

## **ПЛАЗМОХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Т.М. Васильева<sup>@</sup>, доцент**

Московский физико-технический институт (государственный университет),  
Московская обл., г. Долгопрудный, 141700 Россия

<sup>@</sup> Автор для переписки, e-mail: tmvasilieva@gmail.com

*В обзоре представлено современное состояние проблемы использования плазмохимических технологий для решения ряда актуальных для современной биотехнологии и биомедицины задач: получения новых биосовместимых и биоактивных материалов и покрытий, модификации и функционализации синтетических полимеров и иммобилизации на их поверхность различных биоактивных веществ, стерилизации медицинского оборудования, лечения воспалительных заболеваний, стимулирования процессов гемостаза при хирургических операциях, регенерации тканей организма и заживления ран. Приведены примеры эффективного применения различных видов низкотемпературной неравновесной плазмы (коронного разряда, газовых разрядов различных частотных диапазонов, электронно-пучковой плазмы). Рассмотрены физико-химические процессы, протекающие при плазмохимической модификации полимерных материалов, а также механизмы взаимодействия низкотемпературной сильнонеравновесной плазмы с бактериальными и эукариотическими клетками.*

**Ключевые слова:** низкотемпературная неравновесная плазма, плазмохимические технологии, газовый разряд, электронно-пучковая плазма, механизмы плазмохимического действия, биоактивные материалы, синтетические полимеры, стерилизация.

## **PLASMACHEMICAL TECHNOLOGIES IN BIOLOGY AND MEDICINE: STATE OF THE ART**

**T.M. Vasilieva<sup>@</sup>**

Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow reg., 141700 Russia

<sup>@</sup> Corresponding author e-mail: tmvasilieva@gmail.com

*Low-temperature non-equilibrium plasmas have been extensively investigated due to their low-temperature properties and controllability of various agents such as radicals, ions, UV and electric fields, making them suitable for a wide range of biomedical applications. This paper presents an overview of the current status and potential of plasmachemical technologies for production of novel bioactive materials, fictionalization of organic polymers, deposition of organic and inorganic coatings, and plasma processing of biomaterials, sterilization, treatment of mammalian and cancerous cells, blood coagulation, wound healing and dental treatments. The brief summary and characterization of various low-temperature non-equilibrium plasmas used in biology and medicine (corona discharge, radio-frequency and microwave gas discharges, electron-beam plasma) are given. The physical-chemical processes of plasmachemical polymers modification and coatings synthesis, as well as mechanisms responsible for the biological effects are described.*

**Keywords:** low-temperature non-equilibrium plasma, plasmachemical technologies, gas discharge, electron-beam plasma, bioactive materials, mechanisms of plasmachemical action, synthetic polymers, sterilization.

## 1. Введение.

### Низкотемпературная неравновесная плазма

Низкотемпературной называют плазму, у которой средняя энергия электронов меньше характерного потенциала ионизации атома ( $< 10$  эВ), а ее температура не превышает  $10^5$  К [1]. В такой плазме легко создаются неравновесные условия, при которых реализуются ее уникальные особенности: высокий уровень энергии электронов и большая концентрация химически активных заряженных, возбужденных и нейтральных, невозбужденных (исходные вещества, атомы, радикалы, продукты промежуточных реакций) частиц при низкой температуре газа [1]. Неравновесность физико-химических процессов, происходящих в низкотемпературной плазме, позволяет осуществлять химические превращения материала, недостижимые традиционными химическими методами, поэтому она находит применение в технологии обработки и очистки газообразных и аэрозольных выбросов различных производств [2], управлении гидрофильно-гидрофобными свойствами поверхностей, волокон, тканей [3], в аэрокосмической области [4, 5], нанотехнологиях [6] и т.д.

В последнее время активно исследуется возможность применения неравновесной низкотемпературной плазмы в области биологии и медицины; наиболее изученными приложениями являются:

- стерилизация и деcontаминация различных объектов, в том числе и медицинского оборудования;
- повышение биосовместимости хирургических имплантатов, а также создание новых многокомпонентных биоактивных материалов путем функционализации синтетических полимеров, в том числе и биомолекулами;
- плазменная хирургия и косметология, включающие в себя обработку раневых поверхностей, лечение воспалительных заболеваний органов и тканей, остановку кровотечения во время хирургического вмешательства, стимулирование клеточной регенерации с помощью плазмохимического воздействия.

Для решения упомянутых выше задач показана возможность использования неравновесной низкотемпературной плазмы различных видов разрядов: дугового, коронного, тлеющего, СВЧ-разрядов и др. Размеры многих из них могут быть уменьшены до нескольких сотен микрометров – такие разряды получили название микроплазмы или микроразрядов. В качестве плазмообразующих сред наиболее часто выступают воздух, инертные газы, а также газовые смеси с определенным соотношением компонентов. Некоторые из перечисленных разрядов показаны на рис. 1.

Дуговыми называют разряды, как правило, самоподдерживающиеся, в которых катодное падение потенциала имеет относительно низкую величину

( $\sim 10$  эВ). Дуговым разрядам свойственны большие токи ( $\sim 1\text{--}10^6$  А) и плотности тока на катоде ( $\sim 10^2\text{--}10^7$  А/см<sup>2</sup>) и низкие напряжения горения дуг (десятки вольт).

Коронный разряд возникает в сильном неоднородном поле при сравнительно высоких давлениях (порядка атмосферного) вокруг заостренного электрода (заостренные края, концы или тонкие провода), где напряженность электрического поля достаточно высока для ускорения случайно образующихся электронов до энергий, близких к потенциалу ионизации атомов или молекул окружающего газа. В приложении к биомедицинским задачам чаще всего используют отрицательные коронные разряды постоянного тока [7].

Тлеющий разряд – самоподдерживающийся разряд с холодным катодом, испускающим электроны в результате вторичной эмиссии, главным образом, под действием положительных ионов. К разновидностям тлеющего разряда относятся высокочастотные (ВЧ) диэлектрический и резистивный барьерные разряды, которые характеризуются наличием слоя диэлектрика, по крайней мере, на одном электроде или в межэлектродном пространстве. Одним из наиболее часто применяемых в биомедицине устройств, генерирующих плазму данного типа, является плазменная струя атмосферного давления – холодная плазма емкостного ВЧ-разряда с характерными частотами 13.56 или 27.12 МГц [8–10].

В отличие от барьерных разрядов, плазма СВЧ-разрядов (типичная частота СВЧ-генераторов составляет 2.45 ГГц) является безэлектродной. Генерация такой плазмы базируется на поглощении энергии СВЧ-поля свободными электронами, которые в результате приобретают кинетическую энергию, достаточную для ионизации молекул газа. Примером установки, генерирующей плазму СВЧ-разряда, служит плазменный факел, описанный в работах [11–13].

## 2. Взаимодействие низкотемпературной неравновесной плазмы с бактериальными клетками

Преимуществами плазменных методов стерилизации (обычно – хирургических имплантатов различного назначения) являются возможность деcontаминации материалов, чувствительных к нагреву, отсутствие образования побочных химических соединений, опасных для окружающей среды и здоровья человека [13, 14] и укорочение времени обработки [15]. Чрезвычайно важным является и то, что после плазменной стерилизации поверхность имплантатов не теряет своих биоактивных свойств и поддерживает быструю пролиферацию и дифференцировку клеток [16].

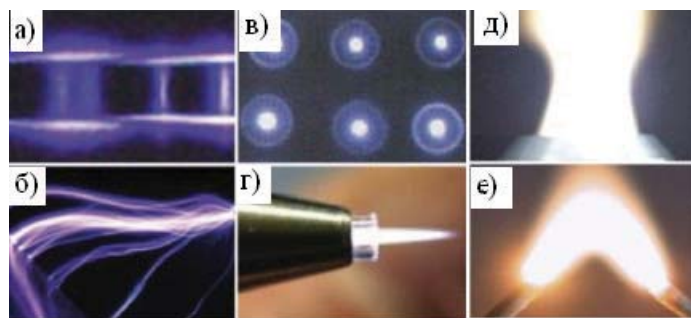


Рис. 1. Фотографии некоторых газовых разрядов:

а) барьерные разряды; б) коронный разряд; в) микроразряды; г) плазменная струя;  
д) плазменный факел; е) дуговой разряд [13].

Впервые коронный разряд был применен для очистки воды от биологических загрязнений в 1857 г. W. Siemens и соавт. [17]. Позже эффективность коронного разряда была подтверждена как в случае водных суспензий бактерий [18], так и при стерилизации твердых поверхностей, загрязненных микроорганизмами и их спорами [19, 20]. Установлено, что для полной элиминации в коронном разряде различных грамположительных и грамотрицательных бактерий необходимо от 5 до 15 мин в зависимости от мощности разряда [18–20]. Коронный разряд также успешно применяли для разрушения биотоксинов, таких как микотоксин Т-2 [21], и деградации токсических фосфатных соединений [22].

Первое применение радиочастотной плазмы низкого давления для стерилизации поверхностей было сделано еще в 1960-х годах [23]. С начала 90-х годов XX века в США широко применяются коммерческие системы стерилизации на основе тлеющего разряда низкого давления, аккредитованные инспекцией пищевой промышленности и лекарственных продуктов (Food and Drug Association) США и использующие в качестве рабочей среды перексусную кислоту, перекись водорода или комбинацию паров этих соединений [24, 25]. Следующим шагом в развитии плазменной стерилизации стало использование нетоксичных рабочих газов, таких как аргон, гелий, азот, кислород, воздух, пары воды и их смеси [15, 19, 26, 27].

Высокая эффективность плазмы тлеющего разряда при инактивации различных бактерий и грибов показана во многих работах [23, 26–29]. Бактерицидный эффект зависел как от параметров генерации плазмы (конфигурации реакционного объема, расстояния от источника плазмы до стерилизуемой поверхности, времени обработки, рода плазмообразующего газа, плотности активных частиц), так и вида микроорганизмов и их количества, состава, pH и температуры культуральной среды, в которой находятся бактерии [19, 23, 26, 29]. В тлеющем разряде возможно достичь практически полной гибели бактерий за короткие промежутки

времени [19]. Причем грамотрицательные микроорганизмы более подвержены действию плазмы, чем грамположительные, что может быть связано с различиями в структуре клеточной стенки этих бактерий [29].

Тлеющий разряд оказывает бактерицидное действие не только на одиночные бактерии, но и на их биопленки, которые формируются на поверхности медицинских инструментов и хирургических имплантатов и являются чрезвычайно устойчивыми к традиционными методами стерилизации. Так, тлеющий разряд разрушал биопленки бактерий *Rhizobium gallicum* и *Chromobacterium violaceum*, вызывая гибель 100% микроорганизмов [30]. Особенно важно, что тлеющий разряд может применяться, когда обрабатываемый материал чувствителен к внешним воздействиям (например, при обработке пищевых продуктов или стерилизации препаратов крови). Важно, что при плазменной обработке не было отмечено изменения цвета и структуры и образования токсических продуктов [19, 30].

Высокая эффективность диэлектрического и резистивного барьерных разрядов показана в случае различных бактерий и их спор, дрожжей, жгутиковых и других микроорганизмов [19, 30–32]. Установлено, что инаktivация бактерий являлась следствием повреждения активности бактериальных ферментов и подавления реакций метаболизма [19, 32, 33]. Плазменная терапия диэлектрическим барьерным разрядом может быть эффективна при лечении некоторых паразитологических заболеваний кожи, например, лейшманиоза. При этом инаktivация и гибель лейшманий наблюдалась при дозах, не влияющих на жизнеспособность и метаболизм макрофагов человека [33]. Таким образом, плазменная инаktivация является специфическим процессом, приводящим к инаktivации чужеродных агентов и не затрагивающим живые клетки и ткани организма.

Для повышения эффективности воздействия разработаны специальные устройства для генерации плазмы (такие как плазменная струя, плаз-

менный факел, плазменная игла), позволяющие обрабатывать объекты со сложной поверхностью, а также ограничивать зону обработки [17, 34, 35]. Последнее является очень важным для стерилизации и деcontaminации кожи [36, 37], кариозных полостей зубов и др. Эффективность плазменной струи атмосферного давления была показана при инаktivации различных микроорганизмов, их спор и бактериальных пленок [38]. Например, 100%-ная гибель бактерий монослойной биопленки *Chromobacterium violaceum*, формировавшейся в течение 4-х суток, достигалась десятиминутной обработкой [38]. Устройства, подобные плазменной игле, используются для терапии кожных офтальмологических заболеваний воспалительного характера: язвенного кератита, вызванного стафилококком, флегмоны верхнего века, протекающей с некротическим поражением его тканей, и стимулирования репаративных процессов при язвах различного происхождения и повреждении мягких тканей и слизистых оболочек [39–41].

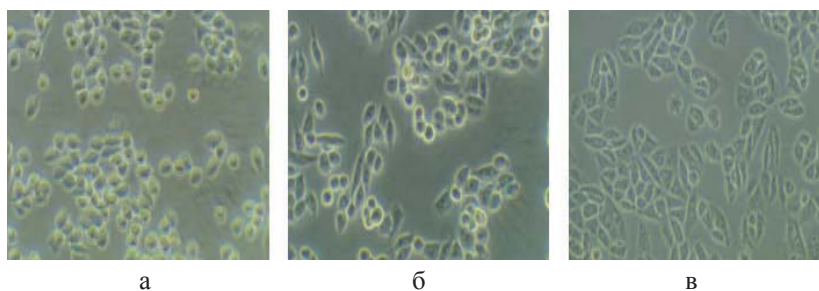
### 3. Взаимодействие низкотемпературной неравновесной плазмы с эукариотическими клетками

Тканевый инжиниринг (регенеративная медицина) – одно из наиболее новых и активно развивающихся междисциплинарных направлений, включающее в себя клеточную биологию, медицину и биотехнологию и направленное на создание методов, которые позволяют культивировать в условиях

*in vitro* клетки и ткани человеческого организма. Наиболее часто для этих целей применяют устройства, генерирующие плазму тлеющего разряда, например, плазменную иглу вследствие ее способности оказывать точечное прицельное воздействие.

В экспериментах с использованием культуры фибробластов и клеток яичника китайского хомячка CHO-K1 было показано, что плазменная обработка в высоких дозах (мощность более 0.2 Вт и длительность обработки 10 с) вызывала некроз клеток [42]. При воздействии плазмы в более низких дозах (мощность 50 мВт и длительность обработки 1 с) клетки приобретали сферическую форму, утрачивали способность к установлению контактов друг с другом и подложкой, но сохраняли свою структуру и жизнеспособность (рис. 2) и могли быть перенесены на другой субстрат без провоцирования воспалительных и иммунных реакций [43, 44]. Подобный эффект был отмечен и при использовании плазменного факела [45, 46].

Наиболее вероятно, что исчезновение контактов между клетками происходит под влиянием активных частиц (атомарный кислород, ионы  $O_2^-$ ,  $OH^-$ ,  $NO$ ,  $H_2O_2$ ), генерируемых в плазме и окисляющие белки-интегрины, за счет которых клетки взаимодействуют друг с другом и субстратом. Особенностью действия низкотемпературной плазмы на клетки также является ее способность обратимо формировать в клеточной мембране поры, что может быть использовано для прямой доставки лекарственных препаратов к пораженной клетке, а также для генной терапии [46, 47].



**Рис. 2.** Влияние низкотемпературной плазмы на эукариотические клетки CHO-K1: а) утрата контактов клеток друг с другом и субстратом через 15 мин после воздействия низкотемпературной плазмы; б) частичное восстановление контактов через 1 ч после воздействия низкотемпературной плазмы; в) полное восстановление формы клеток и их контактов друг с другом через 4 ч после воздействия низкотемпературной плазмы [43].

Одной из областей применения плазменных методов в медицине может стать лечение онкологических заболеваний, поскольку плазменное воздействие способно индуцировать в раковых клетках процессы апоптоза, которые приводят к их гибели [48]. Эффективность диэлектрического барьерного разряда была показана при обработке клеток рака печени и клеток меланомы. При этом плазма вы-

зывала апоптоз опухолевых клеток в дозах, значительно меньших, чем это необходимо для гибели нормальных клеток организма [48]. Таким образом, с помощью плазменного воздействия на опухолевые клетки возможно ограничить их неконтролируемый рост и вызвать их гибель, не затрагивая при этом здоровые ткани.

Низкотемпературная неравновесная плазма является эффективным методом воздействия не



только на отдельные клетки в условиях эксперимента *in vitro*, но и при проведении хирургических операций, поскольку с помощью плазменных технологий возможно эффективное рассечение и надежная коагуляция тканей, обеспечение устойчивого гемостаза в совокупности с мощным антибактериальным эффектом. Плазменные хирургические установки, позволяющие осуществлять хирургическое вмешательство путем воздействия на биологическую ткань потоком высокотемпературной дуговой плазмы аргона, генерируемой миниатюрными плазмотронами, используются в медицинской практике с конца 1980-х годов [49, 50].

Однако такие плазменные генераторы позволяют осуществлять только «жесткое» воздействие, разрушающее живые ткани, что делает невозможным их применение в терапии, стимуляции репаративных процессов в тканях, плазменной рефлексотерапии и т.д. Поэтому активно исследуются возможности применения низкотемпературной неравновесной плазмы для проведения различных

хирургических вмешательств. Это связано с тем, что холодная плазма оказывает селективное воздействие на ткани организма, не вызывая их термического повреждения. В 1995 г. компанией ArthroCare (США) был создан первый аппарат для холодно-плазменной хирургии (коблации, от cold ablation – холодное разрушение), который создавал тонкую плазменную струю при температуре обрабатываемого объекта 40–70°C [33]. С помощью плазменных методов возможно осуществлять воздействие, четко локализованное в месте повреждения [51, 52] (рис. 3). Оксид азота(II), образующийся при плазмохимических реакциях, оказывает мощное стимулирующее действие на регенерацию и репарацию клеток и тканей. Для стимулирования регенерации кожных покровов и заживления ран в медицинской практике наиболее часто применяются модификации «плазменного скальпеля», которые могут охлаждать образовавшийся NO-содержащий газ до температуры 20–40°C [48].

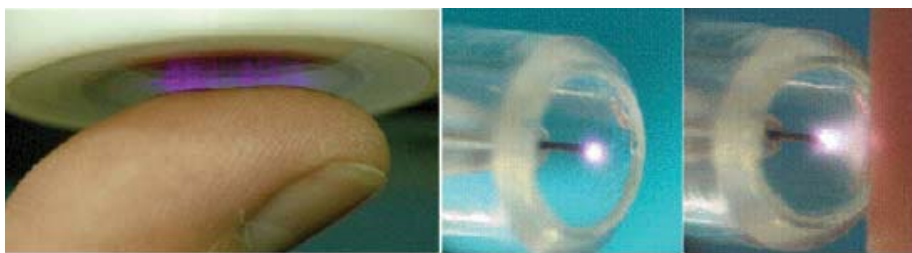


Рис. 3. Примеры локализованного воздействия низкотемпературной плазмы на кожные покровы [33].

Низкотемпературная плазма может обеспечить быструю остановку кровотечения за счет стимуляции естественных реакций свертывания крови и без повреждения живых тканей организма. Показано, что при обработке в диэлектрическом барьерном разряде крови происходит быстрая ее коагуляция [53].

#### 4. Физико-химические механизмы взаимодействия низкотемпературной неравновесной плазмы с бактериальными и эукариотическими клетками

При плазмохимической обработке происходит комбинированное воздействие на клетки и ткани всех факторов, реализуемых в низкотемпературной плазме, а именно: нагрева биологического материала, электромагнитного поля, УФ-излучения, электронов плазмы, ионов, радикалов, атомов и молекул в возбужденных состояниях (рис. 4) [54, 55]. В зависимости от способа реализации плазмохимического воздействия, значимость каждого из перечисленных механизмов для эффективности стерилизации может изменяться [15]. Тем не менее, все эти факторы

взаимодействуют между собой и оказывают синергетический эффект [15, 26, 55, 56].

##### 4.1. УФ-излучение

По мнению многих авторов, именно УФ-излучение является доминирующим механизмом бактерицидного действия плазмы низкого давления [26, 56, 57]. УФ-излучение с длинами волн менее 300 нм (220–280 нм) проникает глубоко в клетку и вызывает разрывы в молекулах ДНК, приводящие к гибели микроорганизмов и ингибированию их размножения [58]. Кроме разрывов, УФ-излучение с длиной волны около 260 нм инициирует реакцию между двумя пиримидиновыми основаниями соседних цепей ДНК и приводит к образованию тиминовых димеров, что лишает бактериальную клетку возможности реплицировать генетический материал [59]. УФ-излучение способно разрывать химические связи и в молекулах других клеточных структур, инициируя перекисное окисление белков и липидов клеточной мембраны, а также стимулируя образование токсичных соединений (например, CO и CNx) в бактериальных клетках [58].

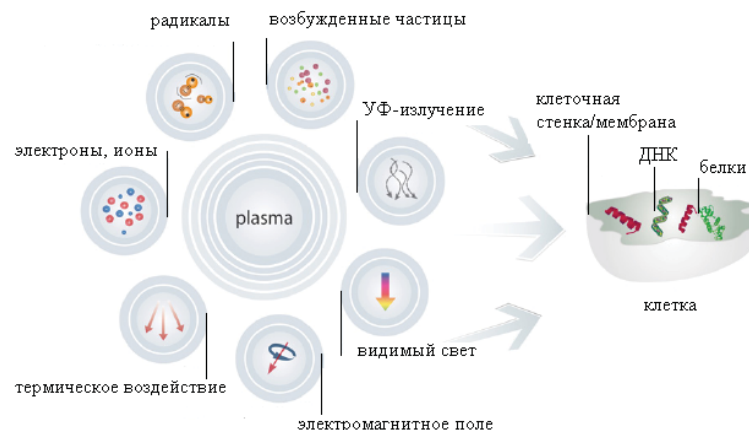


Рис. 4. Механизмы взаимодействия низкотемпературной неравновесной плазмы с клетками [13].

#### 4.2. Электромагнитное поле

Электромагнитное поле радиочастотного диапазона может влиять на биоорганические молекулы и живые клетки и тканями посредством целого ряда факторов: как термических, так и нетермических. Поскольку живые клетки и ткани являются проводящей средой, содержащей значительные количества воды, то поглощение ВЧ- и СВЧ-излучения приводит к возбуждению вращений этих молекул, локальному выделению энергии и нагреву образца [60].

К нетермическим механизмам относят:

- индуцирование электрического поля поперек клеточной мембраны;
- изменение пространственной конформации и денатурация белковых молекул;
- изменение сродства клеточных рецепторов к лигандам;
- генерацию свободных радикалов.

#### 4.3. Электроны плазмы

Взаимодействие электронов плазмы с клеточной оболочкой нарушает ее структуру. Накопление заряженных частиц на внешней бактериальной мембране может превышать ее предел прочности и таким образом вызывать ее повреждение. Данный механизм наиболее вероятен при плазменной обработке грамотрицательных бактерий, мембрана которых имеет меньшую толщину, чем у грамположительных микроорганизмов, и более неупорядоченное строение [28, 61].

#### 4.4. Химически активные частицы плазмы.

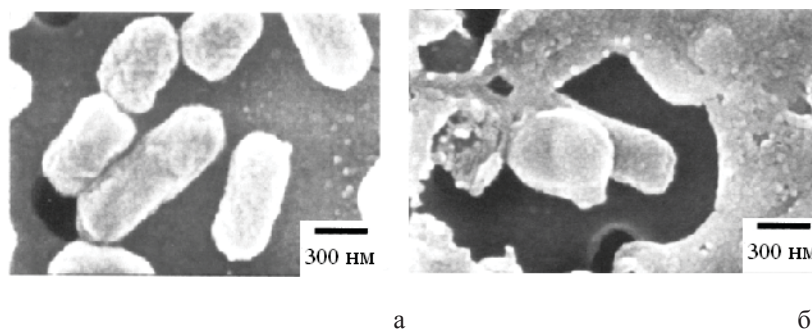
##### Активные формы кислорода и азота

К активным частицам неравновесной плазмы относятся частицы, обладающие избыточной внутренней энергией: положительные ионы, свобод-

ные атомы и радикалы, атомы и молекулы в возбужденных состояниях. Важную роль в механизмах химических реакций могут играть колебательные возбуждения основного состояния молекул. Агентами, воздействующими на биологические мишени, являются как заряженные частицы и электрические поля, созданные ими, так и радикалы и другие нейтральные частицы.

Ионы и химически активные частицы взаимодействуют с наружными слоями оболочки спор и бактерий, вызывая ее эрозию и нарушение целостности (рис. 5). При этом химически активные частицы и ионы плазмообразующего газа адсорбируются на поверхности бактерий и вступают в химические реакции с молекулами клеточной оболочки, образуя токсические соединения и вторичные радикалы. Подобные повреждения приводят к выделению индивидуальных микроорганизмов из матрикса (грязь, биопленки, скопления бактерий) на поверхности стерилизуемого объекта. Удаляя верхние слои, плазменно-индуцированная эрозия уменьшает экранирование от УФ-излучения.

При быстром накоплении созданного ионами электрического заряда на клеточной мембране индуцируется пробой, приводящий к нарушению целостности липидного бислоя и гибели клетки. При комбинированном воздействии ионов аргона и атомов водорода в оболочке бактериальных спор образовывались поры, что сопровождалось полной инактивацией бактерий [62]. Вероятно, что образование эрозии и пор происходило вследствие разрыва связей в споровой оболочке под действием ионов  $\text{Ag}^+$  и последующей их пассивации атомами водорода [15]. При медленном накоплении электрического заряда электрофизический эффект определяется изменением сорта отрицательных ионов вблизи внешней стенки клеточной мембраны, способствуя увеличению ее проницаемости [62].



**Рис. 5.** Влияние низкотемпературной плазмы на структуру клеточной стенки *E. coli*: а) intactные клетки; б) клетки, обработанные в низкотемпературной плазме [20].

Наиболее значимый биологический эффект на бактериальные клетки и живые ткани при действии на них плазмы оказывают активные формы кислорода (озон, молекулярный кислород в метастабильных состояниях, атомарный кислород, супероксид-анион-радикал, пероксиды, гидроксильные радикалы) и азота (например, радикал NO) [57, 63]. В плазме атмосферного давления происходит генерация главным образом реактивных нейтральных частиц (атомарного кислорода, синглетного кислорода, озона), в плазме низкого давления образуются преимущественно ионы. Концентрация оксида азота, образующегося в различных плазменных разрядах, может варьировать в широких пределах [48, 64, 65]. Например, в диэлектрическом барьерном разряде генерируется лишь несколько процентов NO, а остальную часть составляют продукты с молекулярной формулой  $\text{NO}_x$  ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_5$ ). Описаны различные конфигурации устройств, генерирующих импульсные дуговые разряды, которые позволяют нейтрализовать токсические продукты и получать NO, практически не содержащий примесей [65].

Во многих работах показана ведущая роль данных частиц в инактивации бактерий [23, 34, 66, 67]. Активные формы кислорода и азота проникают в бактериальную клетку, инициируя в ней окислительный стресс и образование вторичных радикалов, повреждают клеточную цитоплазматическую мембрану, липиды, полисахариды, белки и молекулы ДНК. При этом реакции активных форм кислорода и азота практически со всеми типами молекул имеют высокую константу скорости. Так, константа скорости реакции гидроксильного радикала с важным мембранным фосфолипидом – лецитином – составляет  $5.0 \times 10^8 \text{ c}^{-1}$  [68].

Бактерицидный эффект озона связан с его способностью взаимодействовать с диенами, аминами, тиолами, а также инициировать образование димеров тирозина, окисляя его –ОН-группы [68]. Супероксид-анион-радикал является короткоживущей частицей и образуется путем комбинации электрона с молекулой кислорода. Бактерицидный эффект су-

пероксида связан с нестабильностью частицы, что приводит к отрыву электронов от окружающих молекул и образованию из них радикалов.

При обработке культур эукариотических клеток активные частицы кислорода и азота обратимо нарушают клеточный метаболизм и обратимо окисляют белки-интегрины, за счет которых клетки взаимодействуют друг с другом и субстратом, что выражается в утрате способности клеток к адгезии и дезинтеграции клеточного слоя [46, 47].

Подход, основанный на концепции синергетического эффекта различных факторов, был реализован в установке «каскадного барьерного разряда», где сочетается влияние УФ-излучения и прямого воздействия плазмы. В устройстве реакционная камера состоит из двух отдельных частей, одна из которых заполнена эксимерным газом, являющимся УФ-источником, а во второй генерируется классический диэлектрический барьерный разряд и формируются химически активные радикалы и метастабильные частицы. Показано, что в таком устройстве гибель практически всех микроорганизмов происходит в течение нескольких секунд [69].

## 5. Плазмохимические способы получения биосовместимых покрытий

Создание новых биоматериалов, обладающих высокой биосовместимостью, для изготовления искусственных имплантатов является длительным процессом, требующим тщательных клинических испытаний и существенных экономических затрат. Большинство биоматериалов, применяющихся в медицинской практике в настоящее время, имеют множество недостатков (склонность к коррозии, тромбогенность, провоцирование аллергических и иммунных реакций), которые могут быть устранены путем модификации их поверхности.

Использование плазменных технологий представляет собой эффективный альтернативный подход к модификации и повышению биосовместимости биоматериалов. По сравнению с клас-



сическими методами плазменная модификация не требует длительного времени и является достаточно дешевой технологией. Показано, что модификация биоматериалов в плазме атмосферного и низкого давления может значительно улучшать свойства их поверхностей, не влияя при этом на прочность и биологическую инертность. Кроме того, с помощью плазменных технологий возможно создание новых биоматериалов, обладающих уникальными свойствами. В настоящее время плазменные методы повышения биосовместимости наиболее часто используются для создания ортопедических и дентальных имплантатов и тромборезистентных сосудистых стентов. Наиболее распространенными методами модификации поверхности биоматериалов и создания биосовместимых покрытий являются [70]:

- напыление керамических и оксидных покрытий под действием плазмы атмосферного давления [70–72];
- иммерсионная ионная имплантация под действием плазмы низкого давления;
- плазменная модификация синтетических полимеров и внедрение в их структуру различных биоактивных соединений.

### 5.1. Иммерсионная ионная имплантация

Иммерсионную ионную имплантацию применяют для повышения биоактивности титановых сплавов, внедряя в их структуру ионы водорода и кислорода, а также кальция, натрия, фосфора [73–75]. Внедрение в структуру титановых сплавов биогенных элементов сглаживает поверхность материалов, существенно улучшает их коррозионную устойчивость и биосовместимость, что приводит к эффективному формированию костной ткани [73].

Модификация поверхности сердечно-сосудистых имплантатов посредством иммерсионной ионной имплантации является одним из способов снижения их тромбогенности и повышения биосовместимости с кровью человека. В ряде работ *in vitro* и *in vivo* показано, что тонкие пленки оксидов титана и полиацетиленовые покрытия, созданные на поверхности полиуретановых, силиконовых материалов и искусственных сердечных клапанов, существенно улучшали смачиваемость материалов, повышали их гемосовместимость, уменьшали адгезию и активацию тромбоцитов (рис. 6) [70], способствовали их покрытию эндотелиальными клетками [70].

С помощью иммерсионной ионной имплантации были созданы атромбогенные углеродные [76] и кремниевые оксинитридные пленки, обладающие одновременно свойствами нитрида и оксида кремния и имеющие низкое сродство к тромбоцитам и фибриногену [77]. В последнее время кремниевые оксинитридные пленки рассматриваются как потенциально интересные материалы для создания на их основе биосенсоров, био-микроэлектромеханических систем, биоматериалов для стоматологии [77, 78].

Созданы также и нанокompозитные полимерные пленки с внедренными в их структуру ионами серебра, обладающие антибактериальной активностью [79]. Антисептические свойства полиэтилена с бронополом и триклозаном, ковалентно связанными с его поверхностью путем иммерсионной ионной имплантации, были исследованы в работах [80, 81]. Полученные материалы обладали выраженными антимикробными свойствами в случае как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. При этом не происходило диффузии антисептика в окружающие ткани [80, 81].

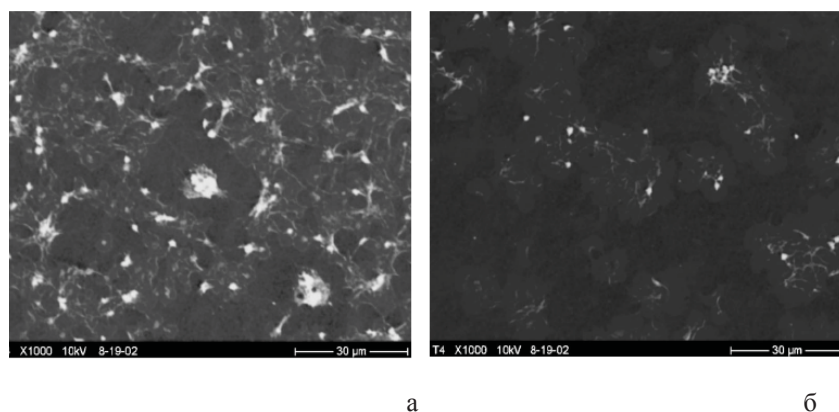


Рис. 6. Адгезия тромбоцитов на поверхности искусственных сердечных клапанов: а) контрольный образец; б) образец, обработанный в низкотемпературной плазме [70].

Плазменные технологии дают возможность получения композитов полимер–антибактериальный агент, обладающих способностью постепенно высвобождать лекарственный препарат и обеспечи-

вающих таким образом его постоянную терапевтическую концентрацию в зоне повреждения в течение длительного времени [70, 82].



## 5.2. Физико-химические процессы, протекающие при модификации полимерных материалов в неравновесной плазме

Как правило, полимерные материалы характеризуются низкими значениями поверхностной энергии, плохо смачиваются растворителями, плохо склеиваются, имеют низкую адгезию к напыленным слоям металлов и т.п. Одним из наиболее перспективных и современных методов модификации поверхности полимеров является воздействие низкотемпературной плазмы, которое позволяет изменить свойства поверхностей этих материалов в широких пределах и значительно расширить области их использования. С помощью плазмохимических методов возможно получать тонкие покрытия толщиной от 100 Å до нескольких микрон [83, 84].

Наиболее широко используется обработка полимерных биоматериалов в плазме диэлектрического барьерного разряда. Воздействие плазмы на поверхность полимера позволяет изменять, в основном, его контактные свойства (смачивание, адгезию к тонким слоям металла, наносимого как с помощью вакуумного распыления, так и другими методами, способность к склеиванию, адгезию используемых при печати красителей и т.п.), не влияя при этом на структуру и свойства его внутренних слоев.

Активными в процессе модификации компонентами плазмы могут быть электроны, ионы, возбужденные атомы и молекулы, а также вакуумное ультрафиолетовое (ВУФ) излучение, глубина проникновения которого определяется особенностями его поглощения в зависимости от структуры модифицируемого полимера [85].

При модификации в плазме возможно протекание ряда физико-химических процессов, природа которых в значительной степени зависит как от состава газовой фазы разряда, так и от структуры и состава обрабатываемого полимера, а именно:

- травление поверхности;
- окисление поверхностного слоя;
- сшивка и деструкция полимеров;
- прививка функциональных групп и слоев на поверхность полимера.

Типичным примером низкотемпературной плазмы, используемой для травления полимеров, является разряд во фторсодержащих газах, например, тетрафториде углерода или в его смеси с кислородом. Активными частицами, вызывающими травление полимера, являются атомы фтора, радикалы  $CF_3$  [86].

Окисление поверхностного слоя полимеров в плазме воздуха и кислорода, которое наблюдается для очень широкого круга полимерных материалов, приводит к гидрофилизации за счет образования полярных кислородсодержащих групп, существен-

но изменяющих энергетические свойства поверхности. Возникновение полярных групп под действием плазмы возможно и за счет разрыва связей в специфической структуре полимера, а также путем включения в его состав характерных групп или атомов из газовой фазы плазмы (например, вхождение атомов N и F в структуру полимера). Окисление может происходить также в результате обработки полимера в плазме инертных газов и последующего контакта с кислородом воздуха. В этом случае кислородсодержащие группы являются результатом вторичных реакций свободных радикалов, образующихся при действии плазмы, с кислородом воздуха [86].

Разряд в атмосфере инертных газов и воздуха может приводить к сшиванию поверхностного слоя для ряда полимерных материалов (полиэтилен высокой плотности, поливинилхлорид, полидиметилсилоксан), изменяя его диффузионные характеристики. Количество сшивок и предельная концентрация их в поверхностном слое зависят как от условий обработки, так и, в большей степени, от структуры полимера [87]. Сшивание приводит к созданию барьерного слоя, снижающего диффузию токсичных низкомолекулярных продуктов на поверхность изделия, а также повышает микротвердость и поверхностную износостойкость полимера [88] меняет мобильность полимерных цепей, что оказывает влияние на процессы адгезии и роста клеток на поверхности [89, 90]. Так, плазмохимическая модификация полимерных материалов, таких как поли-(ε-капролактон), поли-(D,L-лактид), полистирол, сополимер молочной и гликолевой кислот, в диэлектрическом барьерном разряде приводила к повышению гидрофильности их поверхности и стимулировала адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток [89–93].

Традиционно используемая в культуральных работах пластиковая посуда не обеспечивает строгой ориентации и локализации клеток на своей поверхности. В то же время четкая ориентация культивируемых клеток часто необходима для их адекватного роста и дифференцировки. Подложки, поддерживающие строгую топологию, были созданы на основе полиэтиленовой пленки, полученной в диэлектрическом барьерном разряде. Данные подложки обеспечивали дифференцировку адгезированных на ней хрящевых клеток и макрофагов человека U937, которые располагались на поверхности в строго определенном порядке [93].

Прививка очень тонких слоев полимеров различной химической природы позволяет полностью изменить поверхностные характеристики материала-подложки [94–98] и получить композиты с новыми свойствами. Например, материал, полученный посредством прививки на поверхность полипропи-

леновых волокон акриловой кислоты, обладал повышенной смачиваемостью и быстрым испарением воды с поверхности [99].

Наиболее часто для обработки полимерных материалов применяется плазма аммиака, кислорода, воздуха и водяного пара, что приводит к формированию на поверхности полимера функциональных групп, таких как  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ , простых и сложных эфирных, лактонных и др. [100–102]. Воздействие разряда в атмосфере инертных газов приводит к образованию активных свободных радикалов, которые на воздухе превращаются в гидроперекисные и перекисные, а затем – в стабильные кислородсодержащие полярные группы [94].

Положительно заряженные аминогруппы, образующиеся в результате плазмохимической модификации на поверхности материала, повышают адгезию к полимерной поверхности отрицательно заряженных клеток, а на различных активных функциональных группах могут быть иммобилизованы белки и пептиды, специфически связывающиеся с клеточными рецепторами [103, 104]. В ряде исследований была выполнена обработка в плазме кислорода, гелия, углекислого газа или аммиака полимеров (политетрафторэтилена, полистирола, полиэтилентерефталата, полиуретана) и адсорбция различных белков, таких как альбумин, ламинин, коллаген I типа, витронектин, фибронектин, фибриноген и тромбомодулин [105–107]. Подобная модификация усиливала адгезию эндотелиоцитов к полученным материалам, а в случае тромбомодулина придавала противотромботические свойства. Последующая иммобилизация на коллагене и ламинине биоактивных молекул простагландина  $\text{E}_1$ , гепарина и фосфатидилхолина также повышала совместимость полученных композитных материалов с кровью [107].

До недавнего времени воздействие плазмы на полимеры рассматривали как процесс, связанный с изменением только их поверхностных свойств. Однако известно, что ВУФ-излучение плазмы может проникать вглубь полимера, причем глубина его проникновения и поглощение в значительной степени зависят от структуры и свойств материала [85].

Методом прививочной полимеризации моноакрилата полиэтиленоксида, иницированной ВУФ-излучением, модифицировали физико-химические свойства поверхности полиэтиленов низкой и высокой плотности. При этом на ВУФ-облученной поверхности полимера наблюдались разрыв химических связей  $\text{C}-\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{H}$  и  $\text{C}-\text{O}$ , входящих в состав молекул полиэтиленоксида, и образование функциональных карбонильных групп. ВУФ-иницированная прививочная полимеризация моноакрилата полиэтиленоксида на поверхности полиэтиленов приводила к уменьшению угла смачивания поверх-

ности [108], снижению количества адсорбированного альбумина и ингибированию процессов адгезии и активации тромбоцитов на поверхности [109].

## 6. Применение электронно-пучковой плазмы

Электронно-пучковая плазма (ЭПП) генерируется инъекцией электронного пучка (ЭП) в плотную газообразную среду. В столкновениях быстрых электронов с молекулами газа ЭП рассеивается, а также стимулирует разнообразные элементарные процессы, главными из которых являются ионизация и возбуждение газа. Образующиеся при этом частицы вступают в плазмохимические реакции, кинетика которых определяется как родом взаимодействующих частиц, так и температурой плазмообразующей среды [110]. Принцип генерации ЭПП и установки, реализующие данный процесс, в том числе и для биомедицинских приложений, подробно описаны в работах [111, 112].

Известные применения ЭПП основаны на ее тепловом, плазмохимическом и радиационно-химическом воздействии на вещество, которые в зависимости от условий генерации, как правило, проявляются в различных сочетаниях. Термические процессы, сопровождающиеся нагревом плазмообразующего газа, и материалов, помещенных в ЭПП, обусловлены энергосвободением при торможении быстрых электронов в твердой среде. Радиационно-химические процессы тоже связаны с воздействием на вещество быстрых электронов, требуют достаточно высоких энергий электронов (обычно более 150 кэВ) и могут сопровождаться нагревом обрабатываемого объекта. В плазмохимических процессах, в отличие от процессов радиационно-химических, участвуют не только и не столько быстрые электроны, но и ионы, радикалы и плазменные электроны.

В литературных источниках имеются лишь единичные указания на использование плазмохимических превращений в ЭПП в технике и технологиях. В большинстве работ ЭПП применяется для создания новых высоко технологичных материалов аэрокосмической техники, осаждения покрытий и тонких пленок, в основном, для микроэлектроники [113]. В качестве примера гетерофазных плазмохимических процессов с участием электронно-пучковой плазмы азота и кислорода можно привести синтез покрытий из нитрида титана, а также медных и алюминиевых покрытий на полимерных субстратах, обладающих высокой адгезионной способностью к подложкам, и получение полимера с высокой степенью фторирования при обработке полиэтилена в ЭПП смеси аргона и гексафторида серы [114]. В ряде работ изучалась возможность применения электронно-пучковой плазмы для изменения строения и

состава битумов и гуминовых веществ бурых углей и модификации льняных волокон, чистой целлюлозы, целлюлозных материалов, а также бумаги, древесины, крахмала и торфа [115, 116].

Приложениям ЭПП к биологическим и медицинским задачам посвящено лишь ограниченное количество исследований. Исследовалась функционализация пластиковых материалов из полистирола и полипропилена для культуральных работ [117]. В работах [118–120] были исследованы физико-химические механизмы деструкции и модификации глобулярных и фибриллярных белков и полисахаридов в ЭПП различных газов и разработаны подходы к контролю этих процессов путем управления условиями плазмохимических реакций. Низкомолекулярные продукты, полученные при обработке в ЭПП различных газов, обладали биологической активностью. Пептиды, полученные при деструкции белка плазмы крови фибрин-мономера в ЭПП инертных газов и паров воды, ингибировали способность тромбоцитов к агрегации [119, 120], а низкомолекулярные водорастворимые продукты ЭПП-деструкции хитозана оказывали антимикробный эффект [120].

### Заключение

Плазмохимические технологии представляют огромный интерес для современной медицины, биологии и биотехнологии и являются перспективными методами решения целого ряда актуальных проблем: стерилизации, создания новых биосовместимых материалов и покрытий, стимулирования клеточной регенерации, лечения воспалительных заболеваний, обработки ран. Основными видами плазмы, применяемыми для решения биомедицинских задач, является плазма газовых разрядов различных частотных диапазонов. Число работ, в которых исследуется применение электронно-пучковой плазмы в области биомедицины, крайне ограничено, и они носят отрывочный, фрагментарный характер. В то же время совокупность физико-химических процессов, протекающих в ЭПП, делают ее уникальным инструментом воздействия на биоматериалы с целью модификации их свойств и получения биоактивных соединений.

*Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант 15-08-05724\_a).*

### Список литературы / References:

1. Лебедев Ю.А. Введение в плазмохимию // Тезисы докл. электронной Школы по плазмохимии для молодых ученых России и стран СНГ. Иваново, 15 апреля – 30 октября 1999 [Электронный ресурс]: main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Lebedev\_lection.html;

Lebedev Yu.A. Vvedenie v plazmokhimiyu (Introduction to plasma chemistry) // Tezisy dokl. ehlektronnoj Shkoly po plazmokhimii dlya molodykh uchenykh Rossii i stran SNG (Abstracts of e-school on plasma chemistry for young scientists from Russia and CIS countries). Ivanovo, 15 April – 30 October, 1999 [E-resource]: main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Lebedev\_lection.html.

2. Белогривцев В.М., Коротеев А.С., Ризаханов Р.Н., Шишканов И.И., Ярцев А.М. // Изв. АН СССР. Энергетика и транспорт. 1991. № 3. С. 26–34; Belogrivcev V.M., Koroteev A.S., Rizakhanov R.N., Shishkanov I.I., Yartsev A.M. // Izv. AN SSSR. Energetika i transport (Bul. Acad. of Sciences USSR. Energy and Transport). 1991. № 3. P. 26–34.

3. Улесова А.В., Гречко А.А., Садова С.Ф. // Химические волокна. 2008. № 2. С. 44–47;

Ulesova A.V., Grechko A.A., Sadova S.F. // Khimicheskie volokna (Chemical Fibers). 2008. № 2. P. 44–47.

4. Sharafutdinov R.G., Khmela S.Ya., Shchukin V.G., Ponomarev M.V., Baranov E.A., Volkov A.V., Semenova O.I., Fedina L.I., Dobrovolsky P.P., Kolesov B.A. // Sol. Energy Mater. Sol. Cells. 2005. V. 89. № 2-3. P. 99–111.

5. Шарафутдинов Р.Г., Зарвин А.Е., Мадирбаев В.В., Гагачев В.В., Гартвич Г.Г. // Письма в ЖТФ. 2005. Т. 31. № 15. С. 23–28;

Sharafutdinov R.G., Zarvin A.E., Madirbaev V.V., Gagachev V.V., Gartvich G.G. // Pis'ma v ZHTF (Technical Physics Lett.). 2005. V. 31. № 15. P. 23–28.

6. Ichiki T., Sugiyama Y., Taura R., Koidesawa T., Horiike Y. // Thin Solid Films. 2003. V. 435. № 1-2. P. 62–68.

7. Ehlbeck J., Schnabel U., Polak M., Winter J., von Woedtke T., Brandenburg R., von dem Hagen T., Weltmann K.D. // J. Phys. D: Appl. Phys. 2011. V. 44. № 1. P. 013002 (18 pp.).

8. Daeschlein G., von Woedtke T., Kindel E., Brandenburg R., Weltmann K.D., Junger M. // Plasma Process. Polym. 2010. V. 7. № 3-4. P. 224–230.

9. Goree J., Liu B., Drake D. // J. Phys. D: Appl. Phys. 2006. V. 39. № 16. P. 3479–3486.

10. Goree J., Liu B., Drake D., Stoffels E. // IEEE Trans. Plasma Sci. 2006. V. 34. № 4. P. 1317–1324.

11. Bae Y.S., Lee W.C., Ko K.B., Lee Y.H., Namkung W., Cho M.H. // J. Korean Phys. Soc. 2006. V. 48. № 1. P. 67–74.

12. Lai W., Lai H., Kuo S.P., Tarasenko O., Levon K. // Phys. Plasmas. 2005. V. 12. № 2. P. 023501–023506.

13. von Woedtke Th., Reuter S., Massur K., Weltmann K.-D. // Physics Rep. 2013. V. 530. № 4. P. 291–320.

14. Laroussi M., Leipold F. // Int. J. Mass. Spectrom. 2004. V. 233. № 1-3. P. 81–86.



15. Opretzka J., Benedikt J., Awakowicz P., Wunderlich J., von Keudell A. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2007. V. 40. № 9. P. 2826–2830.
16. Youngblood T., Ong J.L. // *Implant. Dent.* 2003. V. 12. № 1. P. 54–60.
17. Siemens W. // *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.* 1857. V. 12. P. 66–122.
18. Abou-Ghazala A., Katsuki S., Schoenbach K.H., Dobbs F.C., Moreira K.R. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2002. V. 30. № 4. P. 1449–1453.
19. Laroussi M. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2002. V. 30. № 4. P. 1409–1415.
20. Laroussi M. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 3. P. 1188–1191.
21. Birmingham J.G., Hammerstrom D.J. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 1. P. 51–55.
22. Laroussi M., Alexeff I., Klang W.L. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2000. V. 28. № 1. P. 184–188.
23. Montie T.C., Kelly-Wintenberg K., Roth J.R. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2000. V. 28. № 1. P. 41–50.
24. Rutala W.A., Gergen M.F., Weber D.J. // *Amer. J. Infect. Control.* 1998. V. 26. № 4. P. 393–398.
25. Vassal S., Favenec L., Ballet L.-J., Brasseur P. // *Amer. J. Infect. Control.* 1998. V. 26. № 2. P. 136–138.
26. Deng X.T., Shi J.J., Shama G., Kong M.G. // *Appl. Phys. Lett.* 2005. V. 87. № 15. P. 153901 (3 pp.).
27. Yu O.S., Huang C., Hsieh F.-H., Huff H., Duan Y. // *Appl. Phys. Lett.* 2006. V. 88. № 1. P. 013903 (3 pp.).
28. Laroussi M., Mendis D.A., Rosenberg M. // *New J. Phys.* 2003. V. 5. № 4. P. 41.1–41.10.
29. Sun Y., Qiu Y., Nie A., Wang X. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2007. V. 35. № 5. P. 1496–1500.
30. Vleugels M., Shama G., Deng X.T., Greenacre E., Brocklehurst T., Kong M.G. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2005. V. 33. № 2. P. 824–828.
31. Jin Y., Ren C., Xiu Z., Wang D., Wang Y., Hong Y. // *Plasma Sci. Tech.* 2006. V. 8. № 6. P. 720–723.
32. Thiagarajan M., Alexeff I., Parameswaran S., Beebe S. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2005. V. 33. № 2. P. 322–323.
33. Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. // *Plasma Process. Polym.* 2008. V. 5. № 6. P. 503–533.
34. Herrmann H.W., Henins I., Park J., Selwyn G.S. // *Phys. Plasmas.* 1999. V. 6. № 5. P. 2284–2289.
35. Kuo S.P., Popovic S., Tarasenko O., Rubinraut M., Rascovic M. // *Plasma Sources Sci. Technol.* 2007. V. 16. № 3. P. 581–586.
36. Hong Y.C., Uhm H.S. // *Appl. Phys. Lett.* 2006. V. 89. № 22. P. 221504 (3 pp.).
37. Laroussi M., Lu X. Room-temperature plasma for biomedical applications // *Appl. Phys. Lett.* 2005. V. 87. № 11. P. 113902.
38. Abramzon N., Joaquin J.C., Bray J., Brelles-Marino G. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 4. P. 1304–1309.
39. Мисюн Ф.А., Беседин Э.В., Гостев В.А., Образцова А.М. Влияние холодной плазмы на культуру патогенного стафилококка при экспериментальном язвенном кератите [Электронный ресурс]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o02\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o02_a.shtml);
- Misyun F.A., Besedin E.V., Gostev V.A., Obratsova A.M. Vliyanie kholodnoy plazmy na kul'turu patogennogo stafilocokka pri ehksperimental'nom yazvennom keratite (The influence of colloidal plasmas on Culture pathogenic of Staphylococcus in experimental ulcerative keratitis) [E-resource]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o02\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o02_a.shtml).
40. Мисюн Ф.А., Беседин Э.В., Гостев В.А., Комкова О.П. Экспериментальное воздействие холодной плазмы на роговую оболочку [Электронный ресурс]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o03\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o03_a.shtml);
- Misyun F.A., Besedin E.V., Gostev V.A., Komkova O.P. Eksperimental'noe vozdeystvie kholodnoy plazmy na rogovuyu obolochku (Experimental effect of cold plasma on corneas) [E-resource]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o03\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o03_a.shtml).
41. Мисюн Ф.А., Гостев В.А. Применение холодной плазмы для лечения флегмоны века [Электронный ресурс]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o05\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o05_a.shtml);
- Misyun F.A., Gostev V.A. Primenenie kholodnoy plazmy dlya lecheniya flegmony veka (Application of cold plasma for the treatment of cellulitis century) [E-resource]: [http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o05\\_a.shtml](http://www.medicine.onego.ru/prakt/opht/o05_a.shtml).
42. Sosnin E.A., Stoffels E., Erofeev M.V., Kieft I.E., Kunts S.E. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2004. V. 32. № 4. P. 1544–1550.
43. Kieft I.E., Broers J.L.V., Caubet-Hilloutou V., Slaaf D.W., Ramaekers F.C.S., Stoffels E. // *Bioelectromagnetics.* 2004. V. 25. № 5. P. 362–368.
44. Stoffels E. // *Contr. Plasma. Phys.* 2007. V. 47. № 1-2. P. 40–48.
45. Yonson S., Coulombe S., Leveille V., Leask R.L. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2006. V. 39. № 16. P. 3508–3513.
46. Coulombe S., Leveille V., Yonson S., Leask R.L. // *Pure Appl. Chem.* 2006. V. 78. № 6. P. 1137–1146.
47. Leveille V., Coulombe S. // *Plasma Sour. Sci. Technol.* 2005. V. 14. № 3. P. 467–476.
48. Fridman A., Chirikov A., Gutsol A. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2005. V. 38. № 2. P. R1–R24.
49. Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., Vasilets V., Friedman G. // *Plasma Chem. Plasma Process.* 2007. V. 27. № 2. P. 163–176.
50. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Литвин Г.Д. // *Хирургия.* 1987. № 4. С. 75–78;



- Skobelkin O.K., Brekhov E.I., Litvin G.D. // *Khirurgiya (Surgery)*. 1987. № 4. P. 75–78.
51. Glover J.L., Bendick P.L., Link W.J., Plunkett R.J. // *Lasers Surg. Med.* 1982. V. 2. № 1. P. 101–106.
52. Stalder K.R., McMillen D.F., Woloszko J. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2005. V. 38. № 11. P. 1728–1738.
53. Kalghatgi S., Fridman G., Cooper M., Nagaraj G., Peddinghaus M., Balasubramanian M., Vasilets V.N., Gutsol A.F., Fridman A., Friedman G. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2007. V. 35. № 5. P. 1559–1566.
54. Philip N., Saoudi B., Crevier M.C., Moisan M., Barbeau J., Pelletier J. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2002. V. 30. № 4. P. 1429–1436.
55. Moisan M., Boudam K., Caringnan D., Keoack D., Levif P., Barbeau J., Seguin J., Kutasi K., Elmoulaj B., Thellin O., Zorzi W. // *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* 2013. V. 63. № 1. P. 10001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/epjap/2013120510>
56. Rahul R., Stan O., Rahman A., Littlefield E., Hoshimiya K., Yalin A.P., Sharma A., Pruden A., Moore C.A., Yu Z., Collins G.J. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2005. V. 38. № 11. P. 1750–1759.
57. Boudam M.K., Moisan M., Saoudi B., Popovici C., Gherardi N., Massines F. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2006. V. 39. № 16. P. 3494–3507.
58. Moisan M., Barbeau J., Crevier M.C., Pelletier J., Philip N., Saoudi B. // *Pure. Appl. Chem.* 2002. V. 74. № 3. P. 349–358.
59. Weltmann K.-D., von Woedtke Th. // *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* 2011. V. 55. № 1. P. 13807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/epjap/2011100452>
60. Challis L.J. // *Bioelectromagnetic. Supplement*. 2005. V. 26. Suppl. 7. P. 98–106.
61. Mendis D.A., Rosenberg M., Azam F. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2000. V. 28. № 4. P. 1304–1306.
62. Akishev Yu.S., Grushin M.E., Karalnik V.B., Monich A.E., Pankin M.V., Trushkin N.I., Kholodenko V.P., Chugunov V.A., Zhirkova N.A., Irkhina I.A., Kobzev E.N. // *Plasma Phys. Rep.* 2006. V. 32. № 12. P. 1052–1061.
63. Laroussi M., Leipold F. // *Int. J. Mass. Spectrom.* 2004. V. 233. № 1-3. P. 81–86.
64. Hu H., Liang H., Li J. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2007. V. 35. № 3. P. 619–622.
65. Namihira T., Tsukamoto S., Wang D., Katsuki S., Hackam R., Okamoto K., Akiyama H. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2000. V. 28. № 1. P. 109–114.
66. Birmingham J.G. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2004. V. 32. № 4. P. 1526–1531.
67. Stoffels E., Kieft I.E., Sladek R.E.J. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003. V. 36. № 23. P. 2908–2913.
68. Gaunt L.F., Beggs C.B., Georgiou G.E. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 4. P. 1257–1269.
69. Heise M., Neff W., Franken O., Muranyi P., Wunderlich J. // *Plasmas Polym.* 2004. V. 9. № 1. P. 23–33.
70. Chu P.K. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2007. V. 35. № 2. P. 181–187.
71. Dudek A., Mosialek M., Mordarski G., Socha R.P., Rapacz-Kmita A. // *Arch. Metall. Mater.* 2011. V. 56. № 4. P. 1249–1255.
72. Vayssieres L., Chaneac C., Trone E., Joliver J.P. // *J. Colloid. Interface Sci.* 1998. V. 205. № 2. P. 205–212.
73. Tian X., Gong C., Yang S., Luo Z., Fu R., Chu P.K. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 4. P. 1235–1240.
74. Krupa D., Baszkiewicz J., Kozubowski J., Barcz A., Sobczak J.W., Bilinski A., Lewandowska-Szumiel M., Rajchel B. // *Biomaterials*. 2005. V. 26. № 16. P. 2847–2856.
75. Maitz M.F., Poon R.W.Y., Liu X.Y., Pham M.-T., Chu P.K. // *Biomaterials*. 2005. V. 26. № 27. P. 5465–5473.
76. Chu P.K., Tang B.Y., Wang L.P., Wang X.F., Wang S.Y., Huang N. // *Rev. Sci. Instr.* 2001. V. 72. № 3. P. 1660–1665.
77. Wan G.J., Huang N., Kwok S.C.H., Shao Zh., Y., Zhao A.S., Yang P., Chu P.K. // *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2006. V. 34. № 4. P. 1160–1165.
78. Grayson A.C.R., Shawgo R.A.S., Johnson A.M., Flynn N.T., Yawen L.I., Cima M.J., Langer R. A. // *Proc. IEEE*. 2004. V. 92. № 1. P. 6–21.
79. Biederman H. // *European Cells and Materials*. 2003. V. 6. Suppl. 1. P. 28.
80. Zhang W., Chu P.K., Ji J.H., Zhang Y., Liu X., Fu R.K.Y., Ha P.C.T., Yan Q. // *Biomater.* 2006. V. 27. № 1. P. 44–51.
81. Zhang W., Chu P.K., Ji J.H., Zhang Y., Fu R.K.Y., Yan Q. // *Polymer*. 2006. V. 47. № 3. P. 931–936.
82. Weltmann K.-D., von Woedtke Th., Brandenburg R., Ehlbeck J. // *Chem. Listy*. 2008. V. 102. P. 1450–1451.
83. Rybkin V., Bessarab A., Kuvaldina E., Maximov A.I., Titov V.A. // *Pure Appl. Chem.* 1996. V. 68. № 5. P. 1041–1045.
84. Рыбкин В.В. // *Соросовский образовательный журнал*. 2000. Т. 6. № 3. С. 58–63;
- Rybkin V.V. // *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal (Soros Educational Journal)*. 2000. V. 6. № 3. P. 58–63.
85. Vasilets V.N., Hirata I., Iwata H., Ikada Y. // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1998. V. 36. № 13. P. 2215–2222.
86. Пономарев А.Н., Василец В.Н. // *Тезисы докл. электронной Школы по плазмохимии для молодых ученых России и стран СНГ. Иваново, 15 апреля – 30 октября 1999 [Электронный ресурс]: [main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Ponomarev\\_Vasiletc.html](http://main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Ponomarev_Vasiletc.html);*
- Ponomarev A.N., Vasilec V.N. // *Tezisy*

dokl. ehlektronnoj Shkoly po plazmokhimi dlya molodykh uchenykh Rossii i stran SNG: (E-School on plasma chemistry for young scientists from Russia and CIS countries) Ivanovo, April 15 – October 30, 1999 [E-resource]: [main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Ponomarev\\_Vasiletc.html](http://main.isuct.ru/files/konf/plasma/LECTIONS/Ponomarev_Vasiletc.html).

87. Vasilets V.N., Tikchomirov L.A., Ponomarev A.N. // High Energy Chem. 1981. V. 15. № 2. P. 115–119.

88. Vasilets V.N., Nakamura K., Uyama Y., Ogata S., Ikada Y. // Polymer. 1998. V. 39. № 13. P. 2875–2881.

89. Yildirim E.D., Ayan H., Vasilets V., Fridman A., Guceri S., Sun W. // Plasma Process. Polym. 2008. V. 5. № 1. P. 58–66.

90. Yildirim E.D., Pappas D., Guceri S., Sun W. // Plasma Process. Polym. 2011. V. 8. № 3. P. 256–267.

91. Zhao J.-H., Wang J., Tu M., Luo B.H., Zhou C.R. // Biomed. Mater. 2006. V. 1. № 4. P. 247–252.

92. Briem D., Strametz S., Schroder K., Meenen N.M., Lehmann W., Linhart W., Ohl A., Rueger J.M. // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2005. V. 16. № 7. P. 671–677.

93. Girard-Lauriault P.-L., Mwale F., Iordanova M., Demers C., Desjardins P., Wertheimer M.R. // Plasma Process. Polym. 2005. V. 2. № 3. P. 263–270.

94. Пискарев М.С., Батуашвили М.Р., Гильман А.Б., Яблоков М.Ю., Шмакова Н.А., Кузнецов А.А. // Химия высоких энергий. 2010. Т. 44. № 6. С. 570–573;

Piskarev M.S., Batuashevili M.R., Gil'man A.B., Yablokov M.Y., Shmakova N.A., Kuznecov A.A. // Khimiya vysokikh ehnergij (High Energy Chemistry). 2010. V. 44. № 6. P. 570–573.

95. Яблоков М.Ю., Гильман А.Б., Кечежян А.С., Кузнецов А.А. // Химия высоких энергий. 2012. Т. 46. № 3. С. 263–264;

Yablokov M.Y., Gil'man A.B., Kechek'yan A.S., Kuznecov A.A. // Khimiya vysokikh ehnergij (High Energy Chemistry). 2012. V. 46. № 3. P. 263–264.

96. Демина Т.С., Яблоков М.Ю., Гильман А.Б., Акопова Т.А., Зеленецкий А.Н. // Химия высоких энергий. 2012. Т. 46. № 1. С. 64–69;

Demina T.S., Yablokov M.Y., Gil'man A.B., Akopova T.A., Zeleneckij A.N. // Khimiya vysokikh ehnergij (High Energy Chemistry). 2012. V. 46. № 1. P. 64–69.

97. Провоторова Д.А., Каблов В.Ф., Озерин А.Н., Гильман А.Б., Яблоков М.Ю., Аксенов В.И., Кейбал Н.А. // Клеи, герметики, технологии. 2013. № 1. С. 34–36;

Provotorova D.A., Kablov V.F., Ozerin A.N., Gil'man A.B., Yablokov M.Y., Aksenov V.I., Kejbal N.A. // Klei, germetiki, tekhnologii (Adhesives, Sealants, Technology). 2013. № 1. P. 34–36.

98. Пискарев М.С., Гильман А.Б., Щеголихин А.Н., Шмакова Н.А., Яблоков М.Ю., Кузнецов А.А. // Химия высоких энергий. 2013. Т. 47. № 5. С. 381–388;

Piskarev M.S., Gil'man A.B., Shshegolikhin

A.N., Shmakova N.A., Yablokov M.Y., Kuznecov A.A. // Khimiya vysokikh ehnergij (High Energy Chemistry). 2013. V. 47. № 5. P. 381–388.

99. Cernakova L., Kovacik D., Zahoranova A., Cernak M., Mazur M. // Plasma Chem. Plasma Process. 2005. V. 25. № 4. P. 427–437.

100. Favia P., d'Agostion R. // Surf. Coat. Technol. 1998. V. 98. № 1-3. P. 1102–1106.

101. Yang J., Shi G.X., Bei J., Wang S.G., Cao Y., Shang Q., Yang G., Wang W. // J. Biomed. Mater. Res. 2002. V. 62. № 3. P. 438–446.

102. Bhoj A.N., Kushner M. // J. Phys. D: Appl. Phys. 2006. V. 39. № 8. P. 1594–1598.

103. Ho M.N., Hou L.T., Tu D.Y., Hsieh H.J., Lai J.Y., Chen W.J., Wang D.M. // Macromol. Biosci. 2006. V. 6. № 1. P. 90–98.

104. Hu Y.H., Winn S.R., Krajchich I., Hollinger J.O. // J. Biomed. Mater. Res. 2003. V. 64. № 4. P. 583–590.

105. Ertel S.I., Ratner B.D., Horbett T.A. // J. Biomedical Mater. Res. 1990. V. 24. № 12. P. 1637–1659.

106. Chen M., Zamora P.O., Som P. // J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2003. V. 14. № 9. P. 917–935.

107. Pu F.R., Williams R.L., Markkula T.K., Hunt J.A. // Biomaterials. 2002. V. 23. № 24. P. 4705–4718.

108. Elsner C., Pender A., Hanhel M., Konieczny R., Kuhnle C., Buchmeiser M.R. // Macromol. Mater. Eng. 2009. V. 294. № 6-7. P. 422–431.

109. Полухина О.С., Василец В.Н., Севастьянов В.И. // Перспективные материалы. 2003. № 5. С. 58–65;

Polukhina O.S., Vasilec V.N., Sevast'yanov V.I. // Perspektivnye materialy (Journal of Advanced Materials). 2003. № 5. P. 58–65.

110. Бычков В.Л., Юровский В.А. // Теплофизика Высоких Температур. 1993. Т. 31. № 1. С. 8–17;

Bychkov V.L., Yurovskij V.A. // Teplofizika vysokikh temperatur (High Temperature). 1993. V. 31. № 1. P. 8–17.

111. Васильева Т.М., Баяндина Д.В. // Приборы и техника эксперимента. 2010. Т. 53. № 2. С. 142–150;

Vasil'eva T.M., Bayandina D.V. // Pribory i tekhnika ehksperimenta (Instruments and Experimental Techniques). 2010. V. 53. № 2. P. 142–150.

112. Vasilieva T.M. // IEEE Trans. Plasma Sci. 2010. V. 38. № 8. P. 1903–1907.

113. Yu Z., Luo Z., Sheng T.Y., Zarnani H., Lin C., Collins G.J. // IEEE Trans. Plasma Sci. 1990. V. 18. № 5. P. 753–765.

114. Leonhardt D., Muratore C., Walton S.G. // In: Proceed. of 31st IEEE Inter. Conf. of Plasma Science, Baltimore, USA, 28 June – 1 July 2004, P. 170.

115. Соколов О.М., Васильев М.Н., Чухчин Д.Г. // Изв. ВУЗов. Лесной журнал. 1999. № 2-3. С. 167–175;

Sokolov O.M., Vasil'ev M.N., Chukhchin D.G. // Izv. VUZov. Lesnoj zhurnal (Bul. of Higher

Educational Institutions. Forest Journal). 1999. № 2-3. P. 167–175.

116. Чухчин Д.Г., Казаков Я.В. // Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов: сб. науч. тр. Архангельск, 1997. Вып. 3. С. 82–84;

Chukhchin D.G., Kazakov Y.V. // Okhrana okruzhayushchej sredy i racional'noe ispol'zovanie prirodnykh resursov: sb. nauch. tr. (Environmental protection and rational use of natural resources: collection of scientific works). Arkhangel'sk, 1997. Iss. 3. P. 82–84.

117. Lokk E.H., North S.H., Walton S.G., Taitt C.R. Electron beam-generated plasmas for biomaterial

processing / Drexel Plasma Institute. 2011. [www.plasmainstitute.org/2011/02/22](http://www.plasmainstitute.org/2011/02/22)

118. Васильева Т.М., Чухчин Д.Г. // Химия высоких энергий. 2010. Т. 44. № 5. С. 468–475;

Vasil'eva T.M., Chukhchin D.G. // Khimiya vysokikh ehnergij (High Energy Chemistry). 2010. V. 44. № 5. P. 468–475.

119. Vasilieva T.M., Mahir A.H., Vasiliev M.N. // Sensor Lett. 2008. V. 6. № 4. P. 496–501.

120. Vasilieva T.M. The controllable production of peptides inhibiting the platelet aggregation by the electron-beam plasma technologies // In: Peptide Science 2007 / Ed. S. Aimoto, S. Ono. The Japanese Peptide Society, 2008. P. 35–38.