Ti, отделенного от ПЭТФ ТМ.

В подтверждение вышеописанного высказывания об оксидном составе нанослоя Ti, методом РФЭС был изучен химический состав поверхности и элементное глубинное профилирование ПЭТФ ТМ+Ti. На рис.4.5а представлены спектры Ti 2p собранные с поверхности ПЭТФ ТМ+Ti.

Спектр поверхности ПЭТФ ТМ+Тi является достаточно сложным, включая пики оксидов Тi и металлического Тi. Благодаря деконволюции спектра со спин-орбитальным расщеплением, равным 5.7 эВ для оксидов и 6.03 эВ для Тi(0) [220], удалось обнаружить четыре пары пиков. Они были отнесены к ТiО<sub>2</sub> (энергия связи Тi2р3/2 = 458.6 эВ), Тi<sub>2</sub>О<sub>3</sub> (энергия связи Тi2р3/2 = 457.2 эВ), ТiО (энергия связи Тi2р3/2 = 455.4 эВ) и металлическому Тi (энергия связи Тi2р3/2 = 453.8 эВ). Атомное отношение Тi, связанного в ТiО<sub>2</sub> к Тi<sub>2</sub>О<sub>3</sub>, к ТiО к Тi(0) составляло 4.64:0.63:0.42:1 (69.3%, 9.4%, 6.3%, и 14.9%). Объемный состав нанопленки Тi на поверхности ПЭТФ ТМ был исследован методом глубинного профилирования РФЭС с использованием пучка Ag<sup>+</sup> с энергией 2 кэВ. Таким образом, были рассмотрены изменения концентрации элементов в профиле глубины с извлечением спектров некоторых стабильных веществ (рис.4.5б). Для ПЭТФ ТМ+Тi содержание атомов Тi было относительно постоянным (~35 ат.%) по всему нанослою Тi, в то же время содержание атомов кислорода и азота постепенно уменьшалось. Дополнительные циклы травления, проведенные после достижения поверхности ПЭТФ ТМ, показали, что концентрация Тi сохранялась (7–8 ат.%) и уменьшалась только после 300 циклов (~3 тыс. с). Данные результаты согласуются с исследованиями на ПЭМ, показывающие наличие относительно длинных титановых нанотрубок (~ 0.8 мкм), выраженных в порах.

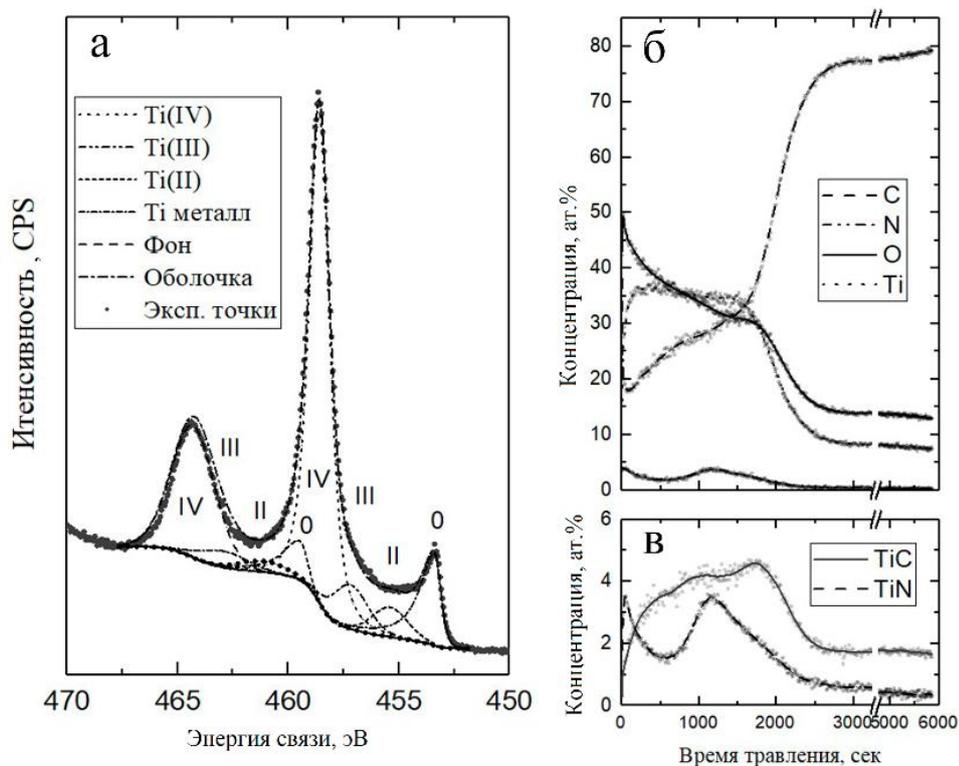


Рис.4.5. РФЭС спектры, собранные с поверхности ПЭТФ ТМ+Тi: а – спектры Тi 2р; б,в – спектры глубинной концентрации атомов.

Деконволюция спектров C1s и N1s позволила извлечь концентрационный профиль глубины TiN и TiC (рис.4.15в). Пик C1s TiC (282 эВ) и пик N1s TiN (397 эВ) были асимметричными [221]. Максимальное содержание TiC находится на границе нанослоя Ti и ПЭТФ ТМ. Содержание TiC изменяется пропорционально общей атомной концентрации углерода в образце. На рис.4.6 графически представлено поперечное сечение ПЭТФ ТМ+Ti.

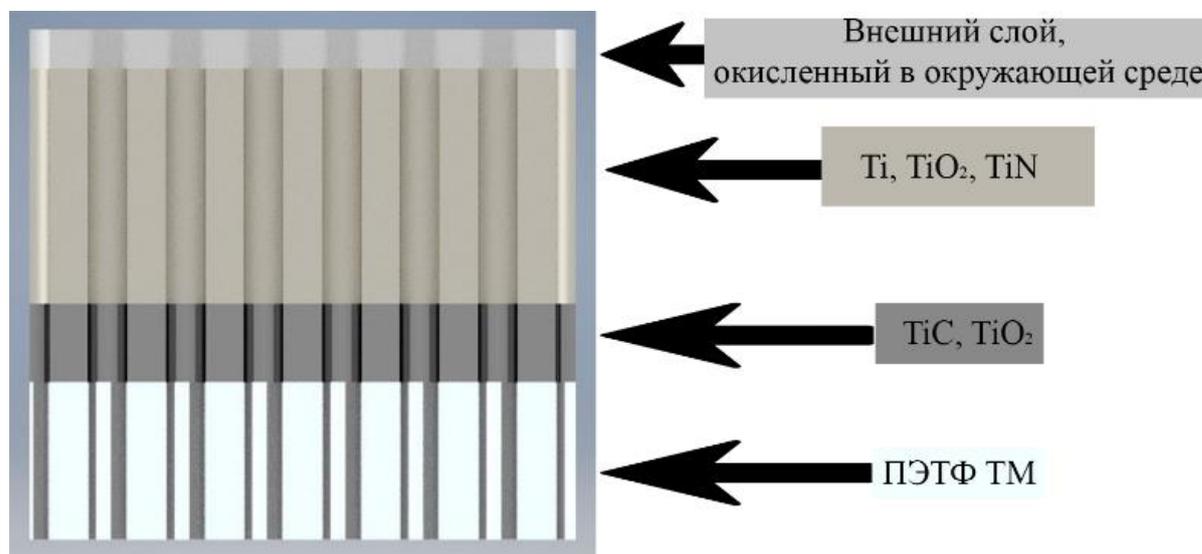


Рис.4.6. Иллюстрация состава осажденной тонкой пленки Ti в соответствии с анализом данных РФЭС.

Профильный состав нанослоя Ti, полученный при магнетронном распылении на ПЭТФ ТМ, неоднороден, поскольку на его формирование может влиять множество факторов. В данном случае дегазация ПЭТФ ТМ приводит к изменению значительной части нанослоя титана, а именно появлению оксида, карбида и нитрида титана. Согласно морфологическому анализу поверхности, можно заключить, что нанослой Ti на поверхности ПЭТФ ТМ является монолитным, повторяющим структуру ПЭТФ ТМ. Структура нанослоя Ti состоит из кристаллитов с характерным размером зерен ~5 нм.

#### 4.2 Эксплуатационные характеристики ПЭТФ ТМ+Ti

Для оценки механических свойств (адгезия, устойчивость к царапанию) слоя Ti на поверхности ПЭТФ ТМ был выполнен скретч-тест. На основании полученных данных о профиле царапин были определены изменения измеряемых нагрузок, соответствующих различным стадиям разрушения покрытия. Разрушение покрытия на исследуемых образцах происходило в среднем при нагрузке 3.8–8.6 мН (коэффициент трения  $\mu_c$  был равен 0.28 и 0.57 соответственно). Небольшие критические нагрузки, скорее всего, связаны с низкой твердостью ПЭТФ ТМ. Наибольшая прочность нанослоя Ti наблюдалась в «узкой полосе» при средней критической нагрузке в 8.6 мН. Наименьшая прочность нанослоя Ti

наблюдалась в «широкой полосе». Покрытие разрушалось практически сразу при средней нагрузке в 3.8-3.9 мН.

Нанесение нанослойа Ti на ПЭТФ ТМ образует последовательную комбинацию двух мембран. Таким образом, мы получаем гибридную мембрану [222]. В этом случае прочностные характеристики мембраны могут изменяться. Согласно полученным кривым напряжения-деформации, форма кривых и значения максимальной нагрузки ПЭТФ ТМ ( $\sigma=30.6\pm 2.5$  МПа) и ПЭТФ ТМ с Ti ( $\sigma=28.7\pm 2.9$  МПа) существенно не отличаются. Поэтому процесс магнетронного распыления существенно не ухудшает прочностные свойства ПЭТФ ТМ на растяжение. Несмотря на то что некоторое травление поверхности ПЭТФ ТМ происходит во время нанесения первых слоев Ti, потеря максимального напряжения/деформации, скорее всего, связана с хаотичным распределением пор в исследуемых образцах. Кроме того, нанослой Ti на поверхности ПЭТФ ТМ хорошо держится, это можно увидеть во время растяжения образцов. Нанотрубки Ti, осажденные на стенках пор, изменяют форму от кругов до эллипсов, аналогично тому, что наблюдается для пор без напыления Ti [223].

Из-за особенностей методики получения ПЭТФ ТМ поры имеют форму песочных часов. Для ТМ метод точки пузырька является стандартом для определения размера пор. Значения размера пор, записанные в техническом паспорте мембраны, получены по методу точки пузырька. По данным морфологического анализа поверхности образцов, было выявлено, что средний диаметр пор составляет 400 нм  $\pm 10\%$ . Однако этот метод не дает полного представления о геометрии пор по всей их длине. Поэтому диаметр пор был исследован методами водопроницаемости и точки пузырька [224]. Результаты эксперимента обобщены в табл.4.1.

Таблица 4.1. Диаметр пор, измеренный различными методами

Метод определения диаметра пор	Диаметр пор образцов, мкм	
	ПЭТФ ТМ	ПЭТФ ТМ + Ti
Водопроницаемость	0.35	0.34
Точка пузырька	0.30	0.32
РЭМ	0.45	0.42
*Допустимая погрешность $\pm 10\%$		

В ходе эксперимента по измерению диаметра пор исследуемых образцов было обнаружено, что распыление Ti на поверхность ПЭТФ ТМ травит существующие поры. Это может быть результатом либо предварительной плазменной очистки поверхности, либо самого распыления материала [83, 225]. При контакте с обработанной поверхностью химически активная холодная плазма вызывает множество физических и химических

процессов. Основными реагентами этих процессов являются высокоактивные короткоживущие химические соединения, образующиеся в больших количествах. Следует также отметить, что при непосредственном контакте электрического разряда с поверхностью, она также облучается ультрафиолетовым излучением и подвергается воздействию энергичных ионов и электронов [226]. В момент магнетронного распыления не использовались дополнительные охлаждающие элементы, что привело к повышению температуры процесса распыления и поверхности ТМ. Согласно нашим предположениям, это кристаллизует верхние слои ТМ и вытравливает поры. Травление продолжается до тех пор, пока не образуется первичный слой напыляемого материала. После этого происходит постепенное наслоение распыляемого материала, в ходе которого диаметр пор уменьшается, а длина капилляров увеличивается.

Исследование проницаемости показало, что образцы ПЭТФ ТМ+Ti имели самую высокую производительность по воде. Это напрямую связано с ионно-плазменной предобработкой ТМ, которая может вызывать дополнительное растравливание пор [227]. При фильтрации воды через данный образец, жидкость хорошо смачивает поверхность пор, что приводит к увеличению проницаемости, сохраняя при этом форму пор «песочных часов», как описано Березкиным В. и др. [33].

Для того чтобы охарактеризовать смачиваемость поверхности ПЭТФ ТМ+Ti, был применен метод краевого угла смачивания. Этим методом измеряется угол между касательной к водной пленке и испытываемой поверхностью. Из полученных результатов было выявлено, что нанослой Ti на поверхности ПЭТФ ТМ уменьшает краевой угол смачивания. Этот эффект уменьшает загрязнение поверхности органическими веществами.

Экспериментальные данные показывают, что ПЭТФ ТМ имеет краевой угол смачивания, равный  $72 \pm 2^\circ$ , указывающий на гидрофобно-гидрофильный характер поверхности [228]. После распыления нанослоя Ti на поверхность ПЭТФ ТМ, краевой угол смачивания уменьшился до  $33 \pm 2^\circ$ , что указывает на гидрофильный характер поверхности.

#### **4.3 Биосовместимость ПЭТФ ТМ с титановым напылением**

Так как ПЭТФ ТМ+Ti может быть использована в электроформовании нановолокон на поверхности и создании мембранно-сорбционных материалов нового поколения, была исследована биосовместимость полученных мембран. Предполагается, что данный вид мембран в комбинации с нановолокнами высокополимерных веществ (коллаген, гиалоурановая кислота, хитозан и т. д.) может быть использован в виде кожных протезов и мембранно-сорбционных материалов нового поколения [99; 229; 230]. Таким образом, было решено исследовать влияние ПЭТФ ТМ с титановым напылением на пролиферацию живых клеток (фибробластов китайского хомячка).

С помощью использования световой и сканирующей электронной микроскопии было продемонстрировано, что фибробласты китайского хомячка могут прикрепляться к ионно-трековым адгезивным матрицам, расплываться и пролиферировать (Рис.4.7).

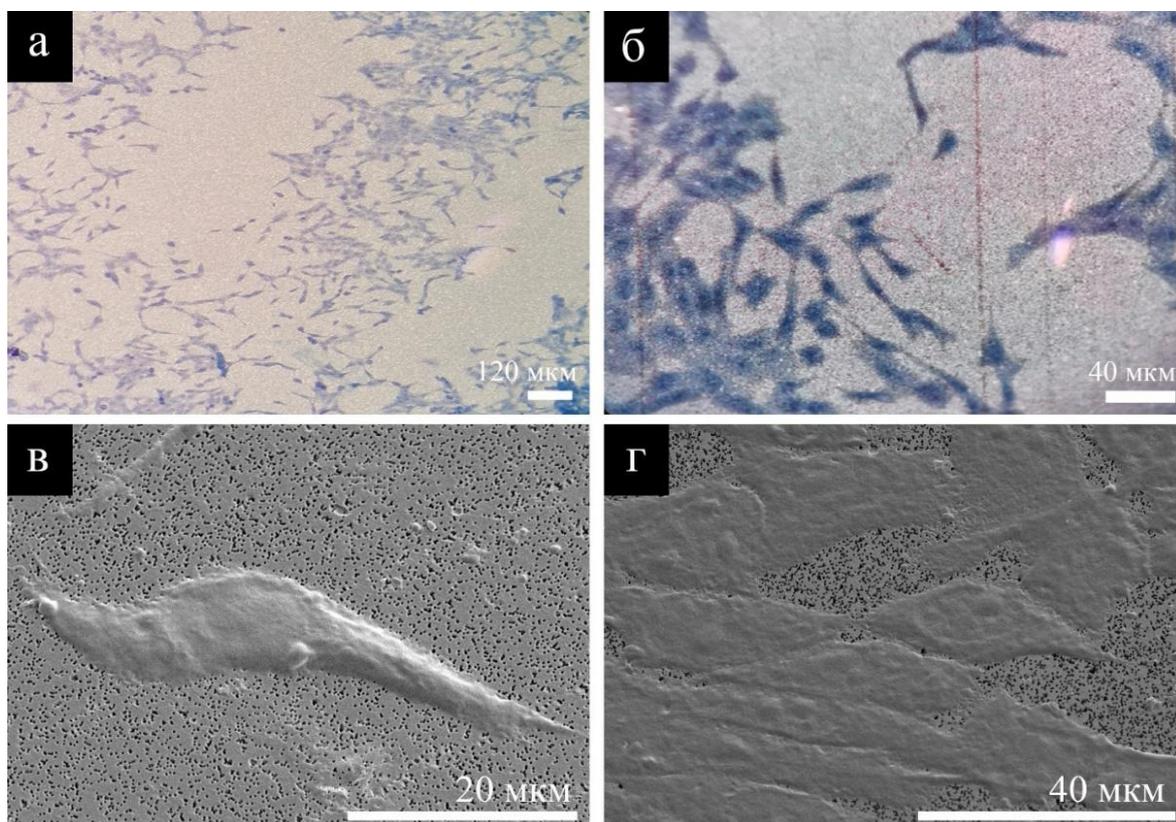


Рис.4.7. Адгезия фибробластов китайского хомячка на ионно-трековых мембранах из полиэтилентерефталата (а, в) и полиэтилентерефталата, модифицированного Ti (б, г) (а, б - световая микроскопия, в, г – электронная микроскопия).

В ходе исследования влияния модифицированной титаном ПЭТФ мембраны на выживаемость одиночных колоний фибробластов китайского хомячка получены следующие результаты (Таблица 4.2).

Таблица 4.2. Выживаемость одиночных колоний фибробластов, культивируемых на ПЭТФ ТМ и ПЭТФ ТМ+Ti мембранах.

	<b>ПЭТФ ТМ</b>	<b>ПЭТФ ТМ + Ti</b>
<b>Общее количество колоний, %</b>	72±5	68±1

Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод о том, что модифицирование трековых мембран с помощью напыления титана не способствует увеличению

выживаемости одиночных колоний фибробластов, а наоборот снижает количество выросших колоний. Однако, снижение выживаемости одиночных колоний фибробластов по сравнению с немодифицированной ПЭТФ мембраной незначительное.

В ходе исследования влияния модифицированной титаном ПЭТФ мембраны на скорость роста фибробластов китайского хомячка, получены следующие результаты (Рис.4.8).

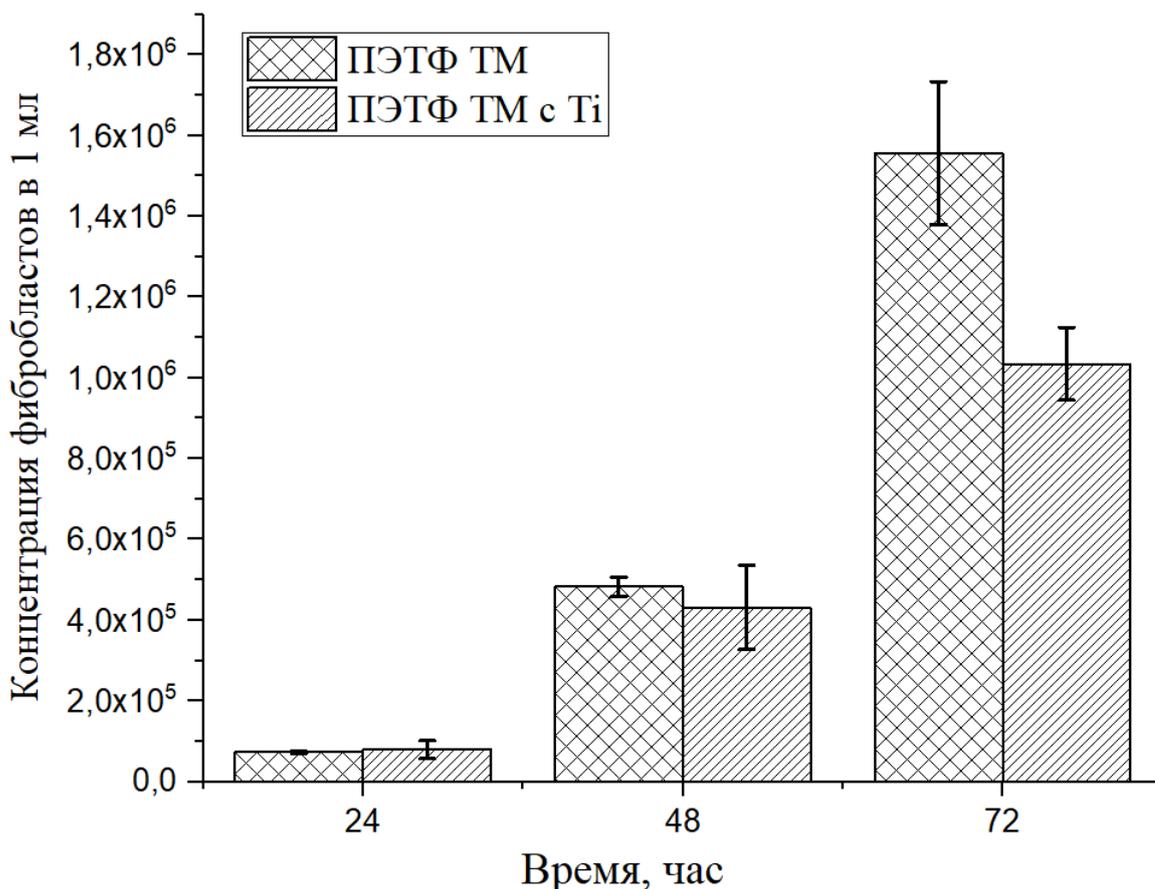


Рис.4.8. Зависимость скорости роста фибробластов китайского хомячка от времени культивирования на полиэфирных мембранах.

В соответствии с данными, представленными на гистограмме, модифицированная ПЭТФ мембраны титаном не увеличивает скорость роста фибробластов китайского хомячка. Выживаемость фибробластов в монослое после 72 часов культивации на ПЭТФ мембране и ПЭТФ мембране, модифицированной титаном, составляет 92% и 89% соответственно.

Полученные результаты показывают, что полиэтилентерефталатные трековые мембраны, модифицированные титаном, можно использовать в целях прикладной медицины (тканевая инженерия). Процент выживших фибробластов, культивируемых на ПЭТФ мембранах и ПЭТФ мембранах, модифицированных титаном, практически одинаков. Данный результат продемонстрирован в двух независимых экспериментах: для

одинокных колоний фибробластов и для фибробластов, образующих монослой. Стоит отметить, что выживаемость фибробластов, культивируемых на двух типах трековых мембран в монослое выше, чем в составе одиночных колоний. При создании искусственных кожных протезов на основе трековых мембран, модифицированных титаном, стоит учитывать скорость образования фибробластами монослоя, она примерно в полтора раза ниже, чем на трековых адгезивных матрицах из ПЭТФ. Таким образом, кожные протезы на основе трековых мембран обеспечивают высокие показатели выживаемости фибробластов при выращивании монослоя, способствуют газообмену формирующейся ткани с окружающей средой и отделению экссудата, а также, благодаря своей микропористой регулярной структуре, защищают поврежденные ткани от попадания патогенных микроорганизмов. Кроме того, эластичность ионно-трековых адгезивных матриц на основе полиэтилентерефталатных мембран позволяет легко переносить монослой клеток на раневую поверхность.

#### **4.4 Регистрация флуоресценции зеленого флуоресцентного белка *in vivo* на подложках из ПЭТФ мембраны, модифицированной титаном**

Фундаментальные и прикладные исследования культивации клеток *in vivo* на ионно-трековых матрицах зачастую требуют привлечения микроскопических методов, в частности метода флуоресцентной микроскопии. Однако, анализ флуоресцирующих объектов на подложках из ПЭТФ затрудняется в связи с наличием автофлуоресценции полиэтилентерефталата. Чтобы оценить влияние модифицирования титаном ПЭТФ подложки на качество изображений, а также на снижение автофлуоресценции по сравнению с немодифицированной ПЭТФ мембраной использовали клетки дрожжей *S. cerevisiae*, продуцирующие зеленый флуоресцирующий белок GFP. Было продемонстрировано, что титановое напыление на поверхности трековой мембраны из ПЭТФ блокирует автофлуоресценцию полиэтилентерефталатной подложки. Таким образом в результате данного эффекта могут быть получены более четкие изображения (рис.4.9).

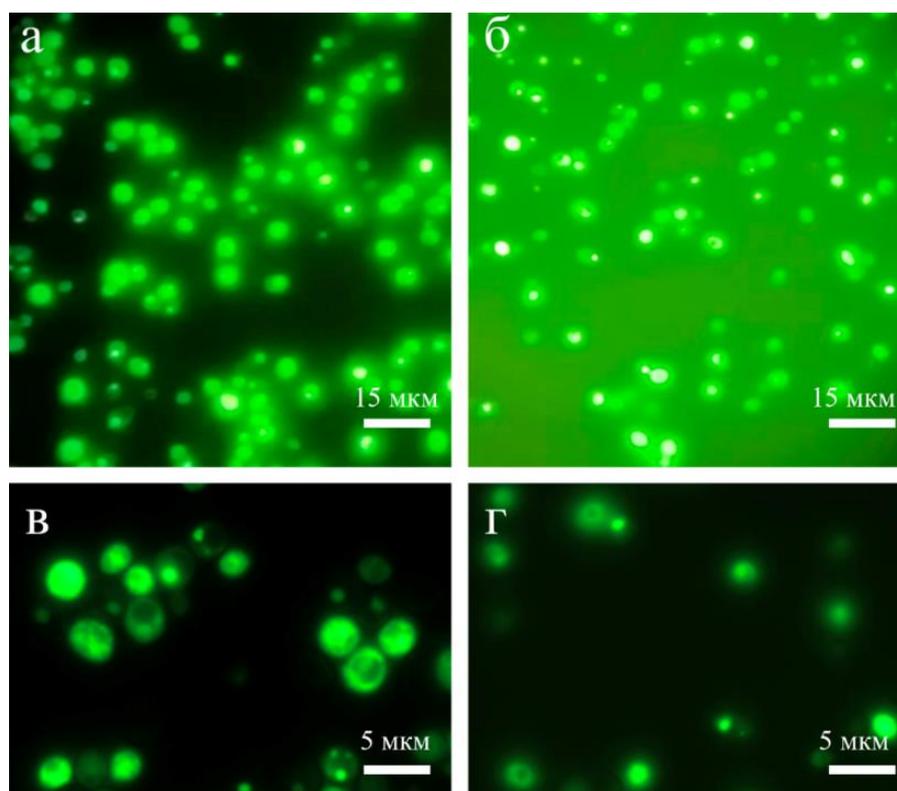


Рис.4.9. Регистрация флуоресценции дрожжевых клеток *S. cerevisiae*, продуцирующих флуоресцентный белок Ssa1-GFP, на (а, в) ПЭТФ трековой мембране, модифицированной Ti и на (б, г) немодифицированной ПЭТФ трековой мембране ((а, б) - Камера 1 – 48MP AI QUAD CAMERA, (в, г) - Камера 2 – Olympus CCD).

Полученная ПЭТФ ТМ+Ti может быть использована в качестве основы кожных протезов и мембранно-сорбционных материалов нового поколения. Кроме того, трековая мембрана, модифицированная Ti, может быть использована в качестве подложки для микроскопического изучения флуоресцирующих биологических объектов как *in vivo*, так и *in vitro*, поскольку титановое напыление значительно снижает уровень автофлуоресценции полиэтилентерефталата.

#### 4.5 Выводы по главе

Применение индустриальной установки магнетронного напыления УМН-180, разработанной ООО «Ивтехномаш», используемой для металлизации тканей, позволяет получать трековую мембрану – коллектор на основе ПЭТФ ТМ и нанослоя титана рулонными технологиями.

Это решает первую техническую проблему на пути создания гибридной мембраны:

**– использовать трековую мембрану – коллектор или трековую мембрану с проводящим слоем.**

## **Глава 5. Масштабирование технологии электроформования хитозана на установку рулонного типа и оценка влияния нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические и эксплуатационные свойства гибридных мембран**

Третий этап посвящен масштабированию технологии электроформования хитозана на установку рулонного типа Nanon-01 и влиянию нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические и эксплуатационные свойства гибридных мембран. Созданы условия электроформования нановолоконного слоя из хитозана из растворов с низкой концентрацией уксусной кислоты для дальнейшего применения в комбустиологии и регенеративной медицине. Даны оценки влияния трековой мембраны на процессы электроформования, изучено влияние термической и химической сшивки нановолоконного слоя из хитозана на физико-химические и эксплуатационные характеристики.

### **5.1 Влияние диаметра пор ТМ и ТМ-коллектора на адгезию, однородность нановолоконного слоя и диаметр нановолокна**

В выводах к главе 3 было сказано, что для решения проблемы неоднородности и усиления адгезии нановолоконного слоя к ТМ необходимо металлизировать поверхность, что было сделано в главе 4, и перенести процесс оптимизации электроформования на коммерческую установку Nanon – 01А. Для этого электроформование нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО выполняли на установке Nanon – 01А (MECC Co. LDT Япония). В качестве электрода был выбран барабанный коллектор Ф90ХШ200 (размер 29.7×21 см). Напыление проводили в следующем режиме: напряжение - 28 кВ; скорость дозирования раствора - 1 мл/ч; размер фильеры - 0.210 мм; расстояние от фильеры до электрода - 15 см; угол между фильерой и электродом - 90°; скорость вращения барабанного коллектора - 50 об/мин; скорость движения фильеры по оси X - 1 см/с.

В качестве формовочного раствора для получения нановолокна использовали суспензию следующего состава: хитозан и ПЭО, смешанные в соотношении 90/10 массовых частей соответственно, растворитель 90% уксусная кислота. Концентрация хитозан/ПЭО в растворе составила 4% (далее - Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)).

В результате эксперимента по электроформованию нановолоконного слоя из хитозана на ТМ было отмечено, что получаемый слой имеет высокую степень неоднородности и плохую адгезию к поверхности (рис.5.1).

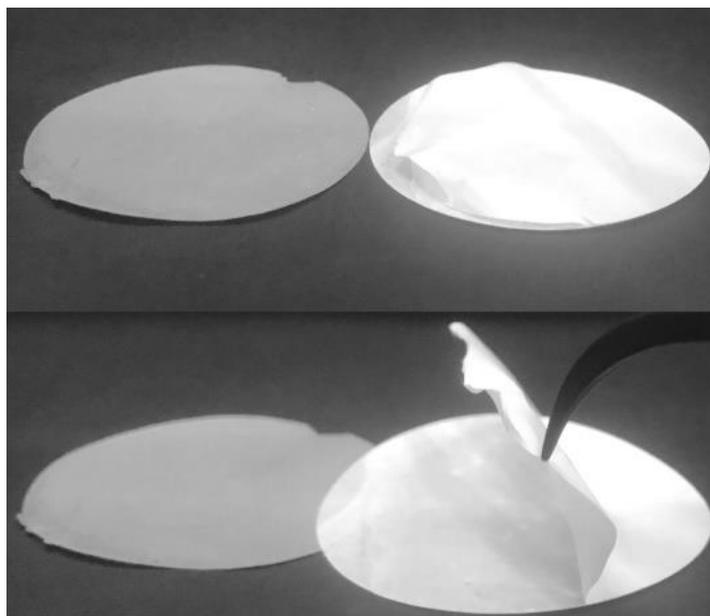


Рис.5.1. Отслоение нановолоконного слоя хитозан/ПЭО, вызванное плохой адгезией к поверхности ПЭТФ ТМ (слева-ПЭТФ ТМ 0.3 мкм+Ti+X/ПЭО/CH<sub>3</sub>COOH(90%); справа - ПЭТФ ТМ 0.3 мкм+X/ПЭО/CH<sub>3</sub>COOH(90%)).

Для оценки влияния ТМ на процесс электроформования были дополнительно исследованы следующие образцы: необлученная ПЭТФ пленка, ПЭТФ ТМ с диаметром пор 0,3 мкм, ПЭТФ ТМ с диаметром пор 1.0 мкм. В случаях с ПЭТФ и ПЭТФ ТМ в качестве осадительного электрода коллектора наблюдалось отслоение нановолоконного слоя из хитозана. Однородный слой был получен только на необлученной ПЭТФ пленке. Образцы были исследованы методом РЭМ. На основании анализа микрофотографий нановолоконного слоя из хитозана были получены гистограммы распределения волокон по диаметру. Аппроксимацией полученных гистограмм по функции Гаусса был определен средний диаметр волокна (рис.5.2а, б, в). Выявлено, что уменьшение диаметра пор ТМ приводит к увеличению среднего диаметра волокна. Предполагается, что изоляция барабанного коллектора пленкой ПЭТФ или ПЭТФ ТМ приводит к уменьшению напряженности электрического поля и потенциала между коллектором и фильерой. Напряженность поля под ПЭТФ пленкой и ПЭТФ ТМ растет, а во всем остальном межэлектродном пространстве падает. В результате случайно разделенного по времени и поверхности изолятора возникают искровые газовые разряды, замыкающие электрическую цепь процесса электроформования волокна, и поддерживают в нем зарядовый баланс. Вследствие этого мы можем наблюдать неоднородность слоя. «Облака» из нановолокон на поверхности свидетельствуют о возникновении паразитирующего искрового газового

разряда, приводящего к неоднородности слоя. Увеличение диаметра волокна также связано с падением напряженности электрического поля и потенциала [114].

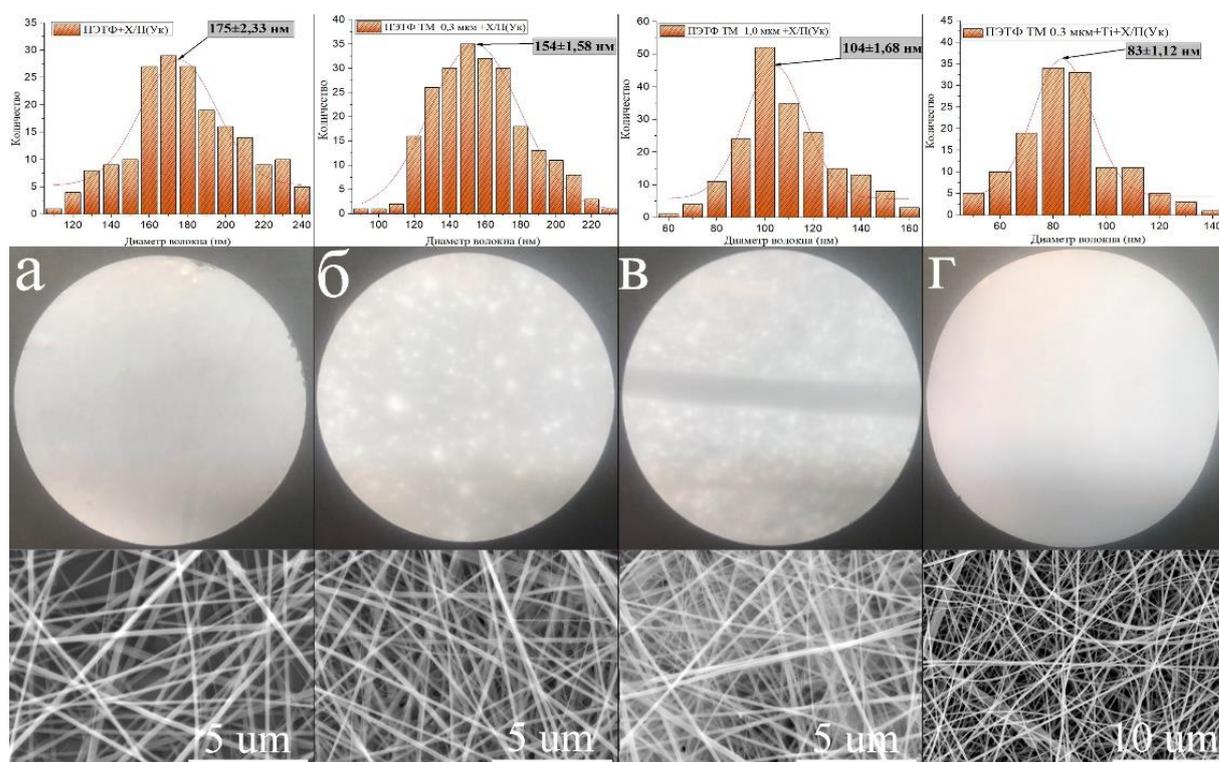


Рис.5.2. Распределения диаметра волокна из хитозана: а – ПЭТФ+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); б - ПЭТФ ТМ 0.3 мкм + Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); в - ПЭТФ ТМ 1.0 мкм + Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); г - ПЭТФ ТМ 0.3 мкм + Ti + Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%).

Для устранения вышеизложенных недостатков электроформования нановолоконного слоя в качестве осадительного электрода коллектора была выбрана ПЭТФ ТМ+Ti, метод получения которой описан выше. В случае с ПЭТФ ТМ+Ti адгезия нановолоконного слоя увеличивалась, отлипание слоя после фильтрации воды замечено не было (рис. 5.1). Получаемый нановолоконный слой из хитозана на поверхности ПЭТФ ТМ+Ti однороден по всей поверхности. Средний диаметр волокон хитозана был меньше, чем у образцов на основе необлученной ПЭТФ пленки и ПЭТФ ТМ (Рис.5.2г).

Сравнительный анализ полученных образцов показал, что использование ТМ – коллектора увеличивает адгезию нановолоконного слоя к поверхности и уменьшает диаметр получаемых нановолокон до 80–90 нм (согласно СЭМ). Нановолоконный слой однороден по всей поверхности гибридной мембраны. Данная трековая мембрана была выбрана как основная для создания гибридной мембраны.

## 5.2 Влияние растворителя и типа сшивки на морфологию нановолоконного слоя из хитозана

Недостатком традиционно полученного нановолоконного слоя из хитозана является высокое содержание уксусной кислоты в растворе. Было установлено, что минимальная концентрация уксусной кислоты, требуемая для растворения, используемого в работе хитозана, составляет 5%. Для обеспечения условий электропроводимости формовочного раствора в него добавлялся этиловый спирт. Этиловый спирт используется как соразтворитель. Большее содержание этилового спирта ухудшает термодинамическое качество растворителя, и полимер выпадает в осадок. Его добавляют с целью интенсификации испарения основного растворителя в процессе электроформования. Установлено, что из формовочного водно-спиртового раствора хитозан/ПЭО с 5 объемными частями уксусной кислоты возможно получение нановолокон из хитозан/ПЭО. Формовочный водно-спиртовой раствор (далее – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (5%)) имеет следующий состав: 4% хитозан/ПЭО 90/10 массовых частей растворенный в водно-спиртовом растворе с содержанием уксусной кислоты в объемном соотношении (вода/спирт/ уксусная кислота) 55/40/5 частей. При объемном соотношении (вода/спирт/ уксусная кислота) 20/75/5 хитозан/ПЭО выпадает в осадок. При объемном соотношении (вода/спирт/уксусная кислота) 75/20/5 хитозан/ПЭО электропроводность раствора возрастает до 5846 мСм/см, вязкость до 2166 мПа×с, что влечет за собой нестабильность процесса электроформования.

Для предотвращения деструкции нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО в водных растворах использовали термическую и химическую сшивку. Термическую обработку образцов проводили в сушильном шкафу при температуре 120°C в течение 1 часа (далее – ТЕМП) [204]. Химическую сшивку нановолоконного слоя из хитозана производили в парах глутарового альдегида (ГА) в вакуумном сушильном шкафу. Раствор 25% глутарового альдегида объемом 10 мл помещали в вакуумный сушильный шкаф к образцам, устанавливали температуру 37°C, откачивали воздух до предельного вакуума  $3 \times 10^{-3}$  мбар внутри камеры вакуумного лабораторного шкафа, и нановолокна подвергались химической сшивке в течение 24 часов (далее – ПГА) [202]. Также химическую сшивку нановолокон из хитозан/ПЭО проводили глутаровым альдегидом в водной среде. Образцы помещали в 2% водный раствор глутарового альдегида на 1 ч. После промывали водой в течение 5 мин (далее – ВГА).

Для удобства восприятия были введены следующие элементы в обозначениях получаемых структур: «+» – дополнительный слой; «/» – промежуточная обработка мембраны.

Методом РЭМ были получены микрофотографии поверхности образцов Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (90%) и Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (5%) (рис.5.3). Поверхность всех образцов имела характерный вид волокна с неупорядоченной паутинообразной структурой. Средний диаметр свежесформованного нановолокна из хитозана ( $D_{нх}$ ) и средний диаметр нановолокна из хитозана после пропускания 1 литра деионизированной воды ( $D_{внх}$ ) на основании гистограмм распределения диаметра волокна, полученных методом РЭМ, приведен в табл.5.1.

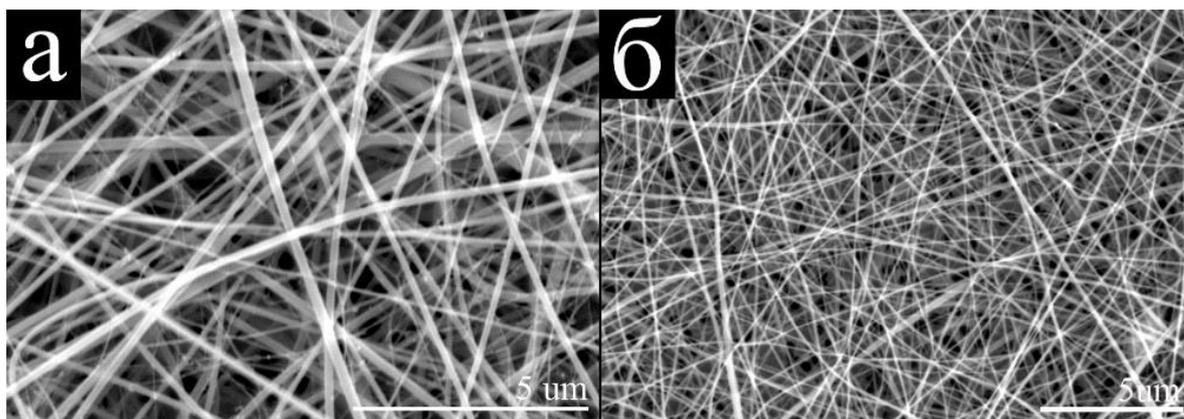


Рис.5.3. Типичная микрофотография нановолоконного слоя хитозан/ПЭО на поверхности ПЭТФ ТМ +Ti: а – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); б – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%).

Таблица 5.1. Средний диаметр волокна хитозана, полученного при различном процентном содержании уксусной кислоты в формовочном растворе (процентное содержание СН<sub>3</sub>СООН 90% и 5%), условий шивки и набухания в воде.

СН <sub>3</sub> СООН (90%)	$D_{нх}$ , нм	$D_{внх}$ , нм	СН <sub>3</sub> СООН(5%)	$D_{нх}$ , нм	$D_{внх}$ , нм
Образец			Образец		
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(90%)	84±1	-	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(5%)	94±3	-
ПЭТФ ТМ + Ti +Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(90%)/ ТЕМП	91±1	94±2	ПЭТФ ТМ + Ti +Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(5%)/ ТЕМП	103±1	105±2
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(90%)/ ПГА	176±1	157±1	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(5%)/ ПГА	136±2	145±2
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(90%)/ ВГА	215±2	222±2	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН <sub>3</sub> СООН(90%)/ ВГА	168±2	168±2

Согласно данным МУРР, приведенным на рисунке 5.4, можно заключить, что средний диаметр нановолокон хитозана, полученных из раствора с высоким содержанием уксусной кислоты, а также сшитых термически и сшитых глутаровым альдегидом, составляет 115.4 нм, 104.2 нм и 125.0 нм соответственно.

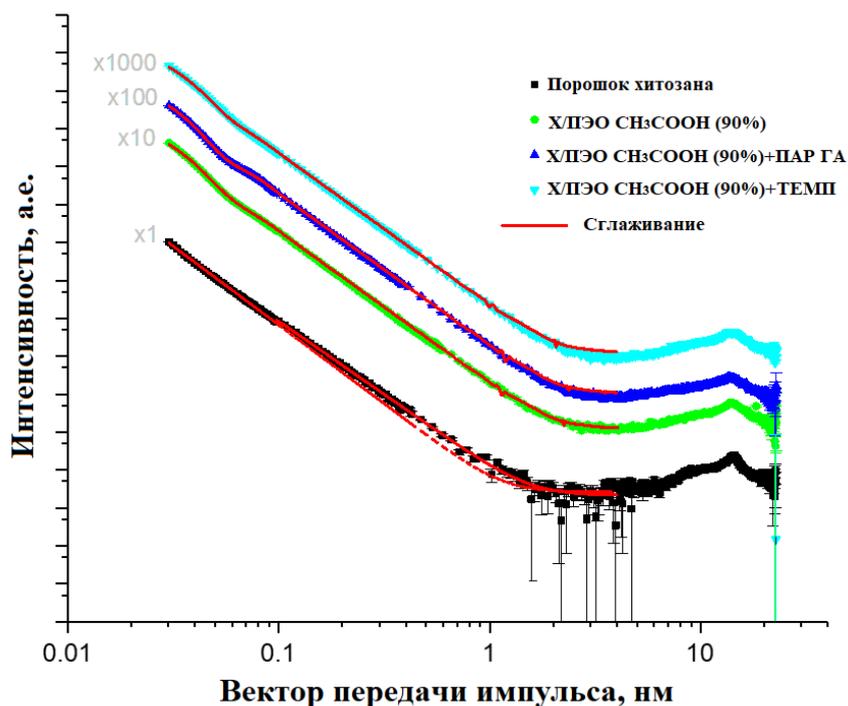


Рис.5.4. Рентгеновское рассеяние на образцах ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%), ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП, ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ПГА. Данные представлены в двойном логарифмическом масштабе и разнесены по интенсивности друг относительно друга для лучшей визуализации.

Для определения внутреннего строения полученного нановолокна из хитозан/ПЭО на ПЭМ, были получены микродифракционные изображения в режиме кольцевого темного поля. На микродифракционных изображениях нановолокна наблюдаются диффузные кольца, характерные для аморфной структуры (рис.5.5). Влияние сшивающих агентов на структуру нановолокон из хитозана выявлено не было.

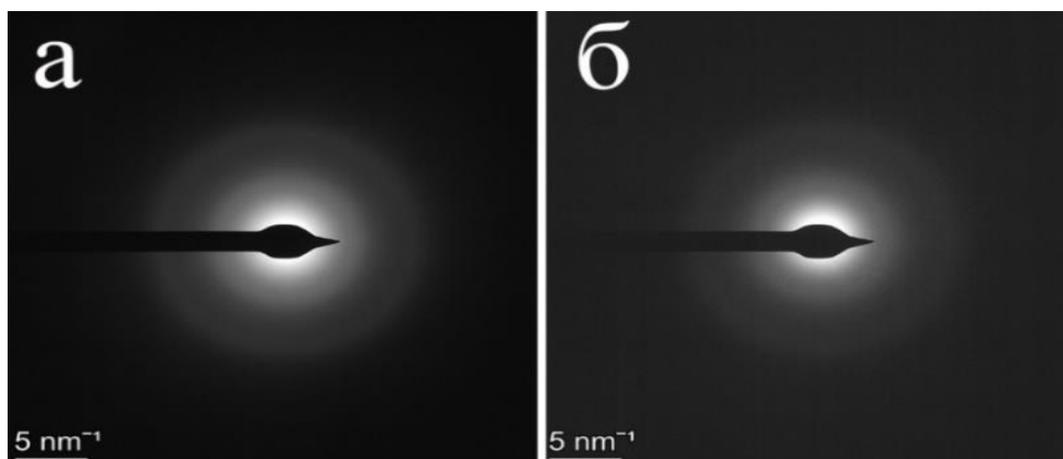


Рис.5.5. Микродифракционные изображения нановолокон из хитозан/ПЭО, полученные с помощью ПЭМ: а – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); б – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%).

В результате морфологического анализа поверхности методом РЭМ было выявлено, что свежесформованный нановолоконный слой на основе концентрированной уксусной кислоты Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (90%) имеет средний диаметр волокна на 10 нм меньше, чем свежесформованный нановолоконный слой на основе водно-спиртовой композиции с низкой концентрацией уксусной кислоты Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (5%). Термическая сшивка приводит к увеличению диаметра волокна на 10 нм в исследуемых композициях. В случае химической сшивки ГА, нановолоконный слой увеличивается в 1.5–2 раза для двух исследуемых композиций. Следует отметить, что метод РЭМ требует предварительной подготовки образцов. В результате пробоподготовки на образцы напыляется 5 нм сплава золото-палладий (80:20) методом магнетронного напыления. Следовательно, термическое воздействие магнетронного напыления на нановолоконный слой объясняет незначительное изменение диаметра волокна до и после пропускания воды через образцы мембран.

Методом МУРР установлено, что термическая сшивка приводит к испарению остатков растворителя и уменьшает диаметр волокна на 10%. Сшивка глутаровым альдегидом увеличивает диаметр волокна из-за диффузии в волокно сшивающего агента и увеличивает диаметр на 8%.

### **5.3 Анализ функциональных групп нановолоконного слоя из хитозана на поверхности ПЭТФ ТМ+Тi методом ИК – Фурье спектроскопии**

Основная задача ИК – Фурье спектроскопии с использованием приставки Smart iTX заключалась в анализе функциональных групп на поверхности хитозана и выявлении влияния термической и химической сшивки на изменение функциональных групп (рис.5.6). Основные пики для хитозана могут быть представлены следующим образом: 3293 см<sup>-1</sup> (валентное колебание N–H и O–H), 2925 см<sup>-1</sup> (симметричное колебание СН<sub>3</sub>), 1666 см<sup>-1</sup> (валентное колебание C=O), 1438 см<sup>-1</sup> (валентное колебание C–N), 1363 см<sup>-1</sup> (деформационное колебание СН<sub>3</sub>), 1155 см<sup>-1</sup> (деформационные колебания C–O–C) и 1073 см<sup>-1</sup> (асимметричное колебание C–OH). Это соответствует литературным данным для немодифицированного сшивающими агентами хитозана. Однако при сравнении спектральных различий в области 4000–750 см<sup>-1</sup> спектров свежесформованного термически сшитого хитозана с хитозаном, сшитым глутаровым альдегидом, обнаружены некоторые существенные различия (рис. 5.6 б). В результате сшивки глутаровым альдегидом происходит смещение пиков, характерных для хитозана. Пропадает пик 1155 см<sup>-1</sup> (деформационные колебания C–O–C) и появляется пик 1559 см<sup>-1</sup> (C=N), что согласно литературным данным является характерным для хитозана, сшитого глутаровым альдегидом [202]. Спектральные различия нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО,

полученные из раствора Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (90%) и Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (5%), не выявлены. Термическая сшивка не приводит к видимым спектральным изменениям. Сшивка ГА приводит к исчезновению пика 1155 см<sup>-1</sup> (деформационные колебания С–О–С) и появлению пика 1559 см<sup>-1</sup> (С=N).

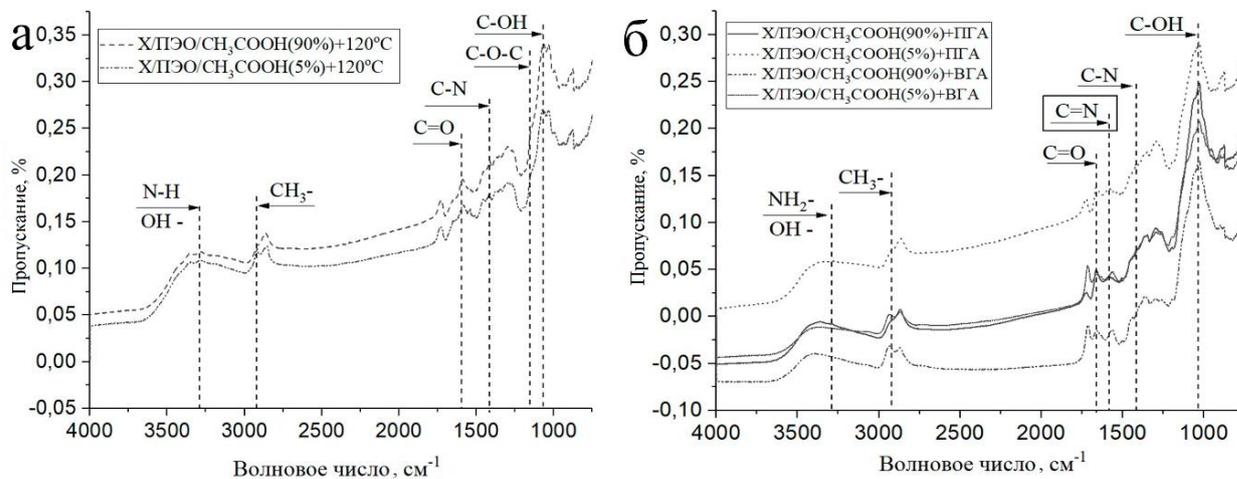


Рисунок 5.6. Типичные ИК – спектры нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО: а – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП и Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП; б – Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ПГА, Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ВГА и Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ПГА и Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ВГА.

#### 5.4 Прочностные характеристики гибридной мембраны

Модифицированная ПЭТФ ТМ слоем титана и нановолокнами хитозана образует последовательную комбинацию трех мембран. Таким образом мы получаем гибридную мембрану [222]. В этом случае прочностные характеристики мембраны могут изменяться. Проведены измерения предела прочности исходной и гибридных мембран. Так, ПЭТФ ТМ+Тi имеет толщину 23 мкм и предел прочности  $\sigma = 28.7 \pm 2.8$  МПа. В случае гибридной мембраны площадь поперечного сечения менялась. Для определения фактической толщины методом РЭМ были получены снимки поперечных срезов образцов, которые позволили определить толщину нановолоконного слоя (l). Полученные данные представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Предел прочности гибридной мембраны и толщина нановолоконного слоя из хитозана, полученного из 1 мл формовочного раствора (процентное содержание СНЗСООН 90% и 5%)

СНЗСООН(90%)	l, мкм	σ, МПа	СНЗСООН (5%)	l, мкм	σ, МПа
Образец			Образец		
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(90%)	9.99 ± 0.13	25.9 ± 2.5	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(5%)	5.39 ± 0.16	26.9 ± 0.3
ПЭТФ ТМ+ Х/ПЭО/СНЗСООН(90%)/ 120°C	10.17 ± 0.12	25.3 ± 1.0	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(5%)/ 120°C	4.62 ± 0.05	34.7 ± 1.7
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(90%)/ ПГА	11.23 ± 0.07	32.6 ± 1.5	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(5%)/ ПГА	7.86 ± 0.09	36.1 ± 1.3
ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(90%)/ ВГА	9.46 ± 0.07	34.8 ± 2.9	ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СНЗСООН(5%)/ ВГА	6.75 ± 0.06	36.7 ± 0.8

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что для свежеформованных образцов, полученных из формовочного раствора, содержащего 90% уксусную кислоту, прочностные характеристики уменьшаются. Это может быть связано с воздействием растворителя на структуру ТМ. Для образцов, полученных из формовочного раствора, содержащего 5% уксусную кислоту, предел прочности увеличивается по сравнению с образцами, полученными из формовочного раствора, содержащего 90% уксусную кислоту. Это связано как с уменьшением воздействия растворителя на ТМ, так и с плотностью упаковки нановолоконного слоя. При одинаковом количестве раствора толщина слоя хитозана данного образца уменьшается в два раза относительно образца ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СНЗСООН (90%). Этот эффект может быть объяснен электропроводностью раствора. Предполагается, что в процессе электроформования нановолоконного слоя из раствора Х/ПЭО/СНЗСООН (90%), имеющего электропроводность  $\sigma_{эл}=825$  мкСм/см, скорость дрейфа волокна от фильеры до коллектора меньше. Вследствие этого толщина волоконного слоя увеличивается ввиду уменьшения плотности упаковки нановолокон. В случае с раствором Х/ПЭО/СНЗСООН (5%), имеющим электропроводность  $\sigma_{эл}=1886$  мкСм/см, скорость дрейфа увеличивается пропорционально электропроводности раствора. Вследствие этого возникает более плотный нановолоконный слой [114]. Для образцов, сшитых глутаровым альдегидом, прочностные характеристики увеличиваются. Это может быть связано с увеличением толщины волокна и воздействием сшивающего агента на структуру гибридной мембраны.

## 5.5 Удельная производительность по газу и воде гибридной мембраны

Для подтверждения того, что ПЭТФ ТМ не подвергается деградации в процессе сшивок и сохраняет свои исходные мембранные характеристики, были проведены исследования удельной производительности по газу. Зависимость удельной производительности по газу от перепада давления на мембране отображена на рис.5.7. На основании полученных результатов о газопроницаемости образцов можно сделать вывод: сшивка нановолоконного слоя не влияет на газопроницаемость образцов, основное падение значения газопроницаемости можно наблюдать на рис.5.7б, который соответствует образцам, полученным из формовочного раствора с низкой концентрацией уксусной кислоты. Падение значений газопроницаемости на 30% связано с плотностью упаковки нановолоконного слоя, как было отмечено выше.

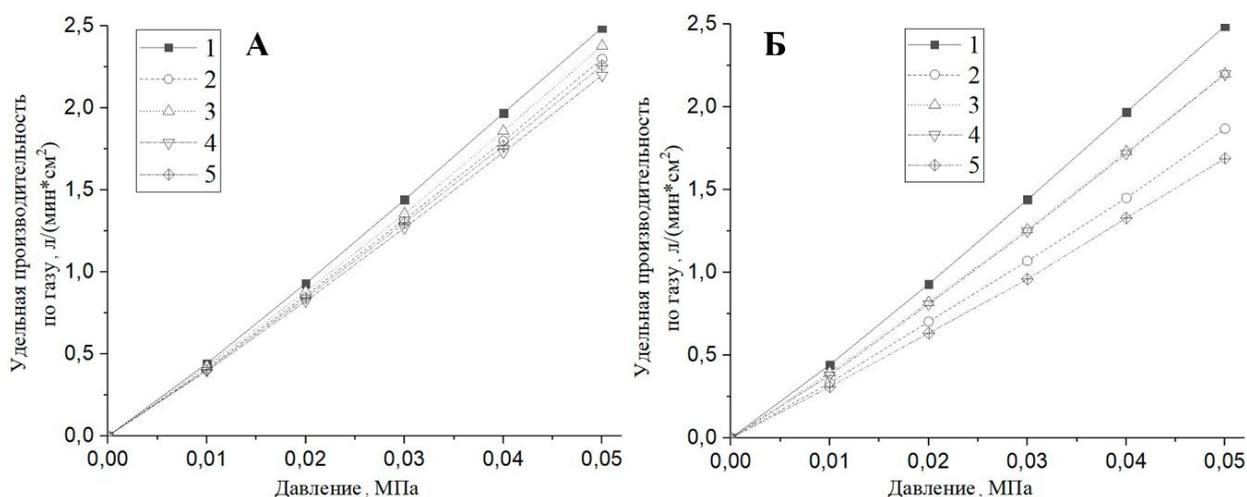


Рисунок 5.7. Удельная производительность по газу ПЭТФ ТМ с Ti в сравнении с гибридной мембраной: а – 1. ПЭТФ ТМ+Ti; 2. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%); 3. ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ПГА; 4. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ВГА; 5. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП; б – 1. ПЭТФ ТМ+Ti; 2. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%); 3. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ПГА; 4. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ВГА; 5. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ТЕМП.

На рис.5.8 представлены усредненные, линейно аппроксимированные результаты исследований. Удельная производительность по воде (W) подложки гибридной мембраны (ПЭТФ ТМ+Ti) составляет 0.74 л/(ч×см<sup>2</sup>). Гибридная мембрана с нановолоконным слоем хитозан/ПЭО, подверженным термической сшивке, обладает удельной производительностью по воде ниже, чем ПЭТФ ТМ+Ti: W(ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП) = 0.62 л/(ч×см<sup>2</sup>) и W(ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%) + ТЕМП) = 0.55 л/(ч×см<sup>2</sup>); (все значения представлены при давлении 0.06 МПа). Разница удельной производительности по воде гибридных мембран с

нановолоконным слоем, полученным из раствора с высокой концентрацией уксусной кислоты и водно-спиртовой композиции с низким содержанием уксусной кислоты, связана с разной плотностью упаковки, как было отмечено выше.

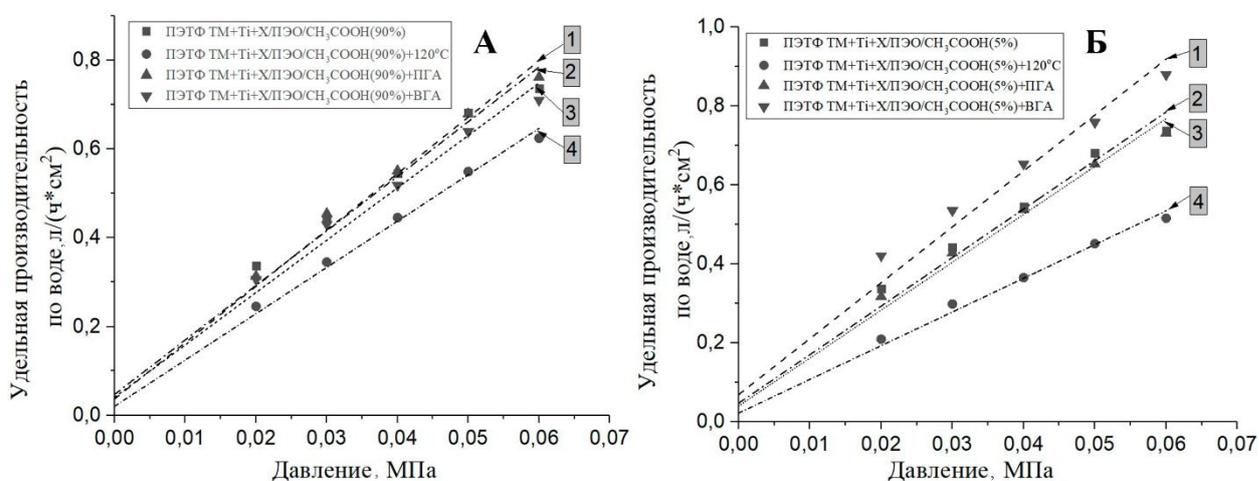


Рисунок 5.8 Удельная производительность по воде ПЭТФ ТМ+Тi в сравнении с гибридной мембраной а – 1. ПЭТФ ТМ+Тi+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ЛГА; 2. ПЭТФ ТМ+Тi; 3. ПЭТФ ТМ+Тi+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ВГА; 4. ПЭТФ ТМ+Тi+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП; б – 1. ПЭТФ ТМ+Тi+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ВГА; 2. ПЭТФ ТМ+Тi; 3. ПЭТФ ТМ+Тi+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ЛГА; 4. ПЭТФ ТМ+Тi+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ТЕМП.

Параллельно нановолоконный слой гибридных мембран был сшит в парах и водном растворе глутарового альдегида в соответствии с методиками, описанными выше. Было установлено, что нановолоконный слой, сшитый как в парах, так и водном растворе глутарового альдегида, вносит незначительные изменения в проницаемость воды через гибридную мембрану благодаря отсутствию значительного набухания нановолокон из-за жесткости каркаса в процессе фильтрации. Отклонение удельной производительности по воде гибридной мембраны от ПЭТФ ТМ+Тi на 5–10% связано с частичным перекрытием пор подложки (ПЭТФ ТМ+Тi) нановолокнами хитозана. Термическая сшивка снижает удельную производительность по воде гибридных мембран на 30% по причине набухания волокна и перекрытия большей части пор ПЭТФ ТМ+Тi в процессе фильтрации воды.

### 5.6 Электрокинетика поверхности гибридной мембраны

Проведение электрокинетических измерений в мембранах позволяет определить изоэлектрические точки и знак заряда их поверхности. Гибридная мембрана (ПЭТФ ТМ+Тi+Х/ПЭО) обладает набором как кислых (–СООН, –ОН), так и основных (–NH<sub>2</sub>) групп и является амфотерной. Проведено исследование электрокинетического потенциала поверхности мембраны в зависимости от величины баромембранного давления при разных рН. Целью данного эксперимента являлось выявление влияния нановолоконного слоя из

хитозан/ПЭО, полученного из раствора с высокой концентрацией уксусной кислоты (Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (90%)) и низкой концентрацией уксусной кислоты (Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (5%)), на изменение изоэлектрической точки. (рис. 5.9). В проведенных экспериментах исследовались гибридные мембраны с объемом распыленного формовочного раствора хитозана равного 1 мл.

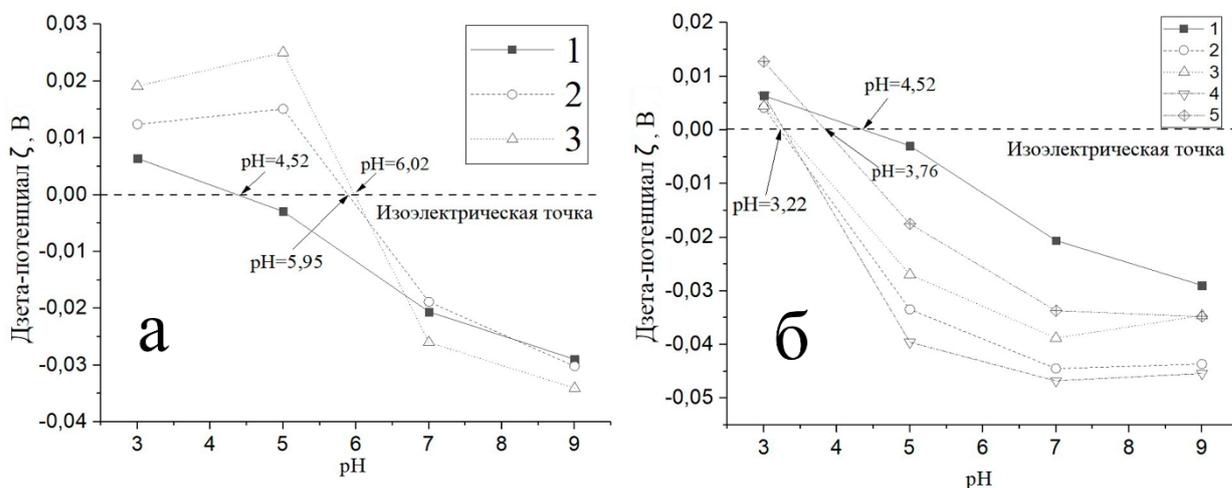


Рис.5.9. Потенциал поверхности исследуемых образцов в зависимости от pH электролита:

а – 1. ПЭТФ ТМ+Ti; 2. ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ТЕМП; 3. ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ТЕМП; б – 1. ПЭТФ ТМ+Ti; 2. ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ЛГА; 3. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ЛГА; 4. ПЭТФ ТМ+Ti+Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(90%)/ВГА; 5. ПЭТФ ТМ+Ti+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%)/ВГА.

Из рис.5.9 можно заметить, что после модифицирования ПЭТФ ТМ+Ti нановолоконным слоем дзета-потенциал кардинально меняется. Заряд поверхности гибридной мембраны относительно ПЭТФ ТМ+Ti увеличивается. Гибридная мембрана с нановолоконным слоем (Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН (90%)/ТЕМП), полученным из формовочного раствора с высоким содержанием уксусной кислоты, имеет самое большое значение дзета-потенциала. Изоэлектрические точки гибридной мембраны с нановолоконным слоем, сшитым термически, смещаются в нейтральную область (pI=6.02 и pI=5.95). Изоэлектрические точки гибридной мембраны с нановолоконным слоем, сшитым глутаровым альдегидом, смещаются в кислую область (pI=3.22 и pI=3.76), так как глутаровый альдегид селективно замещает аминогруппы хитозана на альдегидные [231]. Наибольшее значение дзета-потенциала было получено на гибридной мембране с нановолоконным слоем, сшитым в парах глутарового альдегида.

## 5.7 Оценка бактериостатичности и бактерицидности гибридной мембраны

Ранее уже сообщалось, что данная гибридная мембрана может быть безопасна для человека и биосовместима с живыми организмами. В связи с интенсивным развитием клеточных технологий, применяемых в новой области медицины — регенеративной медицине, требуются разработки новых биопластичных материалов, которые могут служить субстратами для культивируемых клеток [232]. Для многих отраслей медицины разработаны раневые покрытия из хитозана, коллагена и других биопластичных полимеров. Одним из перспективных направлений в области бионанотехнологий является технология безкапиллярного электроформования нановолокон из растворов полимеров, отличающихся сверхразвитой структурой и пористостью [233]. Нановолокна из хитозана, коллагена, гиалуроновой кислоты и других биопластичных полимеров являются раневыми покрытиями последнего поколения. Они в точности повторяют структуру внеклеточного матрикса, что позволяет поддерживать диффузию питательных веществ, метаболитов и других растворимых агентов [233–236]. Важным направлением совершенствования пленочных раневых покрытий является повышение их паропроницаемости при сохранении барьерной функции в отношении микроорганизмов. Таким барьером может служить микрофилтрационная трековая мембрана, как потенциальное раневое покрытие. Она обеспечивает задаваемые параметры газо- и водопроницаемости, и предотвращает бактериальную и, возможно, вирусную контаминацию в регенерируемых кожных покровах [11; 22; 237]. Совмещение нановолокна из хитозана и ионно-трекового раневого покрытия позволит получить биопластичный материал (гибридную мембрану) для регенеративной медицины с вышеописанными свойствами.

В ходе эксперимента была произведена оценка бактериостатичности и бактерицидности гибридной мембраны (ГМ). В качестве гибридной мембраны использовали ПЭТФ ТМ+Тi+ Х/ПЭО/СН<sub>3</sub>СООН(5%) сшитую термически или глутаровым альдегидом.

Количественный учет выросших на гибридной мембране и ПЭТФ ТМ+Тi микроорганизмов определяли с помощью прибора для определения мутности бактериальной суспензии Erba Densi-La-Meter (Чехия) в единицах оптической плотности Мак-Фарланда (McF) (Табл. 5.3).

Полученные результаты свидетельствуют об имеющейся активности гибридной мембраны и ПЭТФ ТМ+Тi на рост бактерий *Bacillus cereus* штамма АТСС 10702. Рост и накопление *Bacillus cereus* на гибридной мембране происходил на ~ 40% активнее в течение первых 48 часов наблюдения, с последующим отставанием ~10% в сравнении с ПЭТФ ТМ+Тi. Сравнивая интенсивность роста и накопление биомассы с другими бактериями,

можно утверждать о бактериостатическом влиянии двух видов использованных покрытий на культуру штамма *Bacillus cereus* в течение 48 часов инкубации. Аналогичные, но менее выраженные различия регистрировали для штаммов *Escherichia coli* 2584 и *Candida albicans* №15. Обратная тенденция была отмечена в отношении штамма *Pseudomonas aeruginosa* ГКПМ 190155, бактериостатическая активность гибридной мембраны была выше, чем у ПЭТФ ТМ+Ti. На рост культуры штаммов *Staphylococcus aureus* №209-Р, *Bacillus subtilis* №6633 и *Klebsiella pneumonia* №3156 ПЭТФ ТМ+Ti и гибридная мембрана существенного влияния не оказывали.

**Таблица 5.3.** Динамика роста и накопления биомассы тестовых штаммов микроорганизмов на поверхности ПЭТФ ТМ+Ti и гибридной мембраны (ГМ)

Тест-штамм	Время инкубации, ч	ОП бактериальной взвеси, Ед МсF		Тест-штамм	Время инкубации, ч	ОП бактериальной взвеси, Ед МсF	
		ПЭТФ ТМ+Ti	ГМ			ПЭТФ ТМ+Ti	ГМ
<i>Bacillus cereus</i> АТСС 10702	24	3.8	6.5	<i>Staphylococcus aureus</i> №209-Р	24	9.5	10
	48	5.4	8.7		48	12	12
	72	11	10		72	14	14
<i>Bacillus subtilis</i> №6633	24	11	12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ГКПМ 190155	24	9.3	10
	48	11	12		48	9.4	11
	72	12	13		72	9.3	11
<i>Klebsiella pneumonia</i> №3156	24	10	9.2	<i>Candida albicans</i> №15	24	10	8.5
	48	10	11		48	13	9.5
	72	11	11		72	15	15
<i>Escherichia coli</i> 2584	24	8.7	10				
	48	8.8	11				
	72	11	11				

Известно, что протонированные NH<sub>2</sub> группы хитозана способны взаимодействовать с анионными группами поверхности клетки и, за счет электростатических и ионных взаимодействий, формировать полиэлектролитные комплексы с компонентами бактериальной поверхности, вызывая гибель бактерий и/или микроорганизмов. Антимикробное действие имеет зависимость от концентрации полимера, уровня pH, температуры, ионной силы раствора и др. [238]. Можно предположить отличие бактериостатических свойств ПЭТФ ТМ+Ti и гибридной мембраны в условиях раневого процесса от полученных в лабораторном эксперименте, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, ПЭТФ ТМ+Ti и гибридная мембрана обладали бактериостатическим действием на штамм *Bacillus cereus* АТСС 10702, обнаруженная активность не связана с хитозаном. В отношении других использованных штаммов микроорганизмов антимикробное действие в условиях эксперимента отсутствовало или было незначительным.

### 5.8 Оценка цитотоксичности и биосовместимости гибридной мембраны

Как было описано выше, полученная ГМ является микрофилтрационным материалом. Это позволяет задерживать бактерии и вирусы, и в тот же момент производить газообмен раневой поверхности с окружающей средой, выводить экссудат и адресно доставлять лекарственные препараты. Так же ГМ обладает эластичностью и прочностью, что дает возможность использовать её на участках кожи со сложным рельефом и/или на подвижных участках.

Исследование стабильности ГМ показало, что при термической сшивке нановолоконный слой подвергнулся гидролитической деструкции через 3 суток при 37° С. При химической сшивке ГА, нановолоконный слой подвергнулся гидролитической деструкции через 7 суток при 37°С.

При культивировании фибробластов человека на исследуемой ГМ цитотоксического действия на культуру клеток выявлено не было. Все клетки прикреплялись к поверхности материала в течение первых суток. Мигрирующих клеток на поверхность чашки Петри и погибших клеток не было обнаружено.

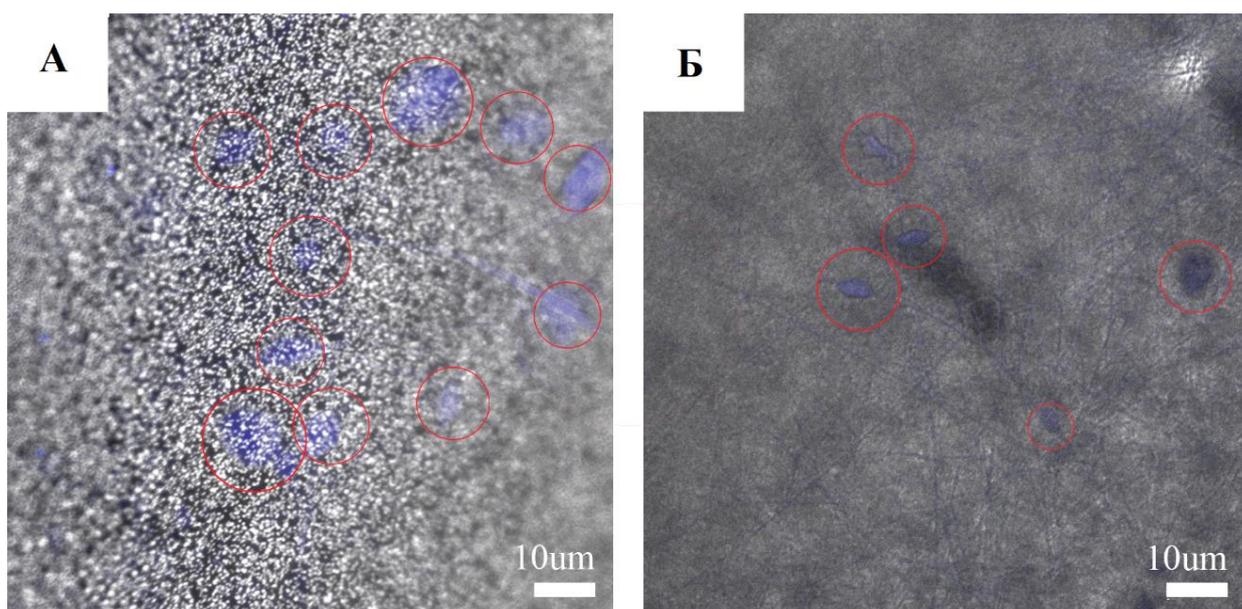


Рис.5.10. Клеточная культура фибробластов человека на поверхности гибридной мембраны. Время культивирования 72 ч. Ядра клеток выявлены DAPI. а – Гибридная мембрана с нановолокнами из хитозана, сшитыми термически; б – гибридная мембрана с нановолокнами из хитозана, сшитыми химически.

Несмотря на то, что глутаровый альдегид является токсичным для клеток, химическая сшивка нанокаркаса хитозана не влияет на биологические свойства ГМ. Клетки, прикрепленные к поверхности, не меняют морфологические параметры. Это

свидетельствует о том, что ГМ с нановолоконным слоем, сшитая глутаровым альдегидом, не только не цитотоксична, но и биосовместима (рис.5.10б).

Следует отметить, что несмотря на то, что нановолоконный слой, сшитый термически, подвергся быстрой гидролитической деструкции, клеточная культура фибробластов адгезировалась на ПЭТФ ТМ+Тi, что подтверждает её биосовместимость (Рис. 5.10 а).

## 5.9 Выводы из главы

Применение метода электроформования нановолоконного слоя из хитозан/ПЭО, осуществляемого на базе коммерческой установки Nanon-01А, позволяет получать гибридные мембраны на основе ПЭТФ ТМ. Для получения однородного повторяющегося нановолоконного слоя из хитозана рекомендуется использовать металлизированную ПЭТФ ТМ как осадительный электрод коллектора. Для электроформования нановолоконного слоя из хитозана на поверхность металлизированной ПЭТФ ТМ можно использовать как раствор, содержащий концентрированную уксусную кислоту, так и менее концентрированный раствор уксусной кислоты. Термическая и химическая сшивка позволяют получать нановолокна из хитозана, устойчивые в водных средах. Предполагается, что гибридные мембраны с нановолоконным слоем из хитозана, полученным из раствора с низким содержанием уксусной кислоты и сшитого термическим методом, могут применяться в регенеративной медицине благодаря отсутствию большого количества уксусной кислоты и химически вредных соединений, образующихся в процессе сшивки. Гибридные мембраны с нановолоконным слоем из хитозана, полученным из раствора с высоким содержанием уксусной кислоты и сшитого глутаровым альдегидом, могут применяться в аналитических гибридных мембранах для сорбции тяжелых металлов из воды. Разработанные методики получения нановолоконного слоя из хитозана на металлизированной ТМ и применение установки Nanon-01А позволяют масштабировать процесс получения опытно-экспериментальных образцов для вышеизложенных приложений в медицине, био- и химических технологиях.

## Глава 6. Определение перспективных направлений применения гибридных мембран

### 6.1 Создание нового мембранно-сорбционного материала для одновременной сорбции цезия в ионной и коллоидной форме

В предыдущих главах было предложено создание гибридной мембраны из микрофильтрационной трековой мембраны и нановолоконного слоя из хитозана. Это может стать эффективным способом получения новых материалов с индивидуальными свойствами. В продолжение работ предложен подход к созданию гибридной мембраны, обладающей возможностью одновременной селективной сорбции цезия в ионной и коллоидной форме. Так, на рис.6.1 схематически представлен подход к созданию прототипа гибридной мембраны, которая состоит из нескольких функциональных слоев. Микрофильтрационная трековая мембрана выступает в роли мембранного сепаратора коллоидных частиц и/или бактерий, гидробионтов с адсорбированными на их поверхности ионами цезия [239]. Крупнопористый, фильтрационный нановолоконный слой из хитозана и ферроцианидного комплекса должен обеспечивать селективную сорбцию следовых количеств растворенных в воде ионов цезия [200]. Металлизация мембраны электропроводящим слоем титана позволяет усилить адгезию между поверхностью мембраны и волокнами хитозана. Для этого полиэтилентерефталатную ТМ металлизировали титаном методом магнетронного напыления [240]. Главный компонент нановолокон – хитозан (ХИТ), благодаря своей полисахаридной природе и анионитным свойствам, обеспечивает эффективную сорбцию переходных металлов, включая медь [172]. Медь выступает связующим звеном между хитозаном и ферроцианида калия –  $K_4[Fe(CN)_6]$  для получения иммобилизованного ферроцианидного комплекса меди и калия (Cu – ФЦК). Как показано в [241], именно данный тип сорбентов обладает высокой селективностью к ионам цезия. В рамках представленной концепции возможно создание более сложной структуры в виде «сэндвича» (нановолоконный слой между двумя трековыми мембранами), где представленная на Рис.4.29 мембрана выступает в качестве базового элемента. Причиной создания трехслойной гибридной мембраны могут быть следующие факторы. Так, при фильтрации со стороны ТМ часть перепада давления будет приходиться на волоконный слой, и от него могут отделяться частички волокон и ферроцианида с адсорбированным цезием. Время прохождения фильтруемой среды с ионами цезия сквозь нановолоконный слой мало. Создание «сэндвича» позволит увеличить объем сорбента и время сорбции ионов цезия в гибридной мембране, и как следствие, повысит ее эффективность. Также следует отметить, что фильтрация со стороны ТМ обусловлена необходимостью первостепенной очистки воды от коллоидной формы цезия, и, в случае

фльтрации в режиме тангенциального потока, очистка поверхности ТМ позволит не повреждать нановолоконный слой и увеличить срок службы ГМ.

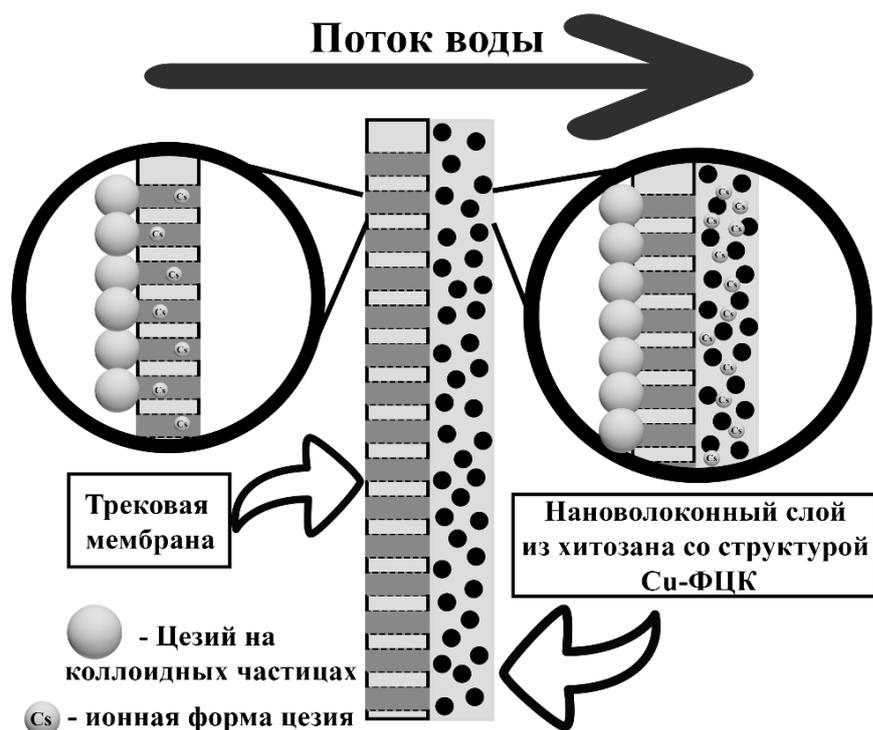


Рис.6.1. Задержка цезия в ионной и коллоидной форме при фильтрации через гибридную мембрану.

Формирование комплекса ферроцианида калия и меди, селективного для ионов цезия, проводили в два этапа по аналогии с методикой, изложенной в патенте RU 2430777 С1. Для образования «якоря» в виде ионов меди на поверхности хитозана, модифицирование сшитого, как указано выше, нановолоконного слоя осуществляли в водном растворе 0.025 М  $\text{CuSO}_4$  в течение 1 часа. Затем образец промывали дистиллированной водой в течение 5 мин, сушили, и далее погружали в водный раствор 0.28М  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  на 1 час 30 минут. Для удаления непрореагировавших соединений образцы промывали дистиллированной водой в течение 5 мин. В результате модифицирования на поверхности нановолоконного слоя образовывался ферроцианид меди и калия (далее  $\text{CuFC}$ ). Визуально наблюдали качественную реакцию катионов меди с ферроцианидом калия по изменению цвета. Для удобства восприятия были введены следующие обозначения: «+» – дополнительный слой; «/» – промежуточная обработка мембраны. Анализ структуры и химического состава представлен ниже в разделе «Результаты и обсуждение». В табл.6.1 представлены массы гибридной мембраны,  $m_1$ , и ее отдельных компонентов – трековой мембраны с титаном,  $m_2$ , хитозана,  $m_3$ , и ферроцианида калия и меди,  $m_4$ , – в расчете на 1  $\text{cm}^2$  мембраны. В последнем столбце приведена площадь

поверхности хитозановых волокон ( $S$ ), рассчитанная из массы  $m_3$ , среднестатистического диаметра волокна ( $\sim 176 \pm 10$  нм) и плотности хитозана ( $1.28 \text{ г/см}^3$ ) [242].

Таблица 6.1. Массовый состав гибридной мембраны на  $\text{см}^2$ .

$m_1$ (мг/см <sup>2</sup> ), ГМ	$m_2$ (мг/см <sup>2</sup> ), ТМ+Ti	$m_3$ (мг/см <sup>2</sup> ), ХИТ	$m_4$ (мг/см <sup>2</sup> ), Cu-ФЦК	$S$ (см <sup>2</sup> /см <sup>2</sup> ), ХИТ
$3.78 \pm 0.14$	$3.09 \pm 0.03$	$0.35 \pm 0.001$	$0.34 \pm 0.11$	$55 \pm 6$

### 6.1.1 Морфология поверхности гибридной мембраны

На рис.6.2 представлен срез металлизированной титаном микрофильтрационной трековой мембраны с нанесенным методом электроформования нановолокном на основе хитозана и ПЭО. Мембрана получена по методике, описанной в экспериментальной части. На микрофотографии представлен срез образца с максимально возможным по толщине слоем волокна. Экспериментально было установлено, что для условий электроформования на установке Nanop – 01А можно распылить не более 0.2 г сухой смеси хитозана и ПЭО на площади мембраны  $620 \text{ см}^2$ .

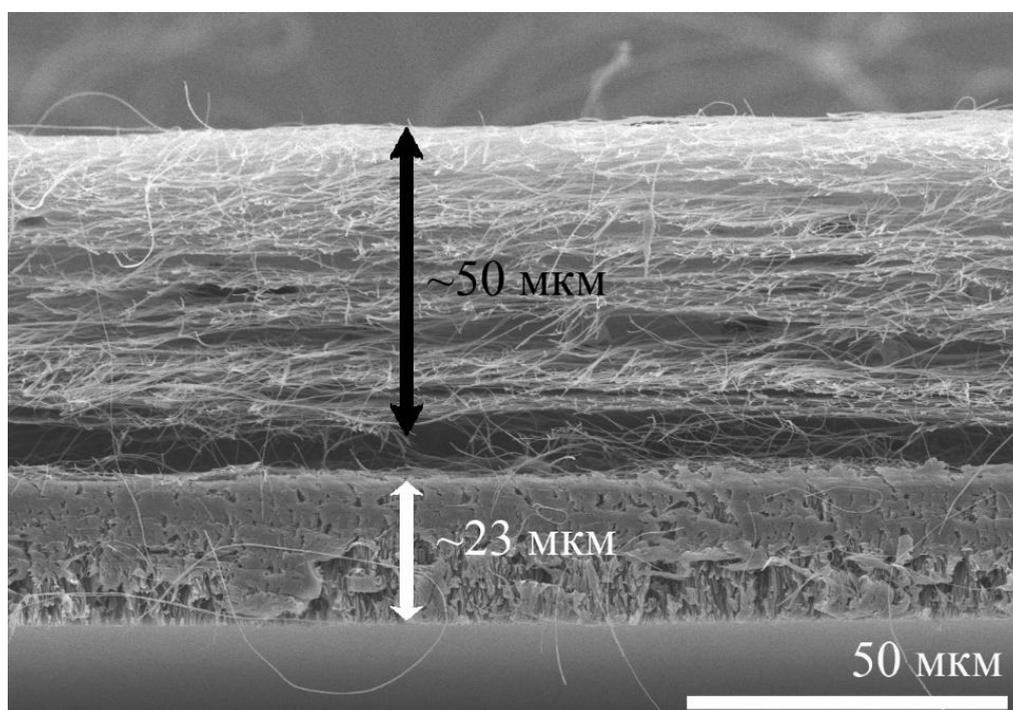


Рис.6.2. Микрофотография среза ТМ+Ti+ХИТ (черная двунаправленная стрелка – волоконный слой ХИТ, белая двунаправленная стрелка – ТМ+Ti).

Методом РЭМ также был проведен контроль формирования Cu-ФЦК на поверхности нановолоконного слоя из хитозана, сшитого термически и глутаровым

альдегидом. Были получены электронные микрофотографии до (рис.6.2а, г) и после (рис.6.2в, е) модифицирования нановолоконного слоя ферроцианидом. Микрофотографии нановолоконного слоя после сорбции ионов меди представлены на рис.6.2(б, д).

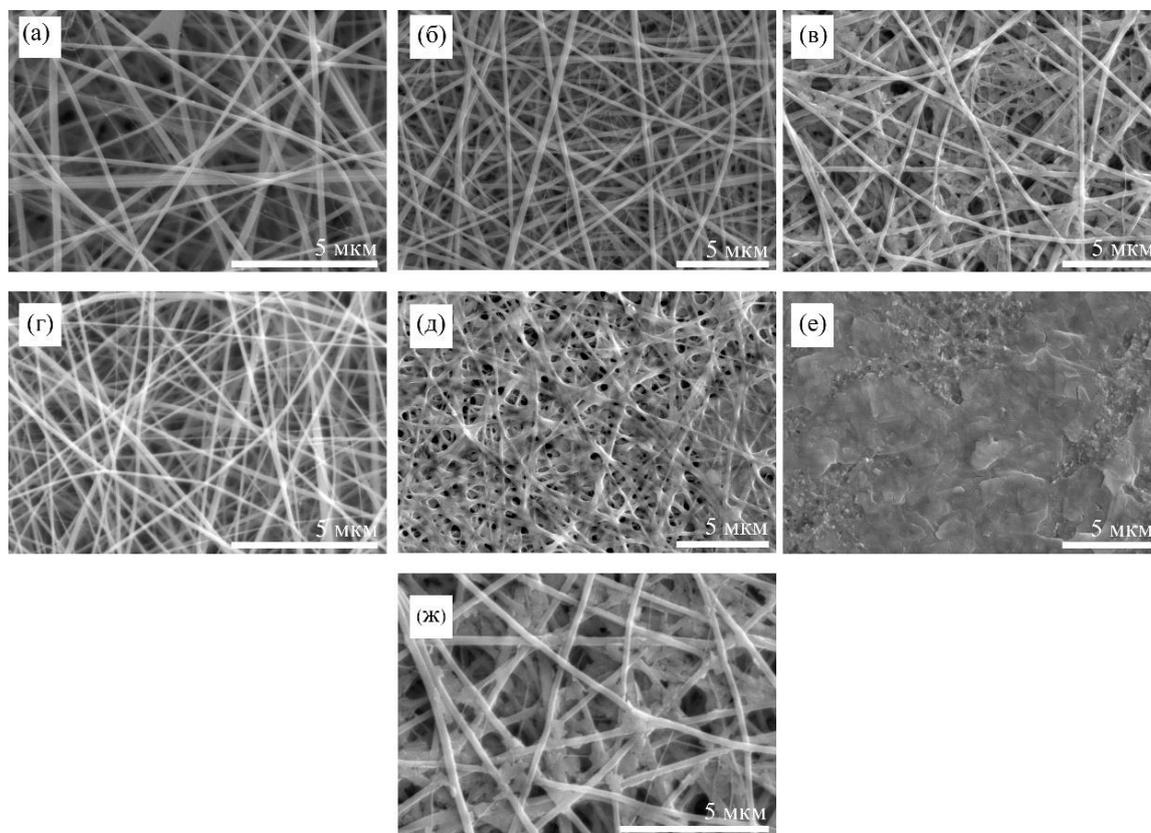


Рис.6.3. Микрофотографии поверхности гибридной мембраны ТМ+Тi+ХИТ на разных стадиях модифицирования: (а) – после обработки глутаровым альдегидом; (б) – после обработки в медном купоросе; (в) – после модифицирования нановолокон ферроцианидом меди и калия (увеличение  $\times 6.00k$ ); (г) – после термической сшивки; (д) – после обработки в медном купоросе; (е) – после модифицирования нановолокон ферроцианидом меди и калия; (ж) - после модифицирования нановолокон ферроцианидом меди и калия (увеличение  $\times 10.0k$ ).

Установлено, что модифицирование ферроцианидом калия нановолоконного слоя, сшитого термически (рис.6.3г), приводит к деструкции нановолокон и образованию монолитного слоя, закрывающего поверхность трековой мембраны (рис.6.3е). Данный эффект связан с высокой скоростью деструкции нановолокон в водной среде [230]. При исследовании стабильности нановолоконного слоя было установлено, что термически сшитые нановолокна подвергаются гидролитической деструкции при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  через 3 суток, а химически сшитые глутаровым альдегидом — через 7 суток. Первую стадию деструкции нановолоконного слоя можно визуальнo наблюдать уже после сорбции меди из  $0.025\text{ M}$  раствора  $\text{CuSO}_4$  в течение 1 часа (рис.6.3д).

Модифицирование ферроцианидом калия нановолоконного слоя, сшитого глутаровым альдегидом, приводит к образованию комплексных соединений Cu-ФЦК на поверхности нановолокон (рис.6.3в). Комплексные соединения выглядят в виде «чешуек» размером  $\sim 500$  нм, хаотично расположенных по всей длине нановолокон (рис.6.3в, ж). Сорбция меди не приводит к видимым изменениям нановолокна (рис.6.3б). Таким образом, для создания гибридной мембраны нановолоконный слой из хитозана необходимо сшивать глутаровым альдегидом.

Микроструктуру нановолоконного слоя с Cu-ФЦК исследовали методом ПЭМ. В связи с методологическими особенностями (толщина образца должна быть не более 100 нм), образцы изготавливались путем нанесения нановолоконного слоя из хитозана на стандартные (3 мм) сетки с ячейкой  $200 \times 200$  мкм. Затем, сетки с нановолоконным слоем модифицировали методом, представленным в экспериментальной части. На рис.6.4 показаны ПЭМ изображения в «светлом поле». На изображениях, полученных при «низком» увеличении (рис.6.4а), видно, что Cu-ФЦК пропитывает нановолокна неоднородно. В областях наибольшей концентрации Cu-ФЦК его конгломераты напоминают монокристалл, пронизанный нановолокнами (рис.6.4б).

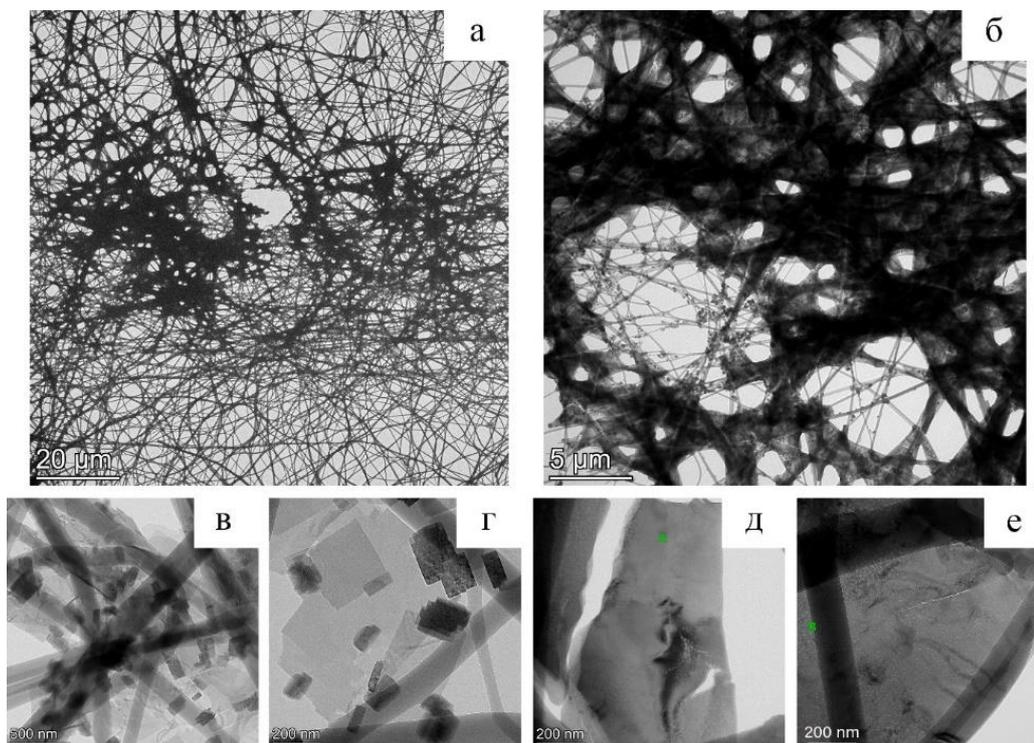


Рис.6.4. Снимки ПЭМ ТМ+Тi+ХИТ/ГА + Cu-ФЦК: (а), (б) – при низком увеличении; (в), (г), (д), (е)– при высоком увеличении.

При высоком увеличении картина кардинально меняется. На рис.6.4(в, г) можно наблюдать, как конгломераты Cu-ФЦК образуют отдельные кристаллы размером 50 – 500

нм. На рис.6.4(д, е), напротив, Cu-ФЗК напоминает монокристалл. Образовавшийся Cu-ФЗК на рис.6.4(д, е), по-видимому, не является поликристаллическим, поскольку в нем нет четких границ и областей (зерен). Кроме того, в полученном монокристалле Cu-ФЗК (рис.6.4д, е) также наблюдается пористая структура.

На рис.6.5 представлены микродифракционные картины кристаллов Cu-ФЗК, показанных на рис. 6.4(в, г, д, е). Картина электронной микродифракции, полученная для отдельных кристаллов (рис.6.5а, б), показывает, что их структура имеет признаки кубической элементарной ячейки с параметром решетки  $a \approx 10 \text{ \AA}$ . Однако, эти же картины также подтверждают, что структура Cu-ФЗК относится к тетрагональной сингонии. На это указывает, в частности, присутствие на микродифракционных картинах кристаллографических плоскостей 001, 021 (рис.6.5а) и 112 (рис.6.5б), которые запрещены в кубической структуре  $\text{K}_2\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , описанной Rigamonti [243].

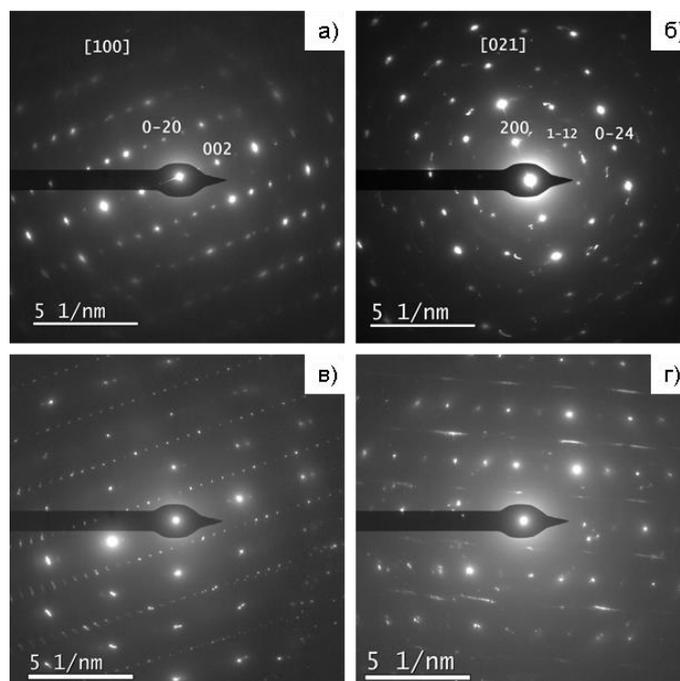


Рис.6.5. Электронные микродифракционные картины кристаллов Cu-ФЗК в образце ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЗК: (а), (б) – отдельных кристаллитов; (в),(г) – монокристаллов.

Микродифракционные картины монокристаллов Cu-ФЗК (рис.6.5в, г) показывают, что структуры отдельных кристаллов отличаются (рис.6.5а, б). Так, ряд отдельных кристаллов (рис.6.5а, б) имеет монокристаллическую структуру, относящуюся к триклинной сингонии, и не является известной триклинной структурой  $\text{K}_2\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , описанной в [244]. Более того, можно заметить такую особенность структуры элементарной ячейки Cu-ФЗК (рис. 6.5д, г), как 6-слойную укладку определенных атомных плоскостей.

На основании анализа ПЭМ можно сделать вывод, что нановолокна из хитозана аморфны, а структура Cu-ФЦК имеет две фазы, описанные выше.

### 6.1.2 Химический и структурный анализ Cu-ФЦК на поверхности нановолоконного слоя

Методом ИК-Фурье спектроскопии с использованием приставки Smart iTX были идентифицированы функциональные группы на поверхности хитозана после модифицирования ферроцианидом калия и меди (рис.6.6). На рис.6.а представлен ИК-Фурье спектр образца ТМ+Ti+ХИТ/ГА. Подробный анализ функциональных групп данной мембраны представлен в работе [204, 245]. На рис.6.бб представлен ИК-Фурье спектр образца ТМ+Ti+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК. На данном спектре присутствуют явно выраженные пики  $2096\text{ см}^{-1}$  ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) и  $2042\text{ см}^{-1}$  ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ). Пик  $2096\text{ см}^{-1}$  ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) соответствует соединению  $\text{K}_2\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . Гипсохромный сдвиг волнового числа для пика ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) обусловлен особенно сильным взаимодействием между атомом меди и лигандом  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , ввиду способности  $\text{Cu}^{2+}$  получать электроны из группы  $-\text{CN}$  для принятия конфигурации  $3d^{10}$  [246; 247]. Пик  $2042\text{ см}^{-1}$  ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) также соответствует соединению  $\text{K}_2\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , а его появление вызвано влиянием матрицы из хитозана, как сильного комплексообразователя, с медью [248]. Пик  $1610\text{ см}^{-1}$  отвечает деформационным колебаниям гидроксильных групп молекул воды – как кристаллизованной, так и адсорбированной [249].

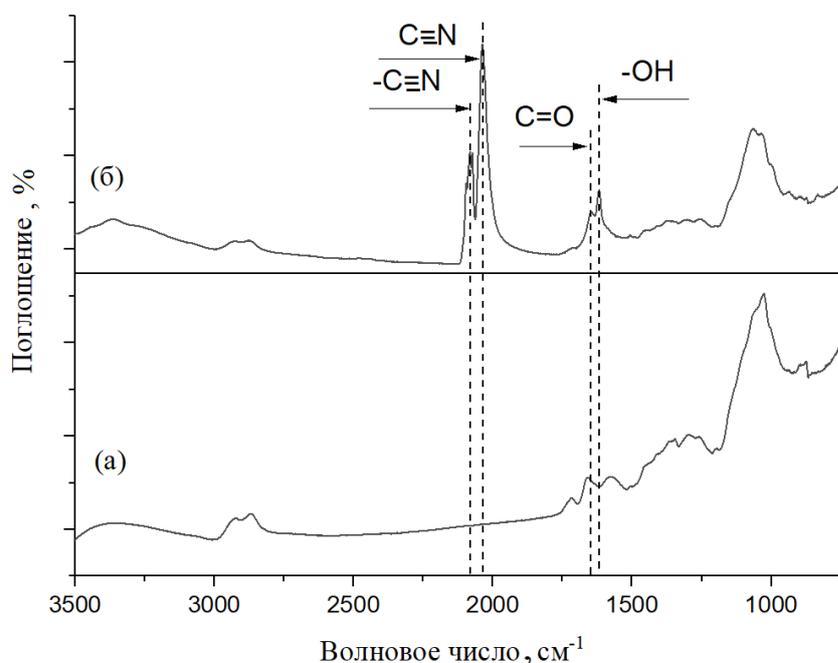


Рис.6.6. ИК-Фурье спектры: (а) – ТМ+Ti+ХИТ/ГА; (б) – ТМ+Ti+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК.

Согласно данным работ [197, 198] хитозан обладает высокой сорбционной активностью по отношению к переходным металлам, в большей степени к ионам меди. Основными активными центрами сорбции являются гидроксильные и аминогруппы. Следовательно, в процессе модифицирования сшитого нановолоконного слоя в 0.025 М растворе  $\text{CuSO}_4$  в течение 1 часа хитозановые нановолокна сорбировали ионы меди, образуя хелатные комплексы [199]. Ионы меди, находящиеся в хелатных комплексах с хитозаном, выступают в роли соединительного мостика между хитозаном и ферроцианидом калия и посредством обменной реакции образуют соединение  $\text{Cu}$ -ФЦК (рис.6.7) [248].

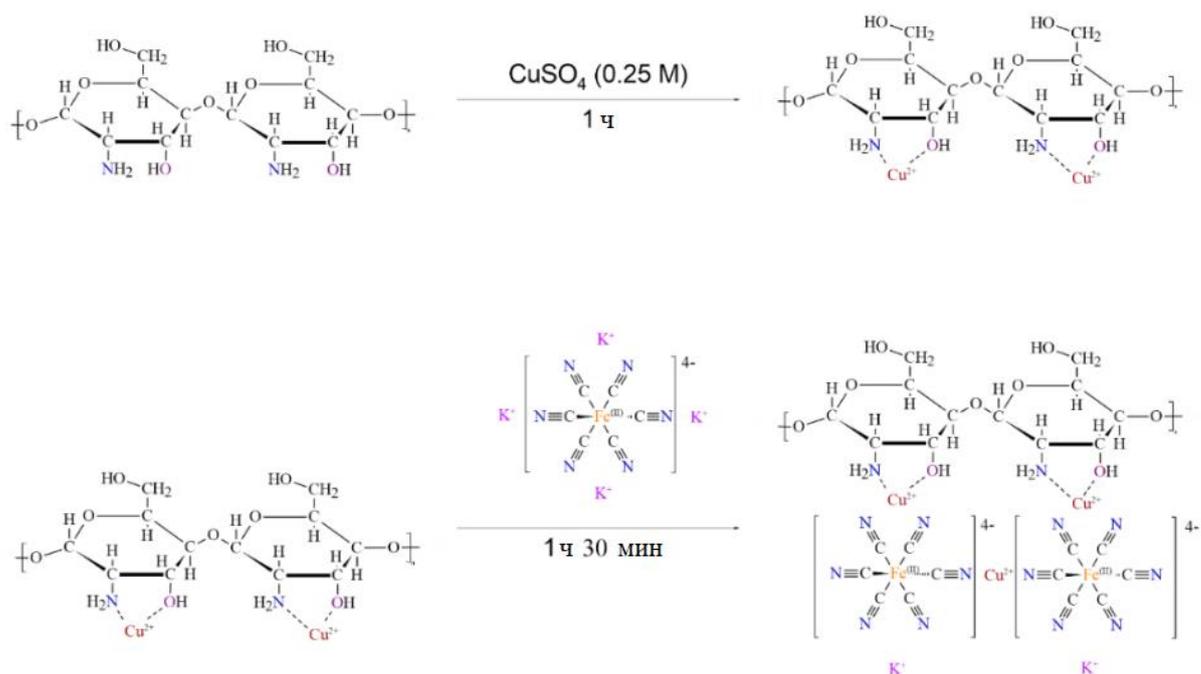


Рис.6.7. Схема формирования  $\text{Cu}$ -ФЦК на нановолокнах из хитозана на примере  $\text{K}_2\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$ .

Для подтверждения сорбции ионов меди исследовалась сорбционная емкость образцов  $\text{TM}+\text{Ti}+\text{ХИТ}$ , сшитых термически и глутаровым альдегидом. Анализ кинетики сорбции ионов меди показал, что образцы  $\text{TM}+\text{Ti}+\text{ХИТ}$ , сшитые термически и глутаровым альдегидом, обладают сорбционной емкостью  $127 \pm 1 \text{ мг/м}^2$  и  $16 \pm 1 \text{ мг/м}^2$  соответственно. Такая разница, возможно, связана с механизмом сшивания нановолоконного слоя. Так как в формовочном растворе присутствует уксусная кислота, термическая обработка приводит к образованию ацетамидных (хитиновых) заместителей в макромолекулах хитозана [204]. При химической сшивке альдегидные группы глутарового альдегида вступают в реакцию с аминогруппами хитозана, образуя нерастворимую в воде форму нановолокон из хитозана [202]. Таким образом, уменьшение числа свободных аминогрупп и гидроксильных групп хитозана приводит к снижению способности хитозана образовывать хелатные связи с медью. Следовательно, можно сделать вывод о том, что образование монолитного слоя,

закрывающего поверхность ТМ+Тi, о котором мы сообщали выше, может быть вызвано не только скоростью деструкции хитозана, но и образованием избыточного количества Cu-ФЦК.

Методом РФЭС проведен качественный контроль наличия ионов меди, калия, железа, углерода, кислорода и азота, необходимых для образования Cu-ФЦК. Анализ проводили со стороны волоконного слоя. На рис.6.8б представлен спектр образца ТМ+Тi+ХИТ/ГА/Cu<sup>2+</sup> в данном спектре обнаружены пики меди (Cu2p3 и Cu3p), что свидетельствует о том, что медь сорбировалась из раствора CuSO<sub>4</sub> на нановолокнах. В этом же образце были обнаружены следы серы (S2p) и титана (Ti2p). На рис.6.8в представлен спектр ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК. В данном спектре были обнаружены все ранее видимые элементы, и добавились калий (K2p) и железо (Fe2p), что подтверждает наличие всех необходимых элементов для образования Cu-ФЦК. Дополнительно методом РФЭС проведен качественный контроль гибридной мембраны на присутствие ионов цезия после контакта образцов с раствором CsCl (10<sup>-5</sup> М CsCl; T=296К; t=60 мин). На рис.8в добавились пики сорбированного цезия (Cs2p3, Cs3d5, Cs4s, Cs4p и Cs4d), что подтверждает сорбционную активность материала по отношению к ионам цезия. О количественных характеристиках сорбционных свойств гибридной мембраны мы поговорим ниже.

Методом РСА было установлено, что фазовый состав гибридной мембраны ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК отличается от ТМ+Тi+ХИТ/ГА (рис.6.9). Углы 2θ=16.9°, 18.0° и 34.2°, 36.4° с приемлемой точностью соответствуют кристаллографическим плоскостям 002, 200 и 004, 400 фазы K<sub>2</sub>Cu[Fe(CN)<sub>6</sub>], которая согласно [250] обладает тетрагональной элементарной ячейкой с параметрами  $a = 9.85 \text{ \AA}$ ,  $c = 10.50 \text{ \AA}$ . Искажение Яна – Теллера также демонстрирует расщепление дифракций 200 и 400 (2θ=17.7° и 35.9° Cu Kα) кубической кристаллической структуры K<sub>2</sub>Cu[Fe(CN)<sub>6</sub>] ( $a = 9.99 \text{ \AA}$ ) по причине небольшой деформации её элементарной ячейки [243]. Несмотря на то, что пики от K<sub>2</sub>Cu[Fe(CN)<sub>6</sub>] малы по интенсивности и трудноразличимы на фоне дифракционной картины от ПЭТФ и хитозана с максимумом 2θ=25.85°[251], можно сделать вывод, что ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК содержит в своем составе данную фазу.

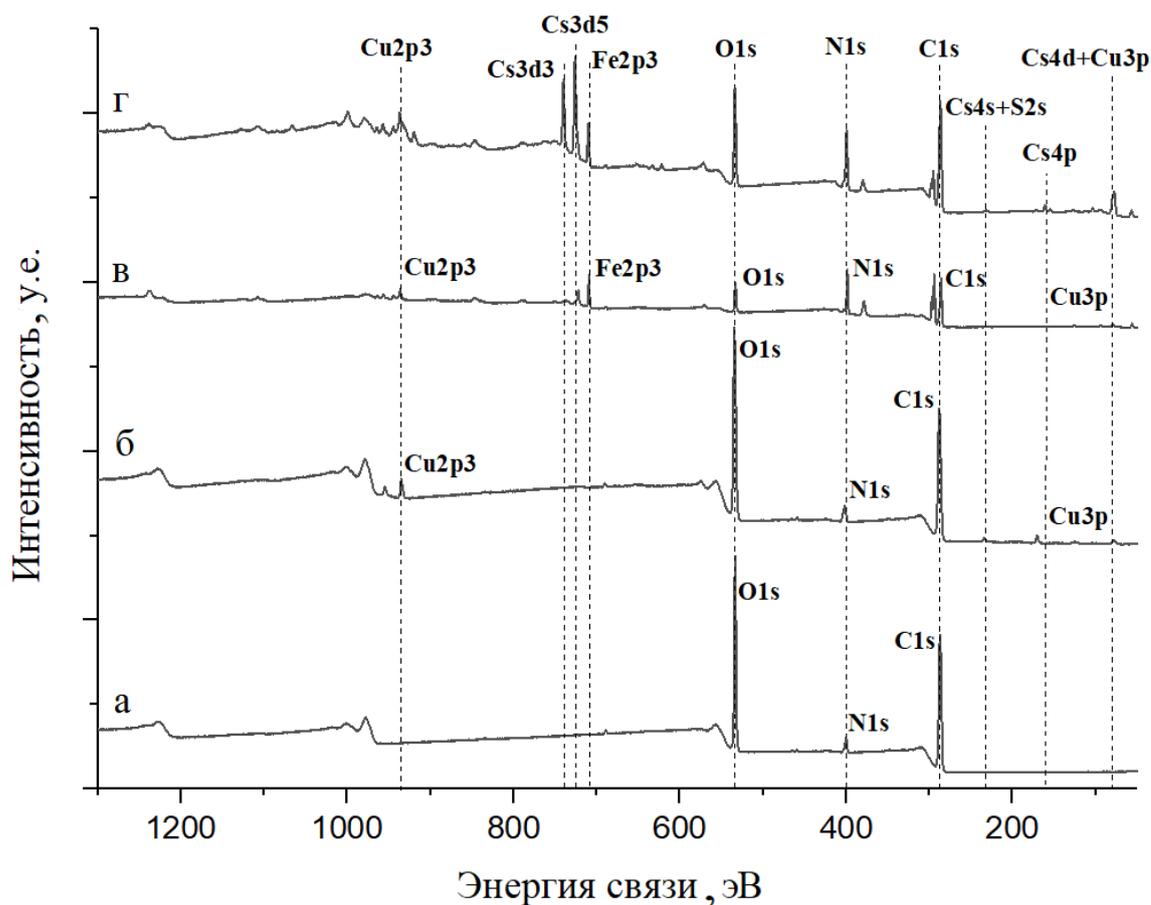


Рис.6.8. РФЭС спектры: (а) -ТМ+Тi+ХИТ/ГА; (б) -ТМ+Тi+ХИТ/ГА/Cu<sup>2+</sup> (С (CuSO<sub>4</sub>) = 0.025 М; Т = 296К; t = 60 мин); (в) -ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК; (г) -ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК с сорбированными ионами цезия (С (Cs<sup>+</sup>) = 10<sup>-5</sup> М; Т = 296К; t = 60 мин).

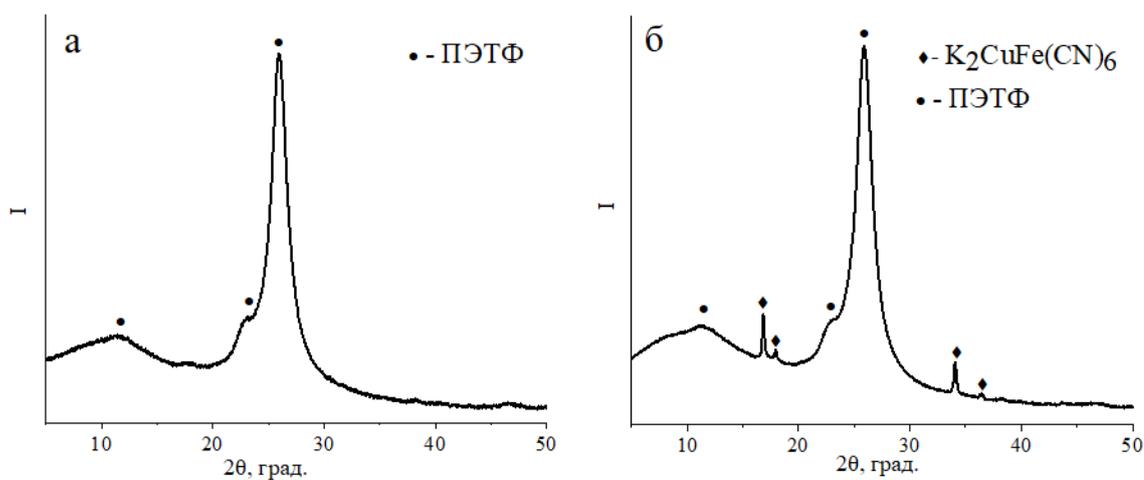


Рис.6.9. Рентгенограммы образцов: (а) – ТМ+Тi+ХИТ/ГА; (б) – ТМ+Тi+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК.

### 6.1.3 Мембранно-сорбционные характеристики гибридной мембраны

Так как полученный материал позиционируется как мембранно-сорбционный, немаловажными параметрами являются удельная производительность по чистой воде, заряд поверхности и сорбционная способность по отношению к ионам цезия.

Была измерена удельная производительность по чистой воде ТМ+Ті, ТМ+Ті+ХИТ/ГА и ТМ+Ті+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК (рис.6.10а). (Напомню, что количество сухого хитозана на ТМ+Ті формата А4 площадью 620 см<sup>2</sup> составило 0.2 г, а толщина напыленного слоя, согласно микрофотографиям среза (рис.6.2), составила ~ 50 мкм). Удельная производительность (W) ТМ+ Ті составила 0.74±0.08 л/(ч×см<sup>2</sup>) при давлении 0.06 МПа. Удельная производительность ТМ+Ті+ХИТ/ГА и ТМ+Ті+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК составила 0.67±0.06 и 0.53±0.05 л/(ч×см<sup>2</sup>) соответственно, что говорит о незначительном снижении удельной производительности по сравнению с исходной ТМ+Ті. Падение удельной производительности связано с частичной закупоркой пор, ввиду склонности нановолокон к набуханию в воде.

Проведение электрокинетических измерений в мембранах позволяет определить изоэлектрические точки и знак заряда их поверхности. Гибридная мембрана на основе ТМ+Ті+ХИТ/ГА обладает набором как кислых (-COOH, -OH), так и основных (-NH<sub>2</sub>) групп, и является амфотерной. Модифицирование данного материала ферроцианидом меди и калия должна изменить заряд поверхности и положение изоэлектрической точки.

На рис.6.10б представлен график зависимости дзета-потенциала ТМ+Ті, ТМ+Ті+ХИТ/ГА и ТМ+Ті+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК от величины рН. Заряд поверхности ТМ+Ті+ХИТ/ГА увеличивается относительно ТМ+Ті и смещает изоэлектрическую точку в кислую область (рI=3.2). Данное изменение связано с увеличением количества кислых групп. После модифицирования ТМ+Ті+ХИТ/ГА ферроцианидом меди и калия заряд поверхности снижается, и изоэлектрическая точка возвращается к исходному значению ТМ+Ті (рI = 4.5). Следовательно, после модифицирования нановолоконного слоя ферроцианидом меди и калия, поверхность хитозана закрывается Cu-ФЦК, что и приводит к снижению заряда поверхности.

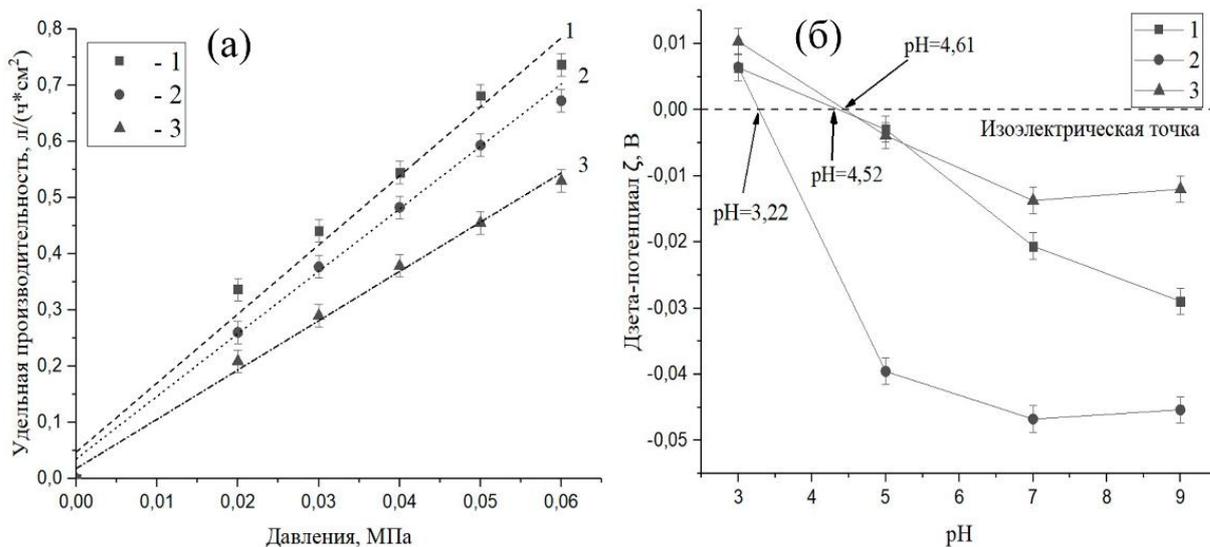


Рис.6.10. а - Усредненная водопроницаемость и б – дзета-потенциал в зависимости от pH электролита (1) – TM+Ti; (2) – TM+Ti+ХИТ/ГА; (3) – TM+Ti+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК.

Изучение адсорбции ионов цезия является главной целью данной работы. Напомним, что основная задача данного материала – обладать возможностью одновременной селективной сорбции цезия в ионной и коллоидной форме. В соответствии с предложенной автором концепцией (рис.6.1), коллоидные частицы размером 0.3 мкм с адсорбированными ионами цезия задерживаются микрофльтрационной TM+Ti [23]. Ионы цезия, не сорбированные на коллоидных частицах, задерживаются нановолокнами из хитозана, модифицированного ферроцианидом меди и калия, который посредством ионного обмена сорбирует ионы цезия.

Для определения времени, при котором сорбция ионов цезия на исследуемой гибридной мембране выходит на плато, была исследована кинетика адсорбции цезия из 0.001 М раствора CsCl (рис. 6.11 а). Методом ИСП-АЭС определяли количество цезия, оставшегося в растворе. Сорбция ионов цезия через 60 мин достигала 91% от предельной сорбционной емкости по уравнению Ленгмюра.

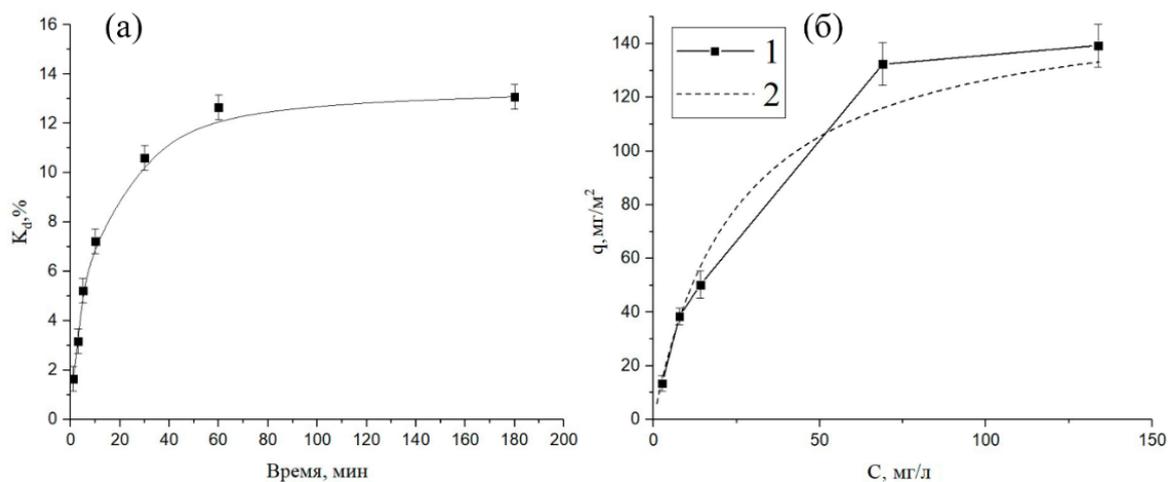


Рис.6.11. а – Кинетика адсорбции ионов цезия из 0.001 М раствора CsCl ТМ+ Ti + ХИТ/ГА + Cu-ФЦК по данным ИСП-АЭС; б изотерма адсорбции ионов цезия из растворов CsCl ТМ+ Ti + ХИТ/ГА + Cu-ФЦК: (1) – экспериментальная ( $T=296$  К;  $t=60$  мин); (2) – аппроксимация экспериментальных данным по уравнению Ленгмюра.

Для определения сорбционной емкости ТМ+Ti+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК была измерена изотерма адсорбции ионов  $Cs^+$  (рис.6.11б). Экспериментальным путем было установлено, что ТМ+Ti+ХИТ/ГА сорбирует менее 0.001 мг/м<sup>2</sup> ионов цезия. Таким образом, в качестве основного сорбента мы считали ферроцианид меди и калия. Величина адсорбции ( $q$ ) гибридной мембраны составила  $13.4 \pm 1.1$  мг/м<sup>2</sup> ( $C(Cs^+) = 10^{-5}$  М;  $T = 296$  К). Коэффициент сорбции ( $K_d$ ) составил 65% относительно  $10^{-5}$  М раствора CsCl ( $T=296$  К). Подтверждение того, что ионы цезия были сорбированы полученной гибридной мембраной, представлены на РФЭС спектрах (рис.6.8г). В результате аппроксимации адсорбции  $Cs^+$  на ТМ+Ti+ХИТ/ГА+Cu-ФЦК (рис.6.11б) было выявлено, что экспериментальные данные удовлетворительно описываются уравнением Ленгмюра. Предельная величина адсорбции ( $q_{\infty}$ ) была равна  $158 \pm 15$  мг/м<sup>2</sup>. Полученная величина коррелирует с данными в работах [241; 252]. Так, например в работе [252] предлагают подход по получению коллоидостабильных сорбентов для удаления ионов цезия. В качестве основы применяли частицы латекса, которые функционализировались ферроцианидами переходных металлов. Данный вид сорбента имеет предельную величину адсорбции 44.6 мг/г по отношению к ионам цезия. В работе [241] был получен композитный сорбент на основе сферически гранулированного хитозана, модифицированного ферроцианидом меди и калия. Данный вид сорбента имеет предельную величину адсорбции 42.3 мг/г по отношению к ионам цезия. Для сравнения нами была пересчитана предельная величина адсорбции ионов цезия ферроцианидом меди и калия на поверхности нановолоконного слоя и составила  $42 \pm 14$  мг/г. Таким образом можно сделать вывод о том, что волоконные сорбенты могут не уступать по сорбционным

способностям сферически гранулированным сорбентам на основе хитозана, модифицированным ферроцианидными комплексами. Все вышеприведенные данные получены в бинарном растворе хлорида цезия (рН=5.6). Для дополнительного подтверждения эффективности сорбции ионов цезия на получаемых гибридных мембранах требуется провести исследование влияния ионной силы, рН среды и наличия примесных ионов. Эти исследования выходят за рамки представленной работы и являются предметом самостоятельного исследования.

#### 6.1.4 Заключение

Подводя итоги работы по созданию экспериментальных образцов гибридной мембраны для селективной сорбции ионов цезия и задержанию цезия в коллоидной форме, можно сделать ряд предварительных выводов. Концепция создания гибридной мембраны, состоящая в объединении традиционной микрофльтрационной трековой мембраны и нановолоконного слоя из хитозана, модифицированного ферроцианидом калия и меди, может быть технически реализована. Высокая адгезия нановолоконного слоя, полученного методом электроформования, к поверхности мембраны обеспечивается электропроводящим металлическим слоем. В качестве металла был выбран инертный в водных средах титан, а его нанесение было технически реализовано методом магнетронного напыления. Процессы нанесения титана и нановолоконного слоя могут быть осуществлены с использованием рулонных технологий, что является важным условием для масштабирования технологического процесса получения гибридных мембран. Проведено модифицирование нановолоконного слоя из хитозана ферроцианидом меди и калия. Установлено, что ферроцианидные комплексы не формируются на поверхности трековой мембраны, и тем самым оставляют селективную структуру мембраны нетронутой. Показано, что для создания гибридной мембраны толщина нановолоконного слоя не должна превышать 50 мкм. При более высоких толщинах нановолоконного слоя формирующийся слой ферроцианидного комплекса приводит к механическим деформациям исходной трековой мембраны. Удельная производительность гибридной мембраны по чистой воде лишь незначительно уступает таковой для ТМ+Ti. Изучение структуры и морфологии гибридной мембраны с использованием широкого спектра аналитических методов (РЭМ, ПЭМ, РФЭС, РСА, ИК-Фурье спектроскопия) доказывает, что в состав гибридной мембраны входит комплекс ферроцианида калия и меди. Подтверждением способности гибридной мембраны сорбировать ионы цезия из водных растворов является предельная величина адсорбции, равная  $158 \pm 15$  мг/м<sup>2</sup>. Это доказывает правильность методологических подходов к модифицированию нановолоконного слоя из

хитозана ферроцианидом меди и калия, которые ранее были применены для создания сферически гранулированных сорбентов.

## **6.2 Методика получения стерилизующих фильтров на основе гибридных трековых мембран**

В большинстве случаев для ухода за пациентами требуются стерилизующие мембраны. Стерилизующая мембрана определяется как мембрана, способная к полному удалению бактерий, дрожжей и плесневых организмов из обрабатываемой жидкости. Эта мембрана должна обеспечивать стерильный фильтрат при воздействии различных уровней заражения бактериями и гидравлических нагрузках. Для обеспечения такой производительности мембранные устройства и системы тестируются производителем в экстремальных условиях. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 (Асептическое производство медицинской продукции) при проведении испытаний на способность фильтра задерживать микроорганизмы следует использовать провокационные микроорганизмы концентрацией не менее  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> с фильтрами, характеристики которых соответствуют условиям испытаний на целостность. Биологическая нагрузка – популяция жизнеспособных микроорганизмов в жидкости до стадии стерилизующей фильтрации, которая рассчитывается исходя из эффективной площади фильтра.

При испытании микрофильтрационной трековой мембраны с диаметром пор 0.3 мкм на способность задерживать микроорганизмы наблюдается нестерильный поток на выходе. Две микрофильтрационные ТМ обеспечивают стерильный поток на выходе, но удельная производительность ухудшается в 6 раз по сравнению с исходной удельной производительностью ТМ (рис. 6.12). Разработанная гибридная мембрана может выступать в качестве стерилизующей мембраны, если создать более сложную структуру в виде «сэндвича» (который представляет собой две гибридные мембраны, сложенные вместе волокнами слоями навстречу друг другу). Структура в виде «сэндвича» позволяет предотвращать слипание двух трековых мембран, что приводит к падению удельной производительности по воде в 2 раза от исходной удельной производительности ТМ (рис.6.12).

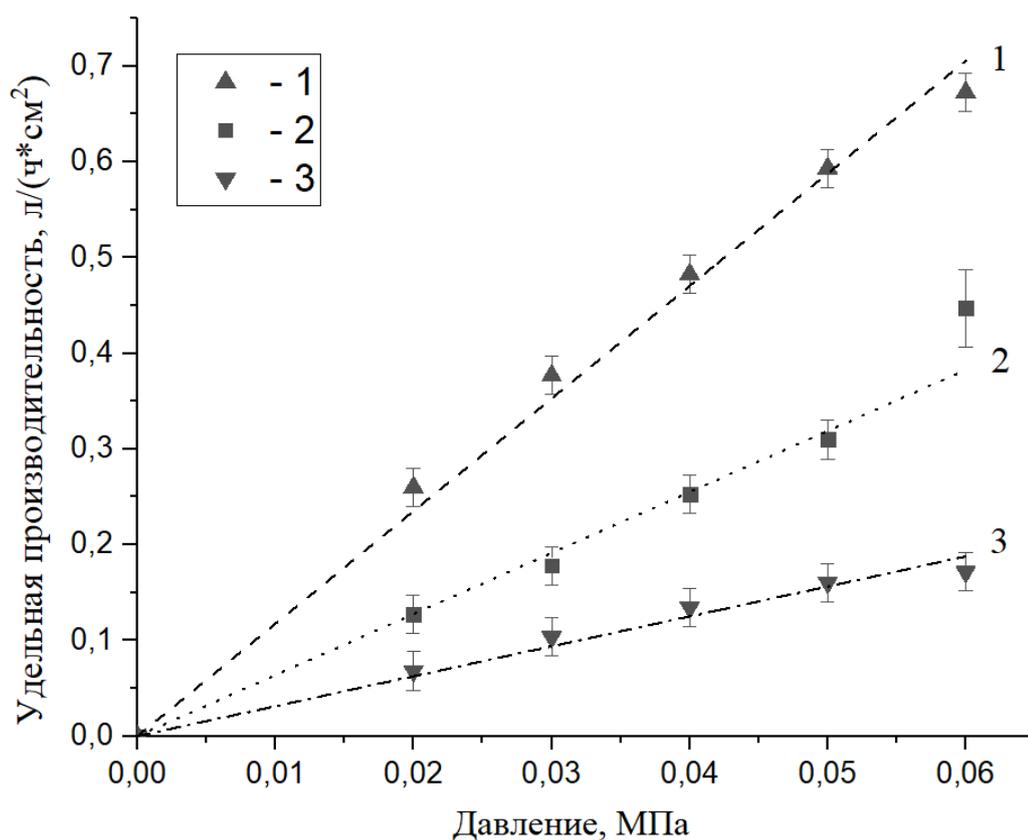


Рис.6.12. Усредненная удельная производительность по воде: 1 – исходная ТМ; 2 – стерилизующий фильтр на основе двух гибридных ТМ; 3 – стерилизующий фильтр на основе двух ТМ.

Учитывая, что результаты фильтрации фиксируются по количеству жизнеспособных микроорганизмов в фильтрате, первоначально было определено соответствие Ед McF  $10^8$  КОЕ суспензии *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 в забуференном физиологическом растворе при температуре 22°C; время экспозиции 30 и 60 мин. Суточную культуру *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 смывали физиологическим раствором, определяли мутность серийных пятикратных разведений суспензии в денсетоламетре. Суспензию с ОП 0.1 McF подвергали серийному десятикратному разведению с динамическим высевом (30, 60 мин) 100 мкл суспензии каждого разведения на чашку с питательным агаром. В табл.6.2 представлены полученные результаты, которые свидетельствуют о сохранении жизнеспособности бактерий *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 при комнатной температуре в течение часа. Необходимая нагрузка для определения стерилизующей способности на фильтр 5 см<sup>2</sup> достигается использованием 0.5 мл бактериальной суспензии с ОП 0.9 McF. Далее, во всех экспериментах использовали бактериальную суспензию объемом 20 мл, полученную путем смешивания 19.5 мл физиологического раствора с 0.5

мл бактериальной суспензии, содержащей  $10^8$  КОЕ/мл *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146.

Таблица 6.2. Результаты определения оптической плотности по стандарту МакФарланда, McF и взаимосвязь с концентрацией клеток *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 в  $\text{см}^3$ .

Разведение	ОП Ед. McF	КОЕ/мл, 30 мин	КОЕ/мл, 60 мин
1:5	13	$10^9$	$10^9$
1:25	5.1	$5 \times 10^8$	$5 \times 10^8$
1:125	0.9	$10^8$	$10^8$
1:625	0.1	$5 \times 10^7$	$5 \times 10^7$
1:6 250	-	$5 \times 10^6$	$5 \times 10^6$
1:62 500	-	$5 \times 10^5$	$5 \times 10^5$
1:625 000	-	$5 \times 10^4$	$5 \times 10^4$
1:62 500 000	-	$5 \times 10^3$	$5 \times 10^3$
1:625 000 000	-	$5 \times 10^2$	$5 \times 10^2$
1:6 250 000 000	-	50	49

Для апробации принятых условий использовали коммерческий фильтр: фильтрующая насадка с  $d$  пор 0.22 и  $d$  мембраны 25 мм, полиэфирсульфон (PES), Merck (Millipore). Фильтрацию бактериальной суспензии проводили с единой микробной нагрузкой  $10^7$  КОЕ/ $\text{см}^2$ , объем суспензии 20 мл, со скоростью фильтрации 0.5; 0.75; и 1 мл/мин. Результаты фильтрации представлены в таблице 6.3 и на рис.6.13а.

Таблица 6.3. Результаты фильтрации бактериальной суспензии *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146  $5 \times 10^7$  КОЕ с использованием коммерческой фильтрующей насадки Merck (Millipore),  $d$  пор 0.22,  $d$  мембраны 25 мм, полиэфирсульфон (PES).

Объем бактериальной суспензии, мл	Скорость фильтрации, мл/мин	Результат посева, 18 ч, 37°C, КОЕ/мл,
20	0.5	0
20	0.75	0
20	1.0	0

Результаты, представленные в табл.6.3 и на рис.6.13а, свидетельствуют об эффективной стерилизующей фильтрации шприцевой насадки Merck (Millipore) при всех использованных скоростных режимах фильтрации.

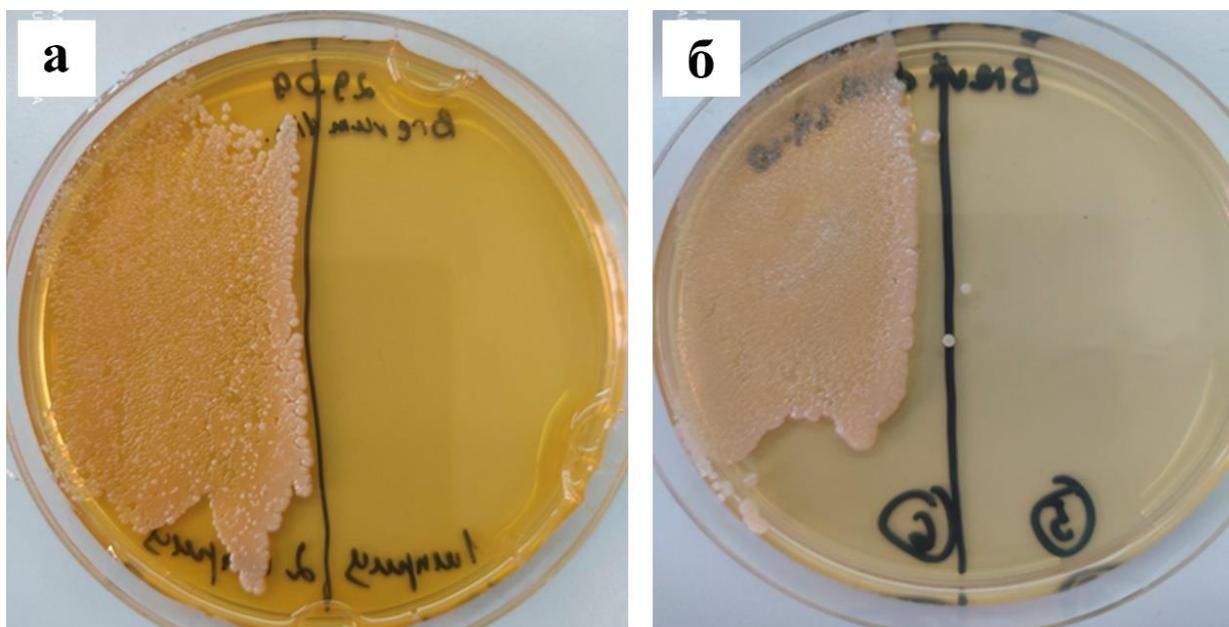


Рис.6.13 Результаты посева по 50 мкл бактериальной суспензии *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146  $5 \times 10^7$  КОЕ до фильтрации (слева) и фильтрата (справа), полученного с помощью: а – шприцевой насадки Merck (Millipore); б – гибридной трековой мембраны. ГРМ агар, инкубация 18 ч, 37°C.

Аналогично были выполнены исследования «сэндвича» из двух гибридных трековых мембран. Результаты представлены в табл.6.4 и на рис.6.13б.

Полученный фильтр на основе «сэндвича» из двух гибридных трековых мембран классифицируется как стерилизующий, если он выдерживает бионагрузку в виде клеток *Brevundimonas diminuta* в количестве не менее  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> обеспечивая стерильный поток на выходе. Исследованные 8 образцов гибридных трековых мембран «сэндвичей» обеспечивают стерилизующую фильтрацию бактериальной суспензии штамма *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 содержащей  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> при скорости потока 0.5-1.0 мл/мин.

Таблица 6.4. Результаты фильтрации бактериальной суспензии *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146  $5 \times 10^7$  КОЕ через «сэндвич» из гибридных трековых мембран,  $d$  пор 0,3 мкм,  $d$  мембраны 25 мм.

№ п/п	Объем бактериальной суспензии, мл	Скорость фильтрации, мл/мин	Результат высева бактериальной суспензии $5 \times 10^7$ , 18 ч, 37°C, КОЕ/мл,	Результат высева фильтрата, 18 ч, 37°C, КОЕ/мл,
1	20	0.5	Сплошной рост	0
2	20	0.5	Сплошной рост	0
3	20	0.75	Сплошной рост	0
4	20	0.75	Сплошной рост	0
5	20	1.0	Сплошной рост	0
6	20	1.0	Сплошной рост	0
7	20	1.0	Сплошной рост	0
8	20	1.0	Сплошной рост	0

### 6.3 Методика получения биосовместимых гибридных трековых мембран для создания раневого покрытия нового поколения

Повреждение кожных покровов в результате воздействия механических, физических или химических факторов, а также хронические раны могут вызвать тяжелые осложнения вплоть до летальных [253]. Для повышения эффективности лечения ведется поиск новых технологий лечения, в том числе с использованием раневых покрытий с заданными функциональными качествами, такими как: гипоаллергенность, отсутствие токсического и местного раздражающего действия, атравматичность при использовании и замене, поддержание микросреды (рН, влажность, тепло и т.д.), защита от экзогенного инфицирования и др. [254–256]. Инновационным подходом в конструировании раневых покрытий нового типа может стать технология получения новых гибридных мембранных материалов, разработанных на базе микрофильтрационной трековой мембраны и нановолоконного слоя из биоразлагаемого природного полимера (хитозан, коллаген, гиалуроновая кислота и т.д.) [245].

Наличие микропор, в сочетании с пластичностью ТМ, может обеспечить, газо- и водопроницаемость, а также атравматичность использования раневого покрытия и защиту от инвазии экзогенной микрофлоры (как было показано в пункте 6.2). Для придания ТМ новых функциональных свойств, как например, цитосовместимость, клеточная адгезия, контролируемое высвобождение биологически активных веществ и др., использовался

метод электроформования на поверхности ТМ нановолоконного биослоя из хитозана и коллагена. В главе 5 было выдвинуто предположение, что гибридные мембраны с нановолоконным слоем, полученным из раствора с низким содержанием уксусной кислоты и сшитого термическим методом, могут применяться в регенеративной медицине ввиду отсутствия большого количества уксусной кислоты и химически вредных соединений, образующихся в процессе сшивки. Использование коллагена в составе биослоя обусловлено его способностью увеличивать биосовместимость и пластичность материала. Коллаген является наиболее распространенным белком межклеточного матрикса, обладает низкой иммуногенностью и биоразлагаемостью [234].

Для получения нановолоконного биослоя использовался 6.5% раствор хитозана, коллагена и ПЭО с массовым соотношением 47.5/47.5/5 частей. Для растворения сухой навески использовали растворитель с низкой концентрацией уксусной кислоты. Процедуру электроформования нановолоконного биослоя производили по методике описанной в главе 5. Для стабилизации биослоя использовали термическую и химическую сшивку. Экспериментально были подтверждены результаты эксплуатационных, физико-химических параметров, биосовместимости и биодegradации гибридной мембраны. Также была подтверждена интенсивность биодеструкции, гемосовместимости, цитотоксичности и пролиферативной активности клеточной популяции на гибридных мембранах с нановолоконным слоем из хитозана, функционализированных коллагеном первого типа.

### **6.3.1 Физико-химические свойства биосовместимых гибридных мембран**

Морфологический анализ поверхности биоматериалов проводится на сканирующем электронном микроскопе. Установлено, что толщина трековой мембраны и толщина напыленного биослоя составляет  $23 \pm 0.5$  и  $5,5 \pm 0.4$  мкм соответственно (рис.6.14). Основным структурным элементом биослоя являются спонтанно переплетенные между собой волокна толщиной  $170 \pm 40$  нм. Полученные результаты показывают, что на поверхности биосовместимых гибридных мембран (БМГ), сшитых термически, волокна на 25–30% толще, чем на поверхности биосовместимых гибридных мембран, сшитых глутаровым альдегидом, при этом количество волокон сопоставимо между собой (рис.6.14).

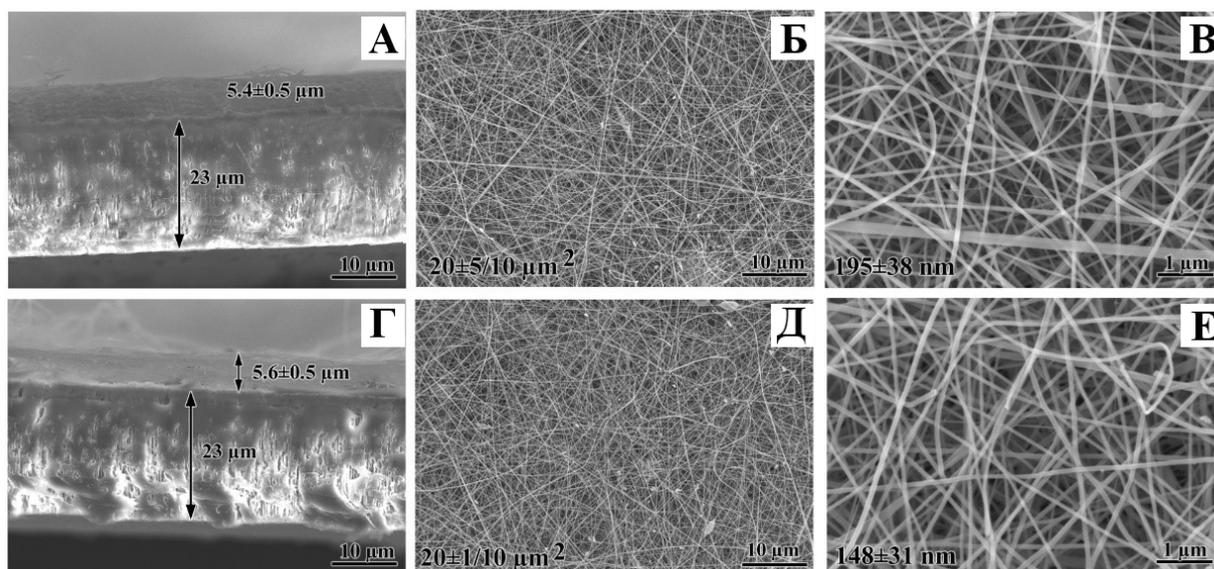


Рис.6.14. Микрофотографии профиля (а, г) и поверхности БГМ/ТЕМП (б, в) и БГМ/ГА (д, е).

Сопоставление полученных результатов с данными литературы показывает, что подобная структура поверхности характерна для всех биоматериалов, полученных методом электроспиннинга [257, 258], в том числе и для сформированных на поверхности ТМ [99].

Механические свойства образцов оценивали, определяя предел прочности на разрыв и относительное удлинение материала при растяжении. Установлено, что после напыления биослоя удлинение мембраны при разрыве увеличивается (Табл. 6.5). Выявлено, что удлинение на разрыв биосовместимых гибридных мембран, сшитых глутаровым альдегидом, на 20% выше, чем у биосовместимых гибридных мембран, сшитых термически. При этом предел прочности образцов не изменялся и сопоставим с ТМ+Тi, без напыленного нановолоконного биослоя (табл.6.5).

Таблица 6.5. Механические свойства биосовместимой гибридной мембраны.

Образец	Прочность, МПа	Относительное удлинение при разрыве, мкм
ТМ + Ti	28.6±2.8	3.42±0.1
БГМ/ТЕМП	29.07±1.04	6.58±0.1
БГМ/ГА	25.64±1.31	8.13±0.1

Полученные биосовместимые гибридные мембраны отличаются от изготовленных ранее наличием в составе коллагена. Как правило, коллаген в состав биоматериалов вносят с целью повышения биосовместимости и эластичности. Полученные результаты согласуются с данными литературы и показывают, что добавление коллагена в состав волокон из хитозана и ПЭО увеличивает пластичность гибридной мембраны на 40%.

Электрокинетические характеристики в раневом покрытии позволяют определить изоэлектрическую точку и знак заряда поверхности. Установлено, что в кислой среде все образцы имеют положительный заряд поверхности. Напыление нановолоконного биослоя приводит к увеличению дзета-потенциала поверхности материалов, при этом заряд биосовместимых гибридных мембран, сшитых термически на 40% выше, чем у биосовместимых гибридных мембран, сшитых глутаровым альдегидом (рис.6.15). С увеличением рН электролита заряд поверхности образцов снижается. Наиболее существенные изменения электрохимических свойств наблюдаются у ТМ+Тi и биосовместимых гибридных мембран, сшитых глутаровым альдегидом, при рН=9 дзета-потенциал поверхности этих материалов снижается до -0.032 и -0.017 В соответственно (рис.6.15). Образец биосовместимых гибридных мембран, сшитых термически, сохраняет положительный дзета-потенциал во всем диапазоне использованных рН электролита (рис. 6.15).

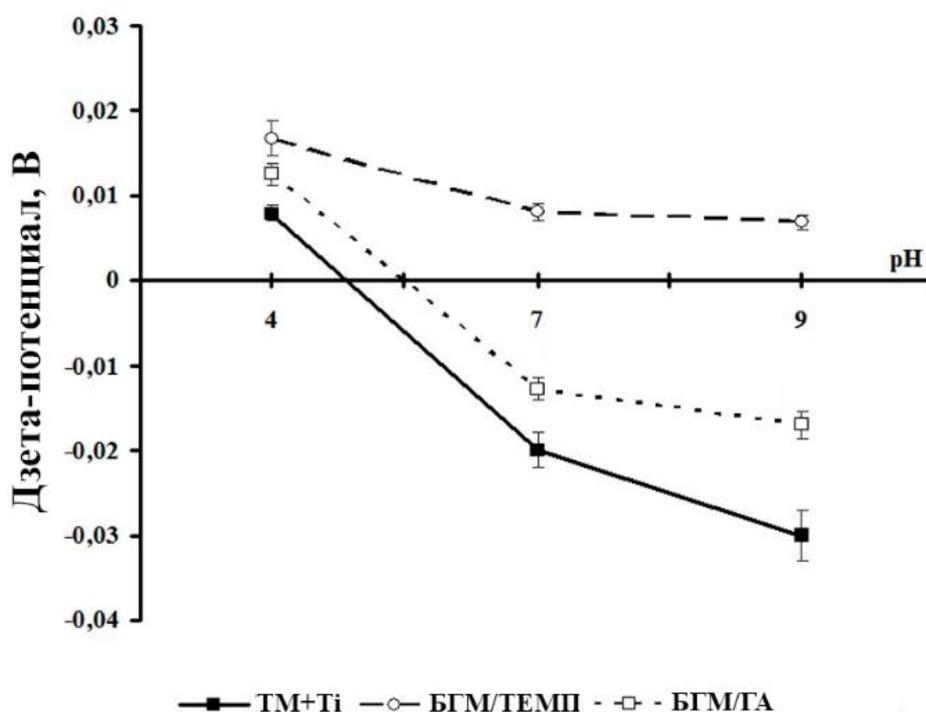


Рис.6.15. Влияние кислотности на дзета-потенциал поверхности биоматериалов.

Таким образом, применяя тот или иной способ стабилизации нановолоконного биослоя на поверхности трековой мембраны, можно варьировать заряд поверхности. Регуляция электрохимических свойств поверхности представляет интерес с точки зрения направленной функционализации биосовместимых гибридных мембран. В качестве методов модифицирования функциональных свойств поверхности используют метод послойной самосборки полимеров, варьирования структуры и соотношения полимеров

[259–261]. Использование химического и термического способа постобработки электросформованных полимеров расширяет репертуар методов функционализации биоматериалов. В то же время следует отметить, что разница потенциалов исследованных материалов составляет около 0,05 В. Пока не известно, насколько существенна эта разница для манипулирования функциональными свойствами биоматериала.

Удельную производительность по воде и газу оценивали для характеристики способности биосовместимых гибридных мембран обеспечивать водо- и газообмен между раневой полостью и окружающей средой. Установлено, что нанесение нановолоконного биослоя на ТМ вызывает снижение газопроницаемости и водопроницаемости биоматериала на 20% на 50% соответственно (рис.6.16а, б). Кроме того установлено, что на проницаемость биоматериала влияет и способ фиксации нановолоконного биослоя. Так, например, удельная производительность по воде биосовместимых гибридных мембран, сшитых термически, в два раза ниже по сравнению с биосовместимыми гибридными мембранами, сшитыми глутаровым альдегидом (рис.6.16а). При этом биосовместимая гибридная мембрана, сшитая термически, демонстрирует высокую газопроницаемость (рис.6.16б).

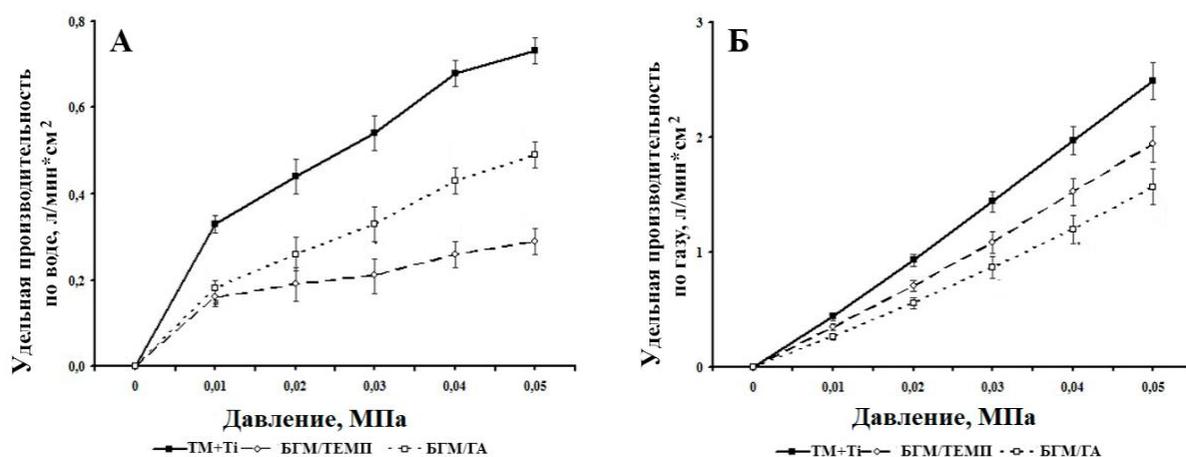


Рис.6.16. Удельная производительность по воде (а) и газу (б) биосовместимых гибридных мембран.

Поддержание оптимальной влажности раневого ложа способствует репарации тканей, а способность биоматериала обеспечивать газо- и влагообмен является одним из требований, предъявляемых к современным раневым повязкам [262, 263]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые биоматериалы способны удалять избыточную влагу из раневой полости.

### 6.3.2 Оценка биодеструкции, биосовместимости и цитотоксичности биосовместимых гибридных мембран

Контактируя с раневой поверхностью, биоматериалы могут подвергаться воздействию сред с разной кислотностью. Анализ микрофотографий показал, что исследуемые образцы обладают разной устойчивостью к деградации в фосфатно-солевом буфере (рис.6.17). После инкубации в фосфатно-солевом буфере волокна биослоя, сшитые глутаровым альдегидом, сохраняют свою форму, а волокна биослоя, сшитые термически, подверглись деградации.

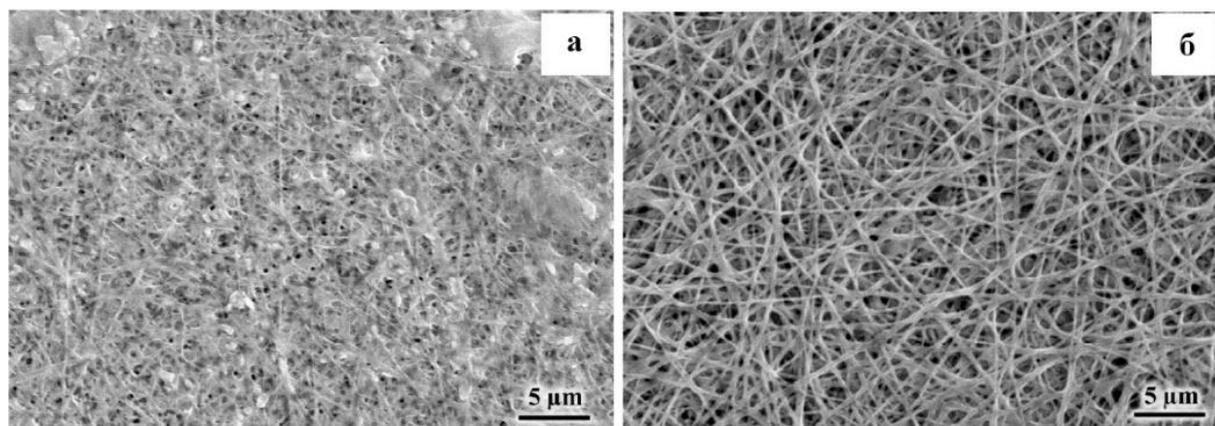


Рис.6.17. Микрофотография поверхности биосовместимых гибридных мембран, сшитых: а – термически; б – глутаровым альдегидом. Инкубация в фосфатно-солевом буфере в течение 48 часов.

Для оценки биосовместимости полученной гибридной мембраны использовались тесты на гемосовместимость и цитотоксичность. При контакте с эритроцитами некоторые материалы могут вызывать деградацию клеток и высвобождение гемоглобина. Уровни гемолиза оценивали путем измерения оптической плотности раствора в результате высвобождения гемоглобина из эритроцитов после разрушения мембраны. Результаты этого теста показывают, способен ли материал вызывать гемолиз. Уровень гемолиза эритроцитов при взаимодействии с биосовместимыми гибридными мембранами показан в табл.6.6. Оптическая плотность положительного и отрицательного контроля составила 2.17 и 0.03, что соответствует 100% и 0% уровням гемолиза. Уровень гемолиза при взаимодействии с биосовместимыми гибридными мембранами колебался от 2% до 5%. Эти значения находятся в пределах установленного диапазона стандарта ISO 10993-4:2002. Это говорит о том, что ТМ+Тi и биосовместимые гибридные мембраны, сшитые термически и глутаровым альдегидом, практически не повреждают мембрану эритроцитов при контакте. Следовательно, данные биоматериалы являются гемосовместимыми.

Таблица 6.6. Гемолиз эритроцитов при контакте с ТМ+Ti и БГМ.

Образец	Оптическая плотность, 570 нм	Гемолиз, %
H <sub>2</sub> O	2.17±0.29	100±8
0.9% NaCl	0.03±0.01	1.5±0.3
ТМ+Ti	0.06±0.01	2.7±0.4
БГМ/ТЕМП	0.05±0.02	2.5±0.7
БГМ/ГА	0.1±0.02	4.8±1.1

Цитотоксичность биоматериалов оценивали по изменению скорости роста фибробластов человека при совместной инкубации с биосовместимыми гибридными мембранами. В контроле через сутки после посева более 90% клеток имели веретеновидную форму тела длиной 129±26 мкм (рис.6.18). Морфометрические характеристики клеток, инкубированных с биосовместимой гибридной мембраной, сшитой термически, сопоставимы с контрольными значениями, большинство клеток веретеновидной формы, с длиной тела 122±25 мкм (рис.6.18). Фибробласты, инкубированные с биосовместимой гибридной мембраной, сшитой глутаровым альдегидом, отличаются по форме и размерам от клеток в контроле. Так примерно у 50% клеток длина тела составляет 87±12 мкм, около 20% клеток имеют сферическую форму и только 30% обладают морфометрическими характеристиками, сопоставимыми с контролем, т.е. имеют длину тела 122±24 мкм.

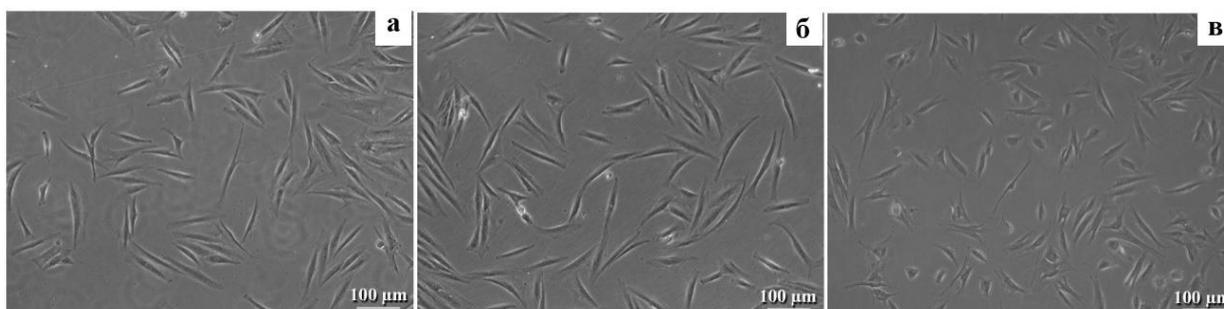


Рис.6.18. Изображение фибробластов через 24 часа после совместной инкубации с биосовместимой гибридной мембраной: а – контроль; б – сшитой термически; в – сшитой глутаровым альдегидом.

В контроле каждые сутки количество клеток увеличивается на 47±12% (рис.6.19), что свидетельствует о нормальной пролиферативной активности клеточной популяции. Установлено, что при совместной инкубации в течение 3 суток образцы ТМ+Ti и биосовместимой гибридной мембраны, сшитой термически, не влияют на пролиферативную активность фибробластов (рис.6.19). Выявлено, что биосовместимая гибридная мембрана, сшитая глутаровым альдегидом, ингибирует пролиферативную активность клеток, наиболее значимые изменения наблюдаются на вторые и третьи сутки

эксперимента. В этот период численность популяции ниже на  $30\pm 6\%$ , по сравнению с контрольной группой (рис.6.19).

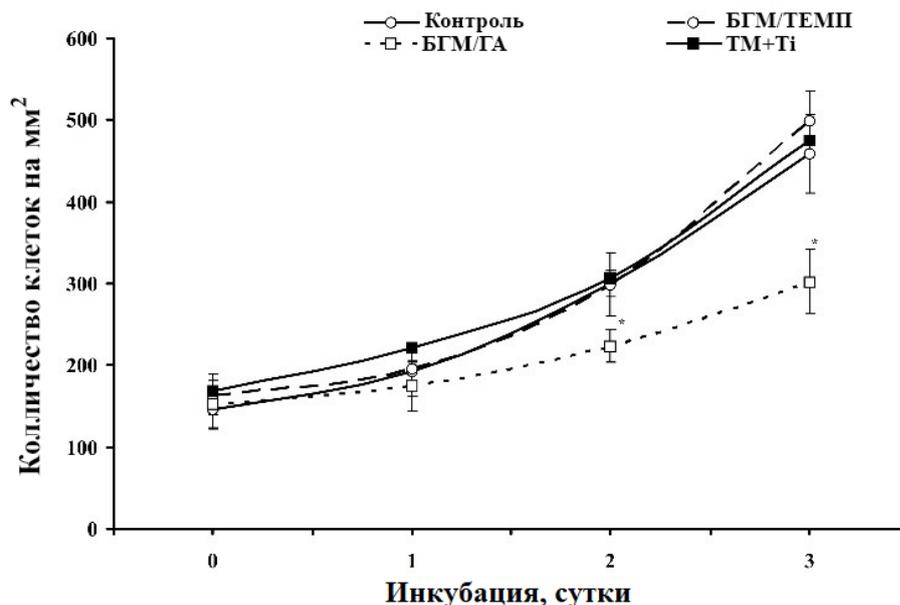


Рис.6.19. Кривая роста фибробластов при инкубации с биоматериалами.

### 6.3.3 Заключение

В проведенном исследовании применялась обработка нановолоконного биослоя парами глутарового альдегида. Эффективность использования паров глутарового альдегида для повышения цитосовместимости биоматериалов показана в работе [264]. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Несмотря на то, что обработка глутаровым альдегидом снижает пролиферативную активность фибробластов, клетки остаются в жизнеспособном состоянии. Способность биосовместимой гибридной мембраны, сшитой глутаровым альдегидом, ингибировать пролиферативную активность фибробластов может использоваться при конструировании биоматериалов с заданными биофункциональными свойствами.

Таким образом, варьируя способ фиксации биополимерного слоя, можно регулировать физико-химические и биофункциональные свойства раневого покрытия. Сочетание высокой биосовместимости натуральных полимеров и стабильности синтетических материалов может стать успешной стратегией при изготовлении раневых покрытий нового поколения с заданными функциональными свойствами. Гибридные мембраны с нанесенным нановолоконным слоем из хитозан/коллагена могут использоваться для производства раневого покрытия.

## Выводы

1. В результате проведенных исследований создана новая гибридная мембрана на основе металлизированной титаном трековой мембраны и нановолоконного слоя из хитозана, полученного методом электроформования. При этом предложен способ и найдены оптимальные режимы модифицирования металлизированной титаном трековой мембраны из полиэтилентерефталата нановолоконным слоем из хитозана с использованием формовочного раствора, содержащего высокую (90%) и низкую концентрацию (5%) уксусной кислоты. Установлено также, что использование проводящего интерфейса из титана увеличивает адгезию нановолокон к поверхности ТМ.

2. Разработан способ рулонного получения металлизированной трековой мембраны с использованием магнетронного напыления титана. Методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии установлено, что в напыленном нанослое Ti содержится соединения титана с азотом, углеродом и кислородом в низких концентрациях.

3. Разработан способ функционализации трековой мембраны ферроцианидным комплексом за счет нановолоконного слоя из хитозана для одновременной селективной сорбции цезия в ионной форме и на коллоидах. Предельная величина адсорбции гибридной мембраны равна  $158 \pm 15$  мг/м<sup>2</sup>. Селективность гибридной мембраны составляет 85.2% по отношению к  $5 \cdot 10^{-5}$  М раствору CsCl.

4. Предложен метод получения стерилизующих фильтров на основе гибридных трековых мембран. Фильтр, полученный на основе «сэндвича» из двух гибридных трековых мембран, можно классифицировать как стерилизующий в соответствии с ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 (выдерживает бионагрузку при фильтрации суспензии бактерий синегнойной палочки типа *Brevundimonas diminuta* в количестве не менее  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> обеспечивая стерильный поток на выходе).

5. Разработан способ функционализации нановолоконного слоя из хитозана коллагеном первого типа на поверхности гибридной мембраны для увеличения биосовместимости трековой мембраны. При этом показано, что уровень гемолиза при взаимодействии с биосовместимыми гибридными мембранами колебался от 2% до 5%. Эти значения находятся в пределах установленного диапазона стандарта ISO 10993-4:2002.

Полученные гибридные мембраны являются основой для создания: новых гибридных мембранно-сорбционных материалов в низконапорных устройствах индивидуальной очистки воды от продуктов радиационного распада; гибридных раневых покрытий с дальнейшим применением в комбустиологии и регенеративной медицине; стерилизующих мембран с возможностью полного удаления бактерий, дрожжей и плесневых организмов из обрабатываемой жидкости.

### Список сокращений и условных обозначений

ТМ	Трековая мембрана
УФ	Ультрафиолетовый
ПЭТФ	Полиэтилентерефталат
ПЭО	Полиэтиленоксид
ГА	Глутаровый альдегид
Ti	Титан
РЭМ	Растровая электронная микроскопия
АСМ	Атомно-силовая микроскопия
ПЭМ	Просвечивающая электронная микроскопия
ИК	Инфракрасный
РФЭС	Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия
РСА	Рентгеноструктурный анализ
РФА	Рентгенофлуоресцентный анализ
МУРР	Малоугловое рентгеновское рассеяние
ИСП-АЭС	Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
ГРМ	Гидролизат рыбной муки
БГМ	Биосовместимая гибридная мембрана
ГМ	Гибридная мембрана
ОП	Оптическая плотность
КОЕ	Колониеобразующие единицы
Cu – ФЦК	Ферроцианидный комплекс меди и калия
ХИТ	Хитозан
ГОСТ	Государственный стандарт
у.е	Условные единицы
S	Площадь
I(Q)	Рассеяния рентгеновских лучей в диапазоне переданных импульсов (Q)
Q	Предельный импульс
pH	Кислотность среды
pI	Изоэлектрическая точка
K	Удельная электропроводность раствора
η	Вязкость раствора

$\varepsilon$	Диэлектрическая проницаемость
$\varepsilon_0$	диэлектрическая постоянная
$\Delta E$	Потенциал течения
$\Delta P$	Перепад давления
$P$	Давление
$C_i$	Концентрация до сорбции
$C_f$	Концентрация после сорбции
$V$	Объем
$q$	Сорбционная емкость
$q_\infty$	предельная величина адсорбции
$R$	Селективность
$T$	Температура
$K_d$	коэффициент сорбции
$\sigma$	Предел прочности
$\zeta$	Дзета-потенциал
$t$	Время
$m$	Масса
$H_2O$	Вода
$KCl$	Хлорид калия
$NaCl$	Хлорид натрия
$CsCl$	Хлорид цезия
$CH_3COOH$	Уксусная кислота
$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	Сульфат меди (II)
$K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$	Гексацианоферрат (II) калия

### Работы, опубликованные по теме диссертации

– Perea O., Rossouw A., **I.I. Vinogradov I.I.** [et al.] Chitosan/PEO nanofibers electrospun on metallized track-etched membranes: fabrication and characterization // *Materials Today Chemistry*. – 2021. – V.20. – P. 13.

– Арно Россоу, **Виноградов И. И.**, Серпионов Г. В. [и др.] Композитная трековая мембрана, получаемая методом магнетронного напыления нанослоя титана // *Мембраны и Мембранные технологии*. — 2022. — Т.12. — № 3. — С. 1-13.

– Arnoux Rossouw, Boris Gorberg, **Piya Vinogradov** [et al.] Ti and TiO<sub>2</sub> magnetron sputtering in roll-to-roll fabrication of hybrid membranes // *Surfaces and Interfaces* – 2022. – V.31. – P.11.

– **Виноградов И. И.**, Серпионов Г. В. Петрик Л, Нечаев А.Н. Композитная мембрана на основе трековой мембраны и нанокаркаса хитозана // *Мембраны и Мембранные технологии* — 2021. — Т.11. — № 6. — С. 447-459.

– **Виноградова И. И.**, Еремин П. С., Поддубиков А. В. [и др.] Биопластичный материал на основе ионно-трековых раневых покрытий и нанокаркаса хитозана // *Биотехнология* — 2021. — Т.37. — № 5. — С. 55-60.

– Серпионов Г.В., Кошлань Н.А., **Виноградов И.И.** [и др.] Возможность применения ионно-трековых матриц на основе полиэфиров для создания искусственной соединительной ткани // *Биотехнология* — 2021. — Т.37. — № 5. — С. 66-71.

– Markov P. A., **Vinogradov I. I.**, Elena Kostromina [et al.] A wound dressing based on a track-etched membrane modified by a biopolymer nanoframe: physical, chemical, and biological characteristics// *Eur. Polym. J.*– 2022. – V. 181. – P. 111709.

– Dmitry Temnov, Arnoux Rossouw, **Piya Vinogradov** [et al.] / Thermo-activation spectroscopy of track-etched membranes based on polyethylene terephthalate films irradiated by swift Xe ions // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2022. V. 191. – P. 109868.

### Тезисы докладов на научных конференциях

– **Виноградов И.И.**, Нечаев А.Н., Арно Россоу Композитные мембраны на основе трековой мембраны и нано-каркасов хитозана // *Наука России: Цели и задачи. Сборник научных трудов по материалам XXVII международной научно-практической конференции*. – 2021. – Т.1. – С. 106-109.

– **Виноградов И.И.**, Нечаев А.Н., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р. Биоактивный биопластичный материал на основе ионно-трековых раневых покрытий и нано-каркаса хитозана // *Материалы международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития»* – 2021. – С. 22.

– **Виноградов И.И.**, Андреев Е.В., Юшин Н.С. Гибридная трековая мембрана с возможностью селективной сорбции ионов цезия – 137 // МЕМБРАНЫ-2022. XV Юбилейная всероссийская научная конференция (с международным участием): тезисы докладов. – 2021. – С. 137-139.

– Густова М.В., **Виноградов И.И.**, Густова Н.С., Нечаев А.Н. Изучение сорбции цезия модифицированной трековой мембраной // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022»: сборник тезисов. – 2022. – С.86.

## Список литературы

1. Apel, P. Y. Track-Etching // Encyclopedia of Membrane Science and Technology. – Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2013. – Vol. 192. – P. 1-25.
2. Волков, В. В., Мчедлишвили Б. В., Ролдугин В. И. [и др.] Мембраны и нанотехнологии // Российские нанотехнологии. – 2008. – Т. 3. – № 11-12. – С. 67-101.
3. Cherkasov A. N., Tsareva S. V, Polotsky A. E. Selective properties of ultrafiltration membranes from the standpoint of concentration polarization and adsorption phenomena // Journal of Membrane Science. – 1995. – Vol. 104. – № 1-2. – P. 157-164.
4. Yoshida M., Asano M., Omichi H. [et al.] Substrate-specific functional membranes based on etched ion tracks // Radiation Measurements. – 1997. – Vol. 28. – № 1-6. – P. 799-810.
5. Флеров Г. Н., Барашенков В. С. Практические применения пучков тяжелых ионов // Успехи физич. наук. – 1974. – Т. 114. – С. 351-373.
6. Зварова Т. С., Гвоздев Б. А., Звара И. К методике изготовления ядерных фильтров // Деп. публ. ОИЯИ Дубна. – 1974. – Т. 1. – С. 1-14.
7. United States Patent Office № 3,303,085. Molecular sieves and method for producing same: Ser.No. 176,320: Filed Feb. 28, 1962. Price P. B., Walker R. M.; P. 6.
8. Price P. B., Walker R. M. Chemical etching of charged-particle tracks in solids // Journal of Applied Physics. – 1962. – Vol. 33. – № 12. – P. 3407-3412.
9. Флеров Г. Н. Синтез сверхтяжелых элементов и применение методов ядерной физики в смежных областях // Вестник АН СССР. – 1984. – Т. 4. – С. 35-48.
10. Березкин В. В., Нечаев А. Н., Фомичев С. В. Ядерные фильтры с ионоселективными свойствами // Коллоидная химия. – 1991. – Т. 53. – № 2. – С. 339-342.
11. Apel P. Y., Penionzhkevich Y. E., Cherepanov E. A. Ion-track membranes and their use in biological and medical applications // AIP Conference Proceedings. – AIP, 2007. – Vol. 912. – P. 488-494.
12. Apel P. Y., Dmitriev S. N. Micro- and nanoporous materials produced using accelerated heavy ion beams // Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol. – 2011. – Т. 54. – № 5. – P. 866-870.
13. Apel P. Y. Track etching technique in membrane technology // Radiation Measurements. – 2001. – Vol. 34. – № 1-6. – P. 559-566.
14. Березкин В. В., Нечаев А. Н., Мчедлишвили Б. В. Трековые мембраны как модельная

пористая система для исследовани механизма разделения многокомпонентных растворов электролитов // Коллоидный журнал. – 1995. – Т. 57. – С. 599-602.

15. Патент № 98115562 Российская Федерация, МПК F24F 3/147 (2000.01). Диффузионный газообменник: №2116117: : заявлено 08.11.1998: опубликовано: 10.06.2000. Шестаков В. Д., Демкин В. П., Кузнецов В. И., Тычков Ю. И.; заявители и патентообладатели – 7 с.

16. Шестаков В. Д., Демкин В. П., Кузнецов В. И., Тычков Ю. И. Чистое помещение с газообменным устройством на основе трековых мембран // Крит. технол. Мембраны. – 2000. – Т. 5. – С. 126-127.

17. Тычков Ю. И., Смольков А. В., Куликов Л. Б., Форстьян В. И. Новые изделия медицинской техники на основе трековых мембран // Тезисы докладов .Всеросс. науч. конф. “Мембраны-2001”. – 2001. – С. 81.

18. Pasternak C. A., Alder G. M., Apel P. Y. [et al.] Model pores for biological membranes: the properties of track-etched membranes // Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, В. – 1995. – Vol. 105. – № 1-4. – P. 332-334.

19. Воинов В. А., Зеликсон Б. М., Мчедлишвили Б. В. О некоторых особенностях гемодинамики в мембранном плазмофилт্রে ПМФ // Научно-технические ведомости СПбГТУ. – 1998. – Т. 2-3. – С. 124.

20. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез // С.-Пб.: Эскулап. – 1999. – С. 124.

21. Фурсов Б. И., Сотов М. И., Тимохович В. П. Динамический мембранный плазмофилт্রে // Тезисы докладов .Всеросс. науч. конф. “Мембраны-2001”. – 2001. – С. 81.

22. Андреев Д. Ю., Парамонов Б. А., Мухтарова А. М. Современные Раневые Покрытия. Часть I // Вестник Хирургии Имени И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168. – № 3.

23. Митрофанов А. В. Применение трековых мембран в солнечной рентгеновской астрономии. // Тезисы докладов .Всеросс. науч. конф. «Мембраны-2001». – 2001. – С. 91.

24. Martin C. R. Nanomaterials : A Membrane-Based Synthetic Approach // Science – 1994. – Т. 266.

25. Mitrofanov A. V., Tokarchuk D. N., Gromova T. I. [et al.] Fabrication of metal microtubes using particle track membranes processing // Radiation Measurements. – 1995. – Vol. 25. – № 1-4. – P. 733-734.

26. Hulteen J. C., Martin C. R. A general template-based method for the preparation of nanomaterials // *Journal of Materials Chemistry*. – 1997. – Vol. 7. – № 7. – P. 1075-1087.
27. Патент № 2 186 663 Российская Федерация, МПК В23Н 7/22 (2006.01). Система многостержневых электродов нано- и субмикронных диаметров для электроэрозионной обработки поверхностей твердых тел: № 2000116800/02 : заявлено 23.06.2000: опубликовано: 10.08.2002. Дмитриев С. Н., Реутов В. Ф., Реутов И. В.; заявители и патентообладатели – 7 с.
28. Dauginet-De Pra L., Ferain E., Legras R., Demoustier-Champagne S. Fabrication of a new generation of track-etched templates and their use for the synthesis of metallic and organic nanostructures // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2002. – Vol. 196. – № 1-2. – P. 81-88.
29. Vilensky A. I., Larionov O. G., Gainutdinov R. V. [et al.] The heavy ion tracks in polymers investigation by means of high-effective liquid chromatography and atomic-force microscopy // *Radiation Measurements*. – 2001. – Vol. 34. – № 1-6. – P. 75-80.
30. Апель П. Ю., Блонская И. В., Иванов О. М. [и др.] Получение ионоселективных мембран из облученных тяжелыми ионами ПЭТФ пленок: критические параметры процесса // *Мембраны и мембранные технологии*. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 113-124.
31. Orelovich O. L., Apel P. Y. Oxidative preparation of porous polymer samples for SEM // *Europ. Microscopy and analysis*. – 2003. – Vol. 82. – P. 11-13.
32. Chipara M. I., Reyes-Romero J. Electron spin resonance investigations on polycarbonate irradiated with U ions // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2001. – Vol. 185. – № 1-4. – P. 77-82.
33. Beriozkin V. V., Zagorsky D. L., Nechaev A. N. [et al.] The track membrane porous structure and selective properties investigation // *Radiation Measurements*. – 2001. – Vol. 34. – № 1-6. – P. 593-595.
34. Ferain E., Legras R. Pore shape control in nanoporous particle track etched membrane // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. – 2001. – Vol. 174. – № 1-2. – P. 116-122.
35. Huisman I. H., Prádanos P., Calvo J. I., Hernández A. Electroviscous effects, streaming potential, and zeta potential in polycarbonate track-etched membranes // *Journal of Membrane Science*. – 2000. – Vol. 178. – № 1-2. – P. 79-92.

36. Загорский Д. Л., Березкин В. В., Виленский А. И. Электронная микроскопия трековых мембран из полиимида и полиметилметакрилата // Поверхность. – 2000. – Т. 2. – С. 41-45.
37. Черкасов А. Н. Экспресс-анализ структуры ультрафильтрационных мембран в ходе их разработки // Крит. технол. Мембраны. – 2002. – Т. 14. – С. 3-17.
38. Hernández A., López R., Calvo J. I., Prádanos P. Network microcapillary model for electrokinetic phenomena through microporous membranes // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 1998. – Vol. 145. – № 1-3. – P. 11-24.
39. Березкин В. В., Волков В. И., Киселева О. А. Заряд пор трековых мембран из полиэтилентерефталата // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 65. – С. 129-131.
40. Ермакова Л. Е., Сидорова М. П., Безрукова М. Е. Фильтрационные и электрокинетические характеристики трековых мембран // Коллоидный журнал. – 1998. – Т. 60. – С. 763-770.
41. Хохлова Т. Д., Мchedlishvili Б. В. Адсорбция белков на полиэтилен-терефталатных мембранах, модифицированных  $\gamma$ -аминопропилтриэтокси-силаном // Коллоидный журнал. – 1996. – Т. 58. – С. 846-848.
42. Митрофанов Н. В., Нечаев А. Н., Хохлова Т. Д., Мchedlishvili Б. В. Адсорбция белков и красителей на полиэтилентерефталатных трековых мембранах, модифицированных полимерами // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 65. – № 2. – С. 222-225.
43. Шатаев Л. К., Ряднова И. Ю., Нечаев А. Н. [и др.] Особенности смачивания и адсорбционных свойств трековых мембран на основе полиэтилентерефталата // Коллоидный журнал. – 2000. – Т. 62. – № 1. – С. 126-132.
44. Хохлова Т. Д., Виленский А. И., Мchedlishvili Б. В. Адсорбционные свойства ультрафильтрационных трековых мембран из полиэтилен-терефталата и поликарбоната // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 65. – С. 248.
45. Apel P. Swift ion effects in polymers: Industrial applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2003. – Vol. 208. – № 1-4. – P. 11-20.
46. Fleischer R. L., Price P. B., Walker R. M. Nuclear Tracks in Solids: Principles and Applications // Psychometric theory. – 1991. – Vol. 13. – № 48. – P. 1991.

47. Гикал Б. Н., Дмитриев С. Н., Гульбекян Г. Г. [и др.] Ускорительный комплекс иц-100 для проведения научно-прикладных исследований // Письма в журнал физика элементарных частиц и атомного ядра. – 2008. – Т. 5. – № 1. – С. 59-85.
48. Apel P. Y., Ovchinnikov V. V. Capillary contraction of small pores and latent track parameter measurements in polymers // Radiation Effects and Defects in Solids. – 1993. – Vol. 126. – № 1-4. – P. 217-220.
49. Apel P. Y., Bobreshova O. V., Volkov A. V. [et al.] Prospects of Membrane Science Development // Membranes and Membrane Technologies. – 2019. – Vol. 1. – № 2. – P. 45-63.
50. Apel P. Y., Blonskaya I. V., Ivanov O. M. [et al.] Creation of Ion-Selective Membranes from Polyethylene Terephthalate Films Irradiated with Heavy Ions: Critical Parameters of the Process // Membranes and Membrane Technologies. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. 98-108.
51. Апель, П. Ю. Радиационно-химическая модификация полиэтилентерефталатных пленок при облучении ускоренными тяжелыми ионами и разработка ультрафильтрационных мембран: специальность 02.00.09 «Химия высоких энергий»: дис. канд. на соискание ученой степени кандидата химических наук / Апель Павел Юрьевич - Дубна, 1985. - 163 с.
52. Apel P. Y., Blonskaya I. V., Levkovich N. V., Orelovich O. L. Asymmetric track membranes: Relationship between nanopore geometry and ionic conductivity // Petroleum Chemistry. – 2011. – Vol. 51. – № 7. – P. 555-567.
53. Ramírez P., Apel P. Y., Cervera J., Mafé S. Pore structure and function of synthetic nanopores with fixed charges: Tip shape and rectification properties // Nanotechnology. – 2008. – Vol. 19. – № 31.
54. Dmitriev S. N., Kravets L. I., Sleptsov V. V., Elinson V. M. Water permeability of poly(ethylene) terephthalate track membranes modified in plasma // Desalination. – 2002. – Vol. 146. – № 1-3. – P. 279-286.
55. Li N., Yu S., Harrell C. C., Martin C. R. Conical Nanopore Membranes. Preparation and Transport Properties // Analytical Chemistry. – 2004. – Vol. 76. – № 7. – P. 2025-2030.
56. Apel P. Y., Korchev Y. E., Siwy Z. [et al.] Diode-like single-ion track membrane prepared by electro-stopping // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2001. – Vol. 184. – № 3. – P. 337-346.
57. Апель П. Ю., Дмитриев С. Н. Оптимизация Формы Пор Трековых Мембран //

Критические технологии. Мембраны. – 2004. – Т. 3. – № 23. – С. 32-37.

58. Черкасов А. Н., Пасечник В. А. Мембраны и сорбенты в биотехнологии // Ленинград : Химия, 1991. – 226 с.
59. Апель П. Ю., Дидык А. Ю., Житарюк А. А. Свойства трековых мембран с различными структурными характеристиками // Научное приборостроение. – 1995. – Т. 5. – № 1-2. – С. 50-56.
60. Дытнерский Ю. И. Мембранные процессы разделения жидких смесей // Москва : Химия, 1975. – 228 с.
61. Березкин В. В., Буряков А. Н., Загорский Д. Л. Исследование структурно-селективных свойств трековых мембран методом растровой электронной микроскопии // Известия академии наук. Физическая серия. – 1998. – Т. 62. – № 3. – С. 528-532.
62. Dinelli F. Surface morphology and crystallinity of biaxially stretched PET films on the nanoscale // Polymer. – 2000. – Vol. 41. – № 11. – P. 4285-4289.
63. Akulinchev A. M., Abonosimov O. A., Lazarev S. I. Research into Electric Baromembrane Separation of Industrial Process Solutions Containing Ions of Heavy Metals Pb, Cd, Fe // Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 120-128.
64. Кузнецов В.И., Овчинников В.В., Селезнев В.Д. Определение радиуса пор мембран сетчатого типа газодинамическим способом // Сообщ. Объед. ин-та ядер. исслед. – 1987.
65. Брок Т. Мембранная фильтрация // – Москва : МИР, 1987. – 464 с.
66. Брык М. Т., Цапюк Е. А. Ультрафильтрация // Киев : Наукова думка, 1989. – 288 с.
67. Хванг С. Т., Каммермейер К. Мембранные процессы разделения // Москва : Химия, 1981.
68. Мулдер М. Введение в мембранную технологию // Москва : МИР, 1999. – 513 с.
69. Саббатовский К. Г., Виленский А. И., Соболев В. Д. [и др.] Электроповерхностные и структурные свойства трековых мембран на основе полиэтилентерефталата // Коллоидный журнал. – 2012. – Т. 74. – № 3. – С. 353-358.
70. Саббатовский К. Г., Виленский А. И., Соболев В. Д. Электроповерхностные свойства облученных тяжелыми ионами пленок полиэтилентерефталата и трековых мембран на их основе // Коллоидный журнал. – 2016. – Т. 78. – № 4. – С. 534-536.

71. Березкин В. В., Нечаев А. Н., Митрофанов Н. В. Влияние адсорбции поливалентных металлов на электроповерхностные и ионо-селективные свойства трековых наночистров // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 63. – № 3. – С. 311-315.
72. Жданов Г. С., Китаева Н. К., Баннова Е. А. [и др.] Основные подходы к модификации трековых мембран из полиэтилентерефталата // Критические технологии. Мембраны. – 2004. – Т. 2. – № 22. – С. 3-8.
73. Meng T., Xie R., Chen Y. C. [et al.] Thermo-responsive affinity membrane with nano-structured pores and grafted poly(N-isopropylacrylamide) surface layer for hydrophobic adsorption // Journal of Membrane Science. – 2010. – Vol. 349. – № 1-2. – P. 258-267.
74. Asano M., Yamaki T., Yoshida M. Effect of  $\gamma$ -irradiation on latent tracks of polyethylene terephthalate (PET) film // Chemical Physics Letters. – 2005. – Vol. 406. – № 1-3. – P. 188-191.
75. Mas A., Shkinev V. [et al.]. Improvement of performances of PET track membranes by plasma treatment // European Polymer Journal. – 2002. – Vol. 38. – № 2. – P. 203-209.
76. Soto Espinoza S. L., Arbeitman C. R., Clochard M. C., Grasselli M. Functionalization of nanochannels by radio-induced grafting polymerization on PET track-etched membranes // Radiation Physics and Chemistry. – 2014. – Vol. 94. – № 1. – P. 72-75.
77. Машенцева А. А., Хасен Т. Г., Краснов В. А. [и др.] Модификация поверхности ПЭТФ трековых мембран функциональными мономерами под воздействием ускоренных электронов // Вестник НЯЦ РК. – 2020. – Т. 1. – С. 5-11.
78. Korolkov I. V., Mashentseva A. A., Güven O. [et al.] Protein fouling of modified microporous PET track-etched membranes // Radiation Physics and Chemistry. – 2018. – Vol. 151. – P. 141-148.
79. Bositykh E. O., Sohoreva V. V., Pichugin V. F. Potential use of nuclear track membranes in ophthalmology // Petroleum Chemistry. – 2014. – Vol. 54. – № 8. – P. 267-271.
80. Филиппова Е. О., Кривошеина О. И., Запускалов И. В. Интрастромальная имплантация трековых полимерных мембран в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 137-139.
81. Филиппова Е. О., Пичугин В. Ф., Хлусов И. А. [и др.] Поверхностные свойства и биосовместимость *in vitro* трековой мембраны на основе полиэтилентерефталата после комбинированного воздействия атмосферной низкотемпературной плазмы и

- ионизирующего // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 152-162.
82. Сергеев А. В., Хатайбе Е. В., Березкин В. В. [и др.] Газофазная модификация поверхности полимерных пленок, облученных тяжелыми ионами, и трековых наночастиц дифторидом ксенона // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 65. – № 1. – С. 93-97.
83. Dmitriev S., Kravets L., Sleptsov V. [et al.] A high-frequency plasma-discharge effect on poly(ethylene) terephthalate films exposed to heavy ions // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2000. – Vol. 171. – № 4. – P. 448-454.
84. Bogaerts A., Neyts E., Gijbels R., J. van der Mullen Gas discharge plasmas and their applications // Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy. – 2002. – Vol. 57. – № 4. – P. 609-658.
85. Пронин В. А., Горнов В. Н., Липин А. В. [и др.] Ионно-лучевой метод модификации поверхности трековых мембран // Журнал технической физики. – 2001. – Т. 71. – № 11. – С. 96-100.
86. Fink D., Rojas-Chapana J., Petrov A. [et al.] The “artificial ostrich eggshell” project: Sterilizing polymer foils for food industry and medicine // Solar Energy Materials and Solar Cells. – 2006. – Vol. 90. – № 10. – P. 1458-1470.
87. Алисиенок О. А., Шидловская В. Г., Мельникова Г. Б. [и др.] ПЭТФ-Мембраны модифицированные диоксидом титана // Актуальные проблемы физики твердого тела: сборник докладов VIII Международной научной конференции. – 2018. – Т. 3. – С. 206-208.
88. Shen Y. G., Mai Y. W., Zhang Q. C. [et al.] Residual stress, microstructure, and structure of tungsten thin films deposited by magnetron sputtering // Journal of Applied Physics. – 2000. – Т. 87. – № 1. – С. 177-187.
89. Prasanna Kumari T., Manivel Raja M., Kumar A. [et al.] Effect of thickness on structure, microstructure, residual stress and soft magnetic properties of DC sputtered Fe<sub>65</sub>Co<sub>35</sub> soft magnetic thin films // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2014. – Т. 365. – С. 93-99.
90. Maksimov A. I. Vacuum-plasma and plasma-solution modification of macromolecular compounds. Potentials and limitations // Khimicheskie Volokna. – 2004. – Vol. 36. – № 5. – P. 22-25.

91. Khlebnikov N., Polyakov E., Borisov S. [et al.] Composite materials obtained by the ion-plasma sputtering of metal compound coatings on polymer films // *Japanese Journal of Applied Physics*. – 2016. – Vol. 55. – № 1.
92. Kravets L. I., Gilman A. B., Yablokov M. Y. [et al.] Surface and electrochemical properties of polypropylene track membrane modified by plasma of non-polymerizing gases // *Russian Journal of Electrochemistry*. – 2013. – Vol. 49. – № 7. – P. 680-692.
93. Park S. C., Yoon S. S., Nam J. D. Surface characteristics and adhesive strengths of metal on O<sub>2</sub> ion beam treated polyimide substrate // *Thin Solid Films*. – 2008. – Vol. 516. – № 10. – P. 3028-3035.
94. Seshan K. *Handbook of Thin Film Deposition: Techniques, Processes, and Technologies: Third Edition* // 2012. – 1-392 с.
95. Патент № 2 555 264 Российская Федерация, МПК C23C 14/35(2006.01). Узел катода магнетронного распылителя: № 2014110431/02 : заявлено 2014.03.18: опубликовано: 2015.07.10. Б. Горберг, А. Иванов, О. Мамонтов, В. Стегнин; заявители и патентообладатели – 6 с.
96. Artoshina O. V., Milovich F. O., Rossouw A. [et al.] Structure and phase composition of thin TiO<sub>2</sub> films grown on the surface of metallized track-etched polyethylene terephthalate membranes by reactive magnetron sputtering // *Inorganic Materials*. – 2016. – Vol. 52. – № 9. – P. 945-954.
97. Bode-Aluko C. A., Laatikainen K., Perea O. [et al.] Fabrication and characterisation of novel nanofiltration polymeric membrane // *Materials Today Communications*. – 2019. – Vol. 20. – P. 100580.
98. Perea O., Laatikainen K., Bode-Aluko C. [et al.] Adsorption of Ce<sup>3+</sup> and Nd<sup>3+</sup> by diglycolic acid functionalised electrospun polystyrene nanofiber from aqueous solution // *Separation and Purification Technology*. – 2020. – Vol. 233. – P. 116059.
99. Perea O., Uche C., Bublikov P. S. [et al.] Chitosan/PEO nanofibers electrospun on metallized track-etched membranes: fabrication and characterization // *Materials Today Chemistry*. – 2021. – Vol. 20. – P. 100416.
100. Gibson P., Schreuder-Gibson H., Rivin D. Transport properties of porous membranes based on electrospun nanofibers // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2001. – Vol. 187. – № 188. – P. 469-481.

101. Schreuder-Gibson H., Gibson P., Senecal K. [et al.] Protective textile materials based on electrospun nanofibers // *Journal of Advanced Materials*. – 2002. – Vol. 34. – № 3. – P. 44-55.
102. Yang Z., Peng H., Wang W., Liu T. Crystallization behavior of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/layered double hydroxide nanocomposites // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2010. – Vol. 116. – № 5. – P. 2658-2667.
103. Gopal R., Kaur S., Feng C. Y. [et al.] Electrospun nanofibrous polysulfone membranes as pre-filters: Particulate removal // *Journal of Membrane Science*. – 2007. – Vol. 289. – № 1-2. – P. 210-219.
104. Singh G., Rana D., Matsuura T. [et al.] Removal of disinfection byproducts from water by carbonized electrospun nanofibrous membranes // *Separation and Purification Technology*. – 2010. – Vol. 74. – № 2. – P. 202-212.
105. Tijting L. D., Choi J. S., Lee S. [et al.] Recent progress of membrane distillation using electrospun nanofibrous membrane // *Journal of Membrane Science*. – 2014. – Vol. 453. – P. 435-462.
106. Feng C., Khulbe K. C., Matsuura T. [et al.] Production of drinking water from saline water by air-gap membrane distillation using polyvinylidene fluoride nanofiber membrane // *Journal of Membrane Science*. – 2008. – Vol. 311. – № 1-2. – P. 1-6.
107. Tucker N., Stanger J. J., Staiger M. P. [et al.] The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995 // *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*. – 2012. – Vol. 7. – № 3. – P. 63-73.
108. Alturaiki S., Lamphon H., Edrees H., Ahlquist M. Efficacy of 3 different irrigation systems on removal of calcium hydroxide from the root canal: a scanning electron microscopic study // *Journal of endodontics*. – 2015. – Vol. 41. – № 1. – P. 97-101.
109. Söderlund H., Kääriäinen L., Von Bonsdorff C.H., Weckström P. Properties of Semliki Forest virus nucleocapsid // *Virology*. – 1972. – Vol. 47. – № 3. – P. 753-760.
110. Izvestiya. On the 100th anniversary of the birth of I.V. Petryanov-Sokolov // *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*. – 2007. – Vol. 43. – № 3. – P. 395-395.
111. Baumgarten P. K. Electrostatic spinning of acrylic microfibers // *Journal of Colloid And Interface Science*. – 1971. – Vol. 36. – № 1. – P. 71-79.
112. Taylor G. Disintegration of water drops in an electric field // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*. – 1964. – Vol. 280. – № 1382.

– P. 383-397.

113. Doshi J., Reneker D. H. Electrospinning process and applications of electrospun fibers // Conference Record - IAS Annual Meeting (IEEE Industry Applications Society). – 1993. – Vol. 3. – P. 1698-1703.

114. Филатов, Ю. Н. Электроформование волокнистых материалов (ЭФВ-Процесс) // Москва, 2001. – 297 с.

115. Серак V. M., Hulteen J. C., Che G. [et al.] Chemical Strategies for Template Syntheses of Composite Micro- and Nanostructures // Chemistry of Materials. – 1997. – Vol. 9. – № 5. – P. 1065-1067.

116. Kovtyukhova N. I., Martin B. R., Mbindyo J. K. N. [et al.] Layer-by-layer self-assembly strategy for template synthesis of nanoscale devices // Materials Science and Engineering C. – 2002. – Vol. 19. – № 1-2. – P. 255-262.

117. Reneker D. H., Yarin A. L. Electrospinning jets and polymer nanofibers // Polymer. – 2008. – Vol. 49. – № 10. – P. 2387-2425.

118. Ma H., Burger C., Hsiao B. S., Chu B. Ultra-fine cellulose nanofibers: New nano-scale materials for water purification // Journal of Materials Chemistry. – 2011. – Vol. 21. – № 21. – P. 7507-7510.

119. Feng C., Khulbe K. C., Matsuura T. [et al.] Preparation and characterization of electrospun nanofiber membranes and their possible applications in water treatment // Separation and Purification Technology. – 2013. – Vol. 102. – P. 118-135.

120. Persano L., Camposeo A., Tekmen C., Pisignano D. Industrial upscaling of electrospinning and applications of polymer nanofibers: A review // Macromolecular Materials and Engineering. – 2013. – Vol. 298. – № 5. – P. 504-520.

121. Yener F., Jirsak O. Comparison between the needle and roller electrospinning of polyvinylbutyral // Journal of Nanomaterials. – 2012. – Vol. 2012.

122. Haider A., Haider S., Kang I. K. Comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology // Arabian Journal of Chemistry. – 2018. – Vol. 11. – № 8. – P. 1165-1188.

123. Wang D., Cheng W., Yue Y. [et al.] Electrospun cellulose nanocrystals/chitosan/polyvinyl alcohol nanofibrous films and their exploration to metal ions adsorption // Polymers. – 2018. – Vol. 10. – № 10.

124. Arkoun M., Daigle F., Heuzey M. C., Aji A. Antibacterial electrospun chitosan-based nanofibers: A bacterial membrane perforator // *Food Science and Nutrition*. – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 865-874.
125. Fibers A. P., Aung K. T., Hong S. [et al.] Applied sciences Removal of Cu ( II ) from Aqueous Solutions Using // *Appl. Sci.* – 2020. – № 1. – P. 1-12.
126. Zhang Y., Lin S., Qiao J. [et al.] Malic acid-enhanced chitosan hydrogel beads (mCHBs) for the removal of Cr(VI) and Cu(II) from aqueous solution // *Chemical Engineering Journal*. – 2018. – Vol. 353. – № Vi. – P. 225-236.
127. Senthil Muthu Kumar T., Senthil Kumar K., Rajini N. [et al.] A comprehensive review of electrospun nanofibers: Food and packaging perspective // *Composites Part B: Engineering*. – 2019. – Vol. 175. – № June. – P. 107074.
128. Thompson C. J., Chase G. G., Yarin A. L., Reneker D. H. Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model // *Polymer*. – 2007. – Vol. 48. – № 23. – P. 6913-6922.
129. Ahmed F. E., Lalia B. S., Hashaikeh R. A review on electrospinning for membrane fabrication: Challenges and applications // *Desalination*. – 2015. – Vol. 356. – P. 15-30.
130. Wang R., Liu Y., Li B. [et al.] Electrospun nanofibrous membranes for high flux microfiltration // *Journal of Membrane Science*. – 2012. – Vol. 392-393. – P. 167-174.
131. Aussawasathien D., Teerawattananon C., Vongachariya A. Separation of micron to sub-micron particles from water: Electrospun nylon-6 nanofibrous membranes as pre-filters // *Journal of Membrane Science*. – 2008. – Vol. 315. – № 1-2. – P. 11-19.
132. Mirtalebi E., Shirazi M. M. A., Kargari A. [et al.] Assessment of atomic force and scanning electron microscopes for characterization of commercial and electrospun nylon membranes for coke removal from wastewater // *Desalination and Water Treatment*. – 2014. – Vol. 52. – № 34-36. – P. 6611-6619.
133. Wang X., Min M., Liu Z. [et al.] Poly(ethyleneimine) nanofibrous affinity membrane fabricated via one step wet-electrospinning from poly(vinyl alcohol)-doped poly(ethyleneimine) solution system and its application // *Journal of Membrane Science*. – 2011. – Vol. 379. – № 1-2. – P. 191-199.
134. Sang Y., Li F., Gu Q. [et al.] Heavy metal-contaminated groundwater treatment by a novel nanofiber membrane // *Desalination*. – 2008. – Vol. 223. – № 1-3. – P. 349-360.

135. Lalia B. S., Guillen E., Arafat H. A., R. Hashaikeh Nanocrystalline cellulose reinforced PVDF-HFP membranes for membrane distillation application // *Desalination*. – 2014. – Vol. 332. – № 1. – P. 134-141.
136. Ejaz Ahmed F., Lalia B. S., Hilal N., Hashaikeh R. Underwater superoleophobic cellulose/electrospun PVDF-HFP membranes for efficient oil/water separation // *Desalination*. – 2014. – Vol. 344. – P. 48-54.
137. Lalia B. S., Guillen-Burrieza E., Arafat H. A., Hashaikeh R. Fabrication and characterization of polyvinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene (PVDF-HFP) electrospun membranes for direct contact membrane distillation // *Journal of Membrane Science*. – 2013. – Vol. 428. – P. 104-115.
138. Li L., Hashaikeh R., Arafat Development H. A. Development of eco-efficient micro-porous membranes via electrospinning and annealing of poly (lactic acid) // *Journal of Membrane Science*. – 2013. – Vol. 436. – P. 57-67.
139. Yin G., Zhao Q., Zhao Y. [et al.] The electrospun polyamide 6 nanofiber membranes used as high efficiency filter materials: Filtration potential, thermal treatment, and their continuous production // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2013. – Vol. 128. – № 2. – P. 1061-1069.
140. Homaeigohar S., Koll J., Lilleodden E. T., Elbahri M. The solvent induced interfiber adhesion and its influence on the mechanical and filtration properties of polyethersulfone electrospun nanofibrous microfiltration membranes // *Separation and Purification Technology*. – 2012. – Vol. 98. – P. 456-463.
141. Zhao Z. P., Li N., Li M. S., Zhang Y. Controllable modification of polymer membranes by long-distance and dynamic low-temperature plasma flow: Long-distance and dynamic characteristics // *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 1243-1258.
142. Woo Y. C., Yao M., Shim W. G. [et al.] Co-axially electrospun superhydrophobic nanofiber membranes with 3D-hierarchically structured surface for desalination by long-term membrane distillation // *Journal of Membrane Science*. – 2021. – Vol. 623. – № September 2020. – P. 119028.
143. Shahriar S. M. S., Mondal J., Hasan M. N. [et al.] Electrospinning nanofibers for therapeutics delivery // *Nanomaterials*. – 2019. – Vol. 9. – № 4.
144. Agrahari V., Agrahari V., Meng J., Mitra A. K. Electrospun Nanofibers in Drug Delivery:

Fabrication, Advances, and Biomedical Applications // Elsevier, 2017. – 189-215 c.

145. Kenry, Lim C. T. Nanofiber technology: current status and emerging developments // Progress in Polymer Science. – 2017. – Vol. 70. – P. 1-17.

146. Hu X., Liu S., Zhou G. [et al.] Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications // Journal of Controlled Release. – 2014. – Vol. 185. – № 1. – P. 12-21.

147. Ahmed S., Ikram S. Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing // Achievements in the Life Sciences. – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 27-37.

148. Vega-Cázarez C. A., Sánchez-Machado D. I., López-Cervantes J. Overview of Electrospun Chitosan Nanofiber Composites for Wound Dressings // Chitin-Chitosan - Myriad Functionalities in Science and Technology. – 2018.

149. Zupančič Š., Rijavec T., Lapanje A. [et al.] Nanofibers with Incorporated Autochthonous Bacteria as Potential Probiotics for Local Treatment of Periodontal Disease // Biomacromolecules. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 4299-4306.

150. Spasova M., Manolova N., Naydenov M. [et al.] Electrospun biohybrid materials for plant biocontrol containing chitosan and Trichoderma viride spores // Journal of Bioactive and Compatible Polymers. – 2011. – Vol. 26. – № 1. – P. 48-55.

151. Kim Y. C., Kim Y. H., Kim J. W., Ha K. Y. Transplantation of mesenchymal stem cells for acute spinal cord injury in rats: Comparative study between intralesional injection and scaffold based transplantation // Journal of Korean Medical Science. – 2016. – Vol. 31. – № 9. – P. 1373-1382.

152. Luan Q., Zhou W., Zhang H. [et al.] Cellulose-Based Composite Macrogels from Cellulose Fiber and Cellulose Nanofiber as Intestine Delivery Vehicles for Probiotics // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2018. – Vol. 66. – № 1. – P. 339-345.

153. Khoshnevisan K., Maleki H., Samadian H. [et al.] Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications and recent advances // Carbohydrate Polymers. – 2018. – Vol. 198. – P. 131-141.

154. Hu M. X., Li J. N., Guo Q. [et al.] Probiotics Biofilm-Integrated Electrospun Nanofiber Membranes: A New Starter Culture for Fermented Milk Production // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2019. – Vol. 67. – № 11. – P. 3198-3208.

155. Kurečič M., Rijavec T., Hribernik S. [et al.] Novel electrospun fibers with incorporated commensal bacteria for potential preventive treatment of the diabetic foot // Nanomedicine. –

2018. – Vol. 13. – № 13. – P. 1583-1594.

156. Yang Y., Li X., Qi M. [et al.] Release pattern and structural integrity of lysozyme encapsulated in core-sheath structured poly(dl-lactide) ultrafine fibers prepared by emulsion electrospinning // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 69. – № 1. – P. 106-116.

157. Sharma A., Gupta A., Rath G. [et al.] Electrospun composite nanofiber-based transmucosal patch for anti-diabetic drug delivery // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2013. – Vol. 1. – № 27. – P. 3410-3418.

158. Ceylan Z., Meral R., Karakaş C. Y. [et al.] A novel strategy for probiotic bacteria: Ensuring microbial stability of fish fillets using characterized probiotic bacteria-loaded nanofibers // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. – 2018. – Vol. 48. – P. 212-218.

159. Sabater-Molina M., Larque E., Torrella F., Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health // *Journal of Physiology & Biochemistry*. – 2009. – Vol. 65. – № 3. – P. 315-328.

160. Feng K., Zhai M. Y., Zhang Y. [et al.] Improved Viability and Thermal Stability of the Probiotics Encapsulated in a Novel Electrospun Fiber Mat // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2018. – Vol. 66. – № 41. – P. 10890-10897.

161. DeFrates K. G., Moore R., Borgesi J. [et al.] Protein-based fiber materials in medicine: A review // *Nanomaterials*. – 2018. – Vol. 8. – № 7.

162. Nguyen L. H., Gao M., Lin J. [et al.] Three-dimensional aligned nanofibers-hydrogel scaffold for controlled non-viral drug/gene delivery to direct axon regeneration in spinal cord injury treatment // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1-12.

163. MacEwan S. R., Chilkoti A. Elastin-like polypeptides: biomedical applications of tunable biopolymers // *Biopolymers*. – 2010. – Vol. 94. – № 1. – P. 60-77.

164. Lee S., Kim J. S., Chu H. S. [et al.] Electrospun nanofibrous scaffolds for controlled release of adeno-associated viral vectors // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – Vol. 7. – № 11. – P. 3868-3876.

165. Elzoghby A. O., Elgohary M. M., Kamel N. M. Implications of protein- and Peptide-based nanoparticles as potential vehicles for anticancer drugs // *Adv Protein Chem Struct Biol*. – 2015. – Vol. 98 – P. 169-221 c.

166. Qiu L., Li Z., Qiao M. [et al.] Self-assembled pH-responsive hyaluronic acid-g-poly(l-histidine) copolymer micelles for targeted intracellular delivery of doxorubicin // *Acta*

167. Kuntzler S. G., de Almeida A. C., Costa J. A. V., de Morais M. G. Polyhydroxybutyrate and phenolic compounds microalgae electrospun nanofibers: A novel nanomaterial with antibacterial activity // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 113. – P. 1008-1014.
168. Bonartsev A. P., Myshkina V. L., Nikolaeva D. A. [et al.] Biosynthesis, biodegradation, and application of poly (3-hydroxybutyrate) and its copolymers // *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. – 2007. – Vol. 1. – P. 295-307.
169. Al-Naamani L., Dobretsov S., Dutta J., Burgess J. G. Chitosan-zinc oxide nanocomposite coatings for the prevention of marine biofouling // *Chemosphere*. – 2017. – Vol. 168. – P. 408-417.
170. Augustine R., Rehman S. R. U., Ahmed R. [et al.]. Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 156. – P. 153-170.
171. Gopalan Nair K., Dufresne A. Crab shell chitin whisker reinforced natural rubber nanocomposites. 1. Processing and swelling behavior // *Biomacromolecules*. – 2003. – Vol. 4. – № 3. – P. 657-665.
172. Cardenas Bates I. I., Loranger É., Chabot B. Chitosan-PEO nanofiber mats for copper removal in aqueous solution using a new versatile electrospinning collector // *SN Applied Sciences*. – 2020. – Vol. 2. – № 9. – P. 1540.
173. Kianfar P., Vitale A., Dalle Vacche S., Bongiovanni R. Photo-crosslinking of chitosan/poly(ethylene oxide) electrospun nanofibers // *Carbohydrate Polymers*. – 2019. – Vol. 217. – P. 144-151.
174. Ahmed A., Xu L., Yin J. [et al.] High-throughput Fabrication of Chitosan/Poly(ethylene oxide) Nanofibers by Modified Free Surface Electrospinning // *Fibers and Polymers*. – 2020. – Vol. 21. – № 9. – P. 1945-1955.
175. Saatchi A., Arani A. R., Moghanian A., Mozafari M. Synthesis and characterization of electrospun cerium-doped bioactive glass/chitosan/polyethylene oxide composite scaffolds for tissue engineering applications // *Ceramics International*. – 2021. – Vol. 47. – № 1. – P. 260-271.
176. Amiri N., Ajami S., Shahroodi A. [et al.] Teicoplanin-loaded chitosan-PEO nanofibers for

local antibiotic delivery and wound healing // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 162. – P. 645-656.

177. Хоменко А. Ю., Попрядухин П. В., Богомолова Т. Б., Добровольская И. П. Матрицы на основе нановолокон хитозана для клеточных технологий // *Российские нанотехнологии*. – 2013. – Т. 9. – С. 41-45.

178. Дмитриев Ю. А., Шиповская А. Б., Коссович Л. Ю. Влияние характеристик прядильного раствора и параметров электроформирования на скорость образования и диаметр волокон из хитозана // *Химия и химические технологии*. – 2011. – Т. 54. – № 11. – С. 109-112.

179. Charernsriwilaiwat N., Opanasopit P., Rojanarata T. [et al.] Preparation and characterization of chitosan-hydroxybenzotriazole/polyvinyl alcohol blend nanofibers by the electrospinning technique // *Carbohydrate Polymers*. – 2010. – Vol. 81. – № 3. – P. 675-680.

180. Croisier F., Jérôme C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering // *European Polymer Journal*. – 2013. – Vol. 49. – № 4. – P. 780-792.

181. Berger J., Reist M., Mayer J. M. [et al.] Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2004. – Vol. 57. – № 1. – P. 19-34.

182. Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2010. – Vol. 56. – № 3. – P. 290-299.

183. Mansouri S., Lavigne P., Corsi K. [et al.] Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: Strategies to improve transfection efficacy // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2004. – Vol. 57. – № 1. – P. 1-8.

184. Kean T., Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2010. – Vol. 62. – № 1. – P. 3-11.

185. Dash M., Chiellini F., Ottenbrite R. M., Chiellini E. Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications // *Progress in Polymer Science (Oxford)*. – 2011. – Vol. 36. – № 8. – P. 981-1014.

186. Col L., Moore M., Whisman B., Gomez R. Safety of Chitosan Bandages in Shellfish Allergic Patients // *Mil Med*. – 2018. – Vol. 176. – P. 1153-1156.

187. Sharp R. G. A review of the applications of chitin and its derivatives in agriculture to modify plant-microbial interactions and improve crop yields // *Agronomy*. – 2013. – Vol. 3. –

№ 4. – P. 757-793.

188. Kong M., Chen X. G., Xing K., Park H. J. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review // *International Journal of Food Microbiology*. – 2010. – Vol. 144. – № 1. – P. 51-63.

189. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides // *Food Hydrocolloids*. – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 170-179.

190. Pakravan M., Heuzey M. C., Ajji A. fundamental study of chitosan/PEO electrospinning // *Polymer*. – 2011. – Vol. 52. – № 21. – P. 4813-4824.

191. De Vrieze S., Westbroek P., Van Camp T., Van Langenhove L. Electrospinning of chitosan nanofibrous structures: Feasibility study // *Journal of Materials Science*. – 2007. – Vol. 42. – № 19. – P. 8029-8034.

192. Geng X., Kwon O. H., Jang J. Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26. – № 27. – P. 5427-5432.

193. Kriegel C., Kit K. M., McClements D. J., Weiss J. Influence of surfactant type and concentration on electrospinning of chitosan-poly(ethylene oxide) blend nanofibers // *Food Biophysics*. – 2009. – Vol. 4. – № 3. – P. 213-228.

194. Abdul Khalil H. P. S., Saurabh C. K., Adnan A. S. [et al.] A review on chitosan-cellulose blends and nanocellulose reinforced chitosan biocomposites: Properties and their applications // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 150. – P. 216-226.

195. Kołodyńska D. Adsorption characteristics of chitosan modified by chelating agents of a new generation // *Chemical Engineering Journal*. – 2012. – Vol. 179. – P. 33-43.

196. Ghaee A., Shariaty-Niassar M., Barzin J., Matsuura T. Effects of chitosan membrane morphology on copper ion adsorption // *Chemical Engineering Journal*. – 2010. – T. 165. – № 1. – P. 46-55.

197. Guibal E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: A review // *Separation and Purification Technology*. – 2004. – Vol. 38. – № 1. – P. 43-74.

198. Lima I. S., Airoidi C. Interaction of copper with chitosan and succinic anhydride derivative - A factorial design evaluation of the chemisorption process // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2003. – Vol. 229. – № 1-3. – P. 129-136.

199. Mekahlia S., Bouzid B. Chitosan-Copper (II) complex as antibacterial agent: synthesis,

characterization and coordinating bond- activity correlation study // *Physics Procedia*. – 2009. – Vol. 2. – № 3. – P. 1045-1053.

200. Патент № 2430777 Российская Федерация, МПК В01J 20/24 (2006.01), В01J 20/02 (2006.01), В01J 20/30 (2006.01). Способ получения хитозансодержащего сорбента: № 2010111261/05: заявлено 25.03.2010: опубликовано: 10.10.2011. Велешко И. Е., Велешко А. Н., Румянцева Е. В.; заявители и патентообладатели – 7 с.

201. Apel P. Y., Dmitriev S. N. Micro- and nanoporous materials produced using accelerated heavy ion beams // *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 1 - 8.

202. Li B., Shan C.L., Zhou Q. [et al.] Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Cross-Linked Chitosan-Glutaraldehyde // *Marine Drugs*. – 2013. – Vol. 11. – № 5. – P. 1534-1552.

203. Панарин Е.Ф., Нудьга Л.А., Петрова В.А. [и др.] Матрицы Для Культивирования Клеток Кожи Человека На Основе Природных Полисахаридов -Хитина И Хитозана // *Гены И Клетки*. – 2009. – Т. 4. – № 3. – С. 42-46.

204. Зоткин М. А., Вихорева Г. А., Кечекьян А. С. Термомодификация хитозановых пленок в форме солей с различными кислотами // *Высокомолекулярные соединения*. – 2004. – Т. 46. – № 2. – С. 359-363.

205. Gorberg V. L., Ivanov A. A., Mamontov O. V. [et al.] Modification of textile materials by the deposition of nanocoatings by magnetron ion-plasma sputtering // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2013. – Vol. 83. – № 1. – P. 157-163.

206. Артошина О. В., Россоу А., Семина В. К. [и др.] Структурные и физико-химические свойства тонких пленок диоксида титана, полученных методом реактивного магнетронного напыления, на поверхности трековых мембран // *Мембраны и Мембранные технологии*. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 243-253.

207. Березкин В. В., Васильев А. Б., Цыганова Т. В. [и др.] Асимметричные/трековые мембраны: поверхностные и эксплуатационные свойства // *Мембраны*. – 2008. – Т. 4. – № 40. – С. 3-4.

208. Seo K. H., You S. J. In Vitro and In Vivo Biocompatibility of  $\gamma$ -ray Crosslinked // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2009. – Vol. 6. – № 4. – P. 414-418.

209. Surendhiran D., Li C., Cui H., Lin L. Fabrication of high stability active nanofibers

encapsulated with pomegranate peel extract using chitosan/PEO for meat preservation // *Food Packaging and Shelf Life*. – 2020. – Vol. 23. – P. 100439.

210. Li L., Lo Y. Hsieh Chitosan bicomponent nanofibers and nanoporous fibers // *Carbohydrate Research*. – 2006. – Vol. 341. – № 3. – P. 374-381.

211. Zhang Y. Z., Su B., Ramakrishna S., Lim C. T. Chitosan nanofibers from an easily electrospinnable UHMWPEO-doped chitosan solution system // *Biomacromolecules*. – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 136-141.

212. Jeong S. I., Krebs M. D., Bonino C. A. [et al.] Electrospun chitosan-alginate nanofibers with in situ polyelectrolyte complexation for use as tissue engineering scaffolds // *Tissue Engineering - Part A*. – 2011. – Vol. 17. – № 1-2. – P. 59-70.

213. Martinová L., Lubasová D. Electrospun chitosan based nanofibers // *Research Journal of Textile and Apparel*. – 2008. – Vol. 12. – № 2. – P. 72-79.

214. Kriegel C., Kit K. M., McClements D. J., Weiss J. Electrospinning of chitosan-poly(ethylene oxide) blend nanofibers in the presence of micellar surfactant solutions // *Polymer*. – 2009. – Vol. 50. – № 1. – P. 189-200.

215. Kasai M. R. A review of several reported procedures to determine the degree of N-acetylation for chitin and chitosan using infrared spectroscopy // *Carbohydrate Polymers*. – 2008. – Vol. 71. – № 4. – P. 497-508.

216. Tsuchiya T., Hirata M., Chiba N. Young's modulus, fracture strain, and tensile strength of sputtered titanium thin films // *Thin Solid Films*. – 2005. – Vol. 484. – № 1-2. – P. 245-250.

217. Chawla V., Jayaganthan R., Chawla A. K., Chandra R. Microstructural characterizations of magnetron sputtered Ti films on glass substrate // *Journal of Materials Processing Technology*. – 2009. – Vol. 209. – № 7. – P. 3444-3451.

218. Solovieva A. B., Timofeeva V. A., Erina N. A. [et al.] Peculiarities of the formation of track-etched membranes by the data of atomic force microscopy and X-ray scattering // *Colloid Journal*. – 2005. – Vol. 67. – № 2. – P. 217-226.

219. Wohlfart E., Fernández-Blázquez J. P., Arzt E., Del Campo A. Nanofibrillar patterns on PET: The influence of plasma parameters in surface morphology // *Plasma Processes and Polymers*. – 2011. – Vol. 8. – № 9. – P. 876-884.

220. Biesinger M. C., Lau L. W. M., Gerson A. R., Smart R. S. C. Resolving surface chemical states in XPS analysis of first row transition metals, oxides and hydroxides: Sc, Ti, V, Cu and Zn

- // Applied Surface Science. – 2010. – Vol. 257. – № 3. – P. 887-898.
221. Lewin E., Persson P. O. Å., Lattemann M. [et al.] On the origin of a third spectral component of C1s XPS-spectra for nc-TiC/a-C nanocomposite thin films // Surface and Coatings Technology. – 2008. – Vol. 202. – № 15. – P. 3563-3570.
222. Кестинг Р. Е. Синтетические полимерные мембраны // Москва, Химия – 1991. – 231-287 с.
223. Janssen R. Deformation and failure in semi-crystalline polymer systems // Strain, 2002.
224. Sartowska B., Starosta W., Apel P. [et al.] Polymeric track etched membranes - Application for advanced porous structures formation // Acta Physica Polonica A. – 2013. – Vol. 123. – № 5. – P. 819-821.
225. Kravets L. I., Dmitriev S. N., Sleptsov V. V., Elinson V. M. Production of asymmetric track membranes with a high permeability and separation selectivity // Desalination. – 2002. – Vol. 144. – № 1-3. – P. 27-34.
226. Molokanova L. G., Kochnev Y. K., Nechaev A. N. [et al.] Effect of ultraviolet radiation on polyethylene naphthalate films irradiated with high-energy heavy ions // High Energy Chemistry. – 2017. – Vol. 51. – № 3. – P. 182-188.
227. Kravets L., Dmitriev S., Dinescu G. [et al.] Effect of plasma treatment on polymer track membranes // Plasma Processes and Polymers. – 2009. – Vol. 6.
228. Акименко С. Н., Мамонова Т. И., Орелович О. Л. [и др.] Свойства трековых мембран на основе полиэтиленнафталата // Мембраны. – 2002. – Т. 12. – С. 187.
229. Виноградов И. И., Петрик Л., Серпионов Г. В., Нечаев А. Н. Композитная мембрана на основе трековой мембраны и нанокаркаса хитозана // Мембраны и Мембранные технологии. – 2021. – Т. 11. – № 6. – С. 447-459.
230. Vinogradov I. I., Eremin P. S., Poddubikov A. V. [et al.] Bioplastic material based on ion-track wound coatings and chitosan nano-scaffold // Biotekhnologiya. – 2021. – Vol. 37. – № 5. – P. 55-60.
231. Венедиктов, А. А. Разработка биоматериалов для реконструктивной хирургии на основе ксеноперикардальной ткани: специальность 14.01.24: «Трансплантология и искусственные органы»: дис. канд. на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Венедиктов Алексей Александрович - Москва, 2014. - 25 с..

232. Панарин Е. Ф., Нудьга Л. А., Петрова В. А. [и др.] Композиционные матрицы на основе хитина и хитозана для культивирования клеток кожи человека // *Гены и клетки*. – 2010. – Т. 5. – № 1.
233. Прокопчук Н. Р., Меламед В. Д., Прищепенко Д. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана // *Труды БГДУ*. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 15-22.
234. Chen Z. G., Wang P. W., Wei B. [et al.] Electrospun collagen–chitosan nanofiber: A biomimetic extracellular matrix for endothelial cell and smooth muscle cell // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Vol. 6. – № 2. – P. 372-382.
235. Madhally S. V., Matthew H. W. T. Porous chitosan scaffolds for tissue engineering // *Biomaterials*. – 1999. – Vol. 20. – № 12. – P. 1133-1142.
236. Yagi K., Kurikawa N., Kurikawa N. Effectiveness of fructose-modified as a scaffold for hepatocyte attachment // *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. – 1997. – Vol. 20. – № 12. – P. 1290-1294.
237. Herzog H., Loudos G. [et al.] Preface Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment // *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. – 2013. – Vol. 702. – P. 1 - 10.
238. Луньков А. П., Ильина А. В., Варламов В. П. Антиоксидантные, антибактериальные и фунгицидные свойства пленок на основе хитозана (Обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2018. – Т. 54. – № 5. – С. 444-454.
239. Mchedlishvili B. V., Beryozkin V. V., Oleinikov V. A. [et al.] Structure, physical and chemical properties and applications of nuclear filters as a new class of membranes // *Journal of Membrane Science*. – 1993. – Vol. 79. – № 2-3. – P. 285-304.
240. Артошина О. В., Россоу А., Семина В. К. [и др.] Структурные и физико-химические свойства тонких пленок диоксида титана, полученных методом реактивного магнетронного напыления, на поверхности трековых мембран // *Мембраны и мембранные технологии*. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 243-253.
241. Rummyantseva E. V., Veleshko A. N., Kulyukhin S. A. [et al.] Preparation and properties of modified spherically granulated chitosan for sorption of <sup>137</sup>Cs from solutions // *Radiochemistry*. – 2009. – Vol. 51. – № 5. – P. 496-501.
242. Liu A., Berglund L. A. Clay nanopaper composites of nacre-like structure based on montmorillonite and cellulose nanofibers—Improvements due to chitosan addition //

Carbohydrate Polymers. – 2012. – Vol. 87. – № 1. – P. 53-60.

243. Rigamonti R. Structure of Cupriferricyanides I. Copper Ferrocyanide and Potassium Copper Ferrocyanide // Gazz. Chim. Ital. – 1937. – Vol. 67. – P. 137-146.

244. Loos-Neskovic C., Ayrault S., Badillo V. [et al.] Structure of copper-potassium hexacyanoferrate (II) and sorption mechanisms of cesium // Journal of Solid State Chemistry. – 2004. – Vol. 177. – № 6. – P. 1817-1828.

245. Vinogradov I. I., Petrik L., Serpionov G. V., Nechaev A. N. Composite Membrane Based on Track-Etched Membrane and Chitosan Nanoscaffold // Membranes and Membrane Technologies. – 2021. – Vol. 3. – № 6. – P. 400-410.

246. Ojwang D. O., Grins J., D. Wardecki [et al.] Structure Characterization and Properties of K-Containing Copper Hexacyanoferrate // Inorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 55. – № 12. – P. 5924-5934.

247. Malakhova I., Privar Y., Parotkina Y. [et al.] Rational design of polyamine-based cryogels for metal ion sorption // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 20. – P. 1-17.

248. Таганов И. В., Сейфер Г. Б., Харитонов Ю. Я. [и др.] Химия ферроцианидов // Москва : «Наука», 1971. – 320 с.

249. Панасюгин А. С., Цыганов А. Р., Машерова Н. П., Григорьев С. В. Адсорбционно-структурные свойства интеркалированных ферроцианидов кобальта // Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2018. – Т. 2. – № 1. – С. 128-134.

250. Gellings P. J. Structure of some Hexacyanoferrates (II) of the Type  $K_2MIIIFe(CN)_6$  // Zeitschrift für Physikalische Chemie. – 1967. – Vol. 54. – № 5\_6. – P. 296-301.

251. Артошина О. В., Милович Ф. О., Россоу А. [и др.] Структура и фазовый состав тонких пленок  $TiO_2$ , нанесенных на металлизированные трековые мембраны из полиэтилентерефталата методом реактивного магнетронного напыления // Неорганические материалы. – 2016. – Т. 52. – № 9. – С. 1010-1020.

252. Avramenko V., Bratskaya S., Zheleznov V. [et al.] Colloid stable sorbents for cesium removal: Preparation and application of latex particles functionalized with transition metals ferrocyanides // Journal of Hazardous Materials. – 2011. – Vol. 186. – № 2-3. – P. 1343-1350.

253. Lindholm C., Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency // International Wound Journal. – 2016. – Vol. 13. – P. 5-15.

254. Broussard K. C., Powers J. G. Wound dressings: Selecting the most appropriate type // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2013. – Vol. 14. – № 6. – P. 449-459.
255. Hawthorne B., Simmons J. K., Stuart B. [et al.] Enhancing wound healing dressing development through interdisciplinary collaboration // *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. – 2021. – Vol. 109. – № 12. – P. 1967-1985.
256. Jones V., Grey J. E., Harding K. G. ABC of wound healing: Wound dressings // *British Medical Journal*. – 2006. – Vol. 332. – № 7544. – P. 777-780.
257. Zarei M., Samimi A., Khorram M. [et al.] Fabrication and characterization of conductive polypyrrole/chitosan/collagen electrospun nanofiber scaffold for tissue engineering application // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2021. – Vol. 168. – P. 175-186.
258. Schoeller J., Iteel F., Wuertz-Kozak K. [et al.] pH-responsive chitosan/alginate polyelectrolyte complexes on electrospun PLGA nanofibers for controlled drug release // *Nanomaterials*. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 1-16.
259. Thomas M. S., Pillai P. K. S., Faria M. [et al.] Electrospun polylactic acid-chitosan composite: a bio-based alternative for inorganic composites for advanced application // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2018. – Vol. 29. – № 9.
260. Li D., Dai F., Li H. [et al.] Chitosan and collagen layer-by-layer assembly modified oriented nanofibers and their biological properties // *Carbohydrate Polymers*. – 2021. – Vol. 254. – № November. – P. 117438.
261. Chen H., Huang J., Yu J. [et al.] Electrospun chitosan-graft-poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) cationic nanofibrous mats as potential scaffolds for skin tissue engineering // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2011. – Vol. 48. – № 1. – P. 13-19.
262. Tottoli E. M., Dorati R., Genta I. [et al.] Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 1-30.
263. Harries R. L., Bosanquet D. C., Harding K. G. Wound bed preparation: TIME for an update // *International Wound Journal*. – 2016. – Vol. 13. – P. 8-14.
264. Rho K. S., Jeong L., Lee G. [et al.] Electrospinning of collagen nanofibers: Effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 1452-1461.