

Наноструктурирование в плазме поверхностного слоя трековых мембран с целью получения высокоэффективного биосовместимого эксплантодренажа для хирургического лечения рефрактерной глаукомы

Т. В. Рязанцева, Л. И. Кравец, В. М. Елинсон

Исследована возможность применения полимерных трековых мембран (ТМ) из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) с наноструктурированной поверхностью в качестве эксплантодренажа для лечения рефрактерной глаукомы (РГ). Для наноструктурирования поверхностного слоя мембран применена обработка в плазме неполимеризирующихся газов. Показано, что имплантация разработанного эксплантодренажа позволяет добиться стойкой нормализации внутриглазного давления (ВГД) и длительного сохранения сформированных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ).

Ключевые слова: полимерные трековые мембраны, обработка в плазме, наноструктурированная поверхность, дренажный материал, рефрактерная глаукома.

In this paper we report on the experience of using track membranes from poly(ethylene terephthalate) with a nanostructured surface as a drainage material for antiglaucomatous operations. For the nanostructuring of the membrane surface layer a treatment by plasma of non-polymerizing gases was applied. It is shown that implantation of the explanto-drainage developed by us allows one to achieve a stable normalization of the intraocular pressure and long preservation of the formed paths of the intraocular liquid outflow.

Keywords: polymer track membranes, plasma treatment, nanostructured surface, drainage material, refractory glaucoma.

Введение

Глаукома — одно из самых тяжелых глазных заболеваний, протекающих хронически, часто бессимптомно, и приводящих к значительному снижению зрительных функций вплоть до полной и необратимой слепоты даже при соответствующем лечении. По различным данным глаукомой во всем мире страдает около 1,5 – 2,5% населения старше 40 лет, и на 2007 год это число составляет 105 миллионов человек. В последнее время в литературе стали выделять особую форму глаукомы под общим названием рефрактерная (невосприимчивая) глаукома (РГ), которая объединяет множество самых разнообразных

клинических видов. Для РГ, являющейся наиболее трудноизлечимой нозологической формой глаукомы, характерно особое тяжелое течение болезни и невозможность успешного традиционного хирургического и медикаментозного лечения. Основная причина отсутствия стойкого гипотензивного эффекта при лечении РГ заключается в рубцевании вновь созданных путей оттока ВГЖ. Учитывая резистентность РГ к традиционному лечению, длительная сохранность гипотензивного эффекта обеспечивается имплантацией различного типа дренажей [1].

В практике отечественной и зарубежной офтальмологии сделаны многочисленные попытки имплантации дренажей для предупреждения блокады

сформированных путей оттока ВГЖ. По конструкции дренажи можно разделить на два типа: простые в виде лент или трубочек (бесклапанные) и сложные (как правило, имеющие клапан), состоящие из трубочки, соединенной с платой (дренажи Molteno, Vaerveldt, Ahmed). По типу используемого материала дренажи разделяют на биологические и небιологические. К настоящему времени известны различные типы биологических материалов, применяемых в качестве дренажного материала. Это, в первую очередь, хорошо известные дренажи из тканей пациента (аутодренажи) и дренажи из тканей донора (аллодренажи). Имплантация дренажей данных типов позволяет достичь более длительной сохранности хирургически сформированных путей оттока ВГЖ. Однако они достаточно быстро подвергаются организации с образованием грубой соединительнотканной капсулы, непроницаемой для ВГЖ [2, 3]. Не менее известные дренажи из тканей животных (ксенодренажи) вызывают выраженную местную реакцию окружающих тканей глаза, обусловленную иммуно-аллергизирующим действием чужеродной ткани [4, 5]. К небιологическим дренажам относят дренажи из полимерных материалов медицинского класса чистоты — эксплантодренажи [6, 7]. Именно их подавляющее большинство офтальмологов считают наиболее перспективными при лечении РГ. Основной задачей на пути создания высокоэффективных эксплантодренажей при этом является поиск биосовместимых материалов, которые благодаря своей форме и структуре могли бы препятствовать раннему рубцеванию и сохранить пути оттока ВГЖ.

Наибольший интерес вызывает использование в качестве эксплантодренажа небιологического типа пористых мембран на основе полимеров различной природы. Так, российскими офтальмологами в качестве эксплантодренажа были использованы ТМ из ПЭТФ [8]. Технология изготовления этих мембран позволяет получать в исходных полимерных пленках поры цилиндрической формы строго калиброванного диаметра [9], что является основным их достоинством. Кроме того, мембраны данного типа не подвергаются биодеструкции и могут находиться в интрасклеральной полости в течение нескольких лет. Однако они имеют следующие недостатки: 1) на их поверхности адсорбируется белок, элементы крови, экссудата, которые рано или поздно приводят к закупориванию пор в дренаже; 2) вокруг дренажа образуется соединительнотканная капсула, состоящая из плотных коллагеновых волокон; 3) в отдаленном периоде блокируется просвет между дренажом и фиброзно-измененной капсулой, окружающей его, что приводит к повышению ВГД и необходимости

выполнения повторного хирургического вмешательства. В этой связи работы по поиску новых форм эксплантодренажа для хирургического лечения РГ является актуальной задачей. На наш взгляд, перспективным направлением создания биосовместимого эксплантодренажа для антиглаукоматозных операций заключается в модификации поверхности пористых полимерных материалов. Для этого могут быть использованы различные методы на основе физико-химического воздействия. Наибольшее распространение для этой цели получил метод обработки мембран в низкотемпературной плазме [10], важным преимуществом которого является возможность модификации свойств тонкого поверхностного слоя мембран, приводящего к изменению целого ряда их свойств — адсорбционных, транспортных и селективных. Основная масса матрицы мембраны при этом не изменяется, что, несомненно, важно с точки зрения сохранения их механических и физико-химических свойств.

Цель настоящей работы — исследование процессов взаимодействия высокочастотного (ВЧ) разряда в среде неполимеризующихся газов с поверхностью ПЭТФ ТМ, изучение поверхностных свойств модифицированных в плазме мембран и химической структуры их поверхностного слоя, а также проведение экспериментальных (доклинических и клинических) исследований по применению ПЭТФ ТМ с модифицированной (наноструктурированной) поверхностью в качестве эксплантодренажа для хирургического лечения РГ.

Методика эксперимента

В экспериментах использовали ТМ с эффективным диаметром пор 0,2 мкм (плотность пор $2 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2}$) и 0,4 мкм (плотность пор $5 \cdot 10^7 \text{ см}^{-2}$), которые получали облучением ПЭТФ-пленок толщиной 10,0 мкм (лавсан, Россия) ускоренными на циклотроне У-400 ионами криптона с энергией $\sim 1 \text{ МэВ/нуклон}$ с последующей физико-химической обработкой по методике, разработанной в Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флерова Объединенного института ядерных исследований (г. Дубна) [9]. Обработку мембран в плазме проводили на плазмохимической установке “МАТИ” — Российского Государственного технологического университета им. К.Э. Циолковского (г. Москва) с использованием ВЧ-разряда переменного тока с частотой 13,56 МГц. Образцы мембран размерами $10 \times 10 \text{ см}$, закрепленные на плоском держателе, размещали в вакуумной камере установки в зоне действия плазмы. Воздействию плазмы попеременно подвергали обе стороны

мембран. В качестве плазмообразующего газа применяли азот, воздух и смесь азота с кислородом в различном соотношении. Параметры разряда (давление газа в вакуумной камере, мощность разряда) и длительность воздействия плазмы варьировали. Методика обработки и схема плазмохимической установки подробно описаны в [11].

Характеристики исходных мембран и мембран, модифицированных в плазме, определяли при помощи ряда взаимодополняющих методик. Изменение толщины мембран регистрировали с помощью электронного измерителя толщины "Tesa Unit" (Австрия), точность измерений составляла $\pm 0,1$ мкм. Газопроницаемость мембран (поток воздуха, прошедший через мембрану) измеряли при заданном перепаде давления с помощью поплавкового расходомера. На основании полученных значений, используя формулу Хагена-Пуазейля [12], рассчитывали эффективный диаметр пор (погрешность 3%). Исследование микроструктуры образцов, а также определение диаметра пор на поверхности мембран проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа "JSM-840" (Япония) с разрешением 10 нм. Перед просмотром на образцы напыляли в вакууме тонкий слой золота. Топографию поверхности мембран изучали с помощью атомно-силового микроскопа Q-Scope™ Nomad™ (США). Изменения в поверхностном слое мембран определяли с помощью метода многократного нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО) ИК-спектроскопии. В качестве элемента МНПВО использовали призмы из Ge и стекла KRS-5 с углами 45 и 55° и числом отражений, соответственно, 24 и 14. Применяли спектрофотометр "Specord M-80" (Германия). Отнесение полос поглощения проводили согласно [13]. Измерение краевого угла смачивания определяли методом сидящей капли с помощью горизонтального микроскопа по методике [12]. Для измерений использовали воду (бидистиллят), точность измерений составляла $\pm 1^\circ$. Водопроницаемость измеряли при заданном перепаде давления с помощью стандартной фильтрационной установки ФМО-2 (Россия) на образцах мембран площадью 2,5 см². Использовали предварительно очищенную фильтрацией через ПЭТФ ТМ с диаметром пор 50 нм дистиллированную воду. До начала фильтрации мембраны выдерживали в водном растворе в течение 20 мин. Заряд поверхности пор мембран определяли методом потенциала течения [12] при фильтрации 10⁻³ М раствора хлорида калия под действием созданного на мембране перепада давления.

Экспериментальные и клинические исследования по применению ПЭТФ ТМ с наноструктурированной

поверхностью в качестве эксплантодренажа для антиглаукоматозных операций проводили на базе клиники Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Для этого образцы мембран предварительно стерилизовали в кипящей дистиллированной воде или в автоклаве при температуре 150°C. Экспериментальные исследования проводили определением токсического действия эксплантодренажа на окружающие ткани. Наличие белков во влаге передней камеры при этом моделировало реакцию тканей в организме, а прозрачность тканей позволяла оценить контакт белков с поверхностью имплантата. При проведении доклинических исследований дренаж через роговичный разрез "на 12 часах" [14] размером 1 × 2 мм имплантировали в переднюю камеру глаз кроликов породы шиншилла и в интрасклеральный карман, сформированный в 3 мм от лимба, с последующим наложением швов на края раны. Воспалительную реакцию глаза оценивали по шкале Л.С. Чабровой [15].

Исследование цитотоксичности дренажей проводили на клеточной культуре фибробластов мышей линии 3Т3 клона SC-1. В качестве экстрагирующей среды использовали стерильный раствор натрия хлорида и среду Игла с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки фибробластов высеивали в чашки Петри в концентрации 40 тыс. шт./мл, инкубировали в течение 1 суток при температуре 37°C. Затем каждый экстракт вносили на монослой фибробластов. Спустя 24 ч оценивали лизис клеток, их морфологию и количество.

Морфологическое исследование тканей глаз, полученных в эксперименте, проводили на 30 кроликах породы шиншилла. Вторичную глаукому моделировали введением 1%-ного раствора Януса зеленого в переднюю камеру глаза. Глаукома развивалась в течение одного месяца. Средний уровень ВГД до операции составлял 35 ± 3 мм рт.ст. Антиглаукоматозное вмешательство выполняли с имплантацией дренажа у кроликов породы шиншилла (30 глаз). При последующем гистологическом исследовании серийные срезы глаз окрашивали гематоксилин-эозином по Ван-Гизон.

Клиническая часть исследования базировалась на анализе результатов обследования и хирургического лечения 145 глаз 134 пациентов с РГ различного происхождения и в разной стадии глаукомного процесса. Разрешение на проведение клинических исследований ТМ из ПЭТФ с наноструктурированной поверхностью в качестве эксплантодренажей для лечения РГ было дано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального

развития Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.12.2009 (№ 01-26718/09). Выбор метода предстоящей операции определялся тяжестью исходного состояния глаза, стадией глаукоматозного процесса и анатомическими особенностями оперируемого глаза. В 50 (34,5%) случаях у больных с посттравматической, увеальной и неоваскулярной глаукомой в ходе антиглаукоматозной операции дренаж имплантировали одним концом в переднюю камеру, а другой его конец фиксировали к глубоким слоям склеры узловым швом. В 95 (65,5%) случаях дренаж размером 1 × 2 мм фиксировали в зоне оперативного вмешательства, на склеральном ложе, без имплантации в переднюю камеру.

Методом ретроспективного анализа в контрольной группе исследовано 62 пациента, которым в качестве эксплантодренажа для лечения РГ были имплантированы ТМ из ПЭТФ с немодифицированной поверхностью. Эти больные были прооперированы с 1993 по 1996 гг. Результаты данных исследований опубликованы в работе [8]. При проведении экспериментально-морфологических исследований контрольную группу составили кролики породы шиншилла (21 глаз), которым после моделирования вторичной глаукомы также проводили имплантацию дренажа из ПЭТФ ТМ с немодифицированной поверхностью. Материалы этих исследований подробно изложены в [16].

Результаты и их обсуждение

Исследование процесса воздействия плазмы воздуха на ПЭТФ ТМ обоих типов (с диаметрами пор 0,2 и 0,4 мкм) позволили установить следующий ряд закономерностей. Во-первых, при обработке ПЭТФ ТМ в плазме ВЧ-разряда в воздухе происходит травление как внешней поверхности мембран, так и поверхности пор, сопровождающееся уменьшением толщины мембран и увеличением их эффективного диаметра пор (табл. 1). Результат газоразрядного травления пор ТМ иллюстрирует рис. 1, на котором

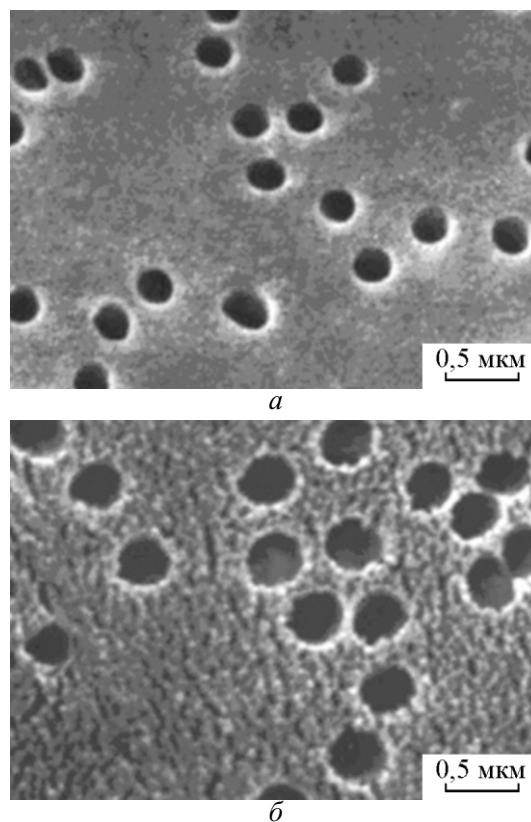


Рис. 1. Электронные микрофотографии поверхностей исходной ПЭТФ ТМ с эффективным диаметром пор 0,2 мкм (а) и обработанной в плазме воздуха мембраны (б); параметры разряда: давление газа в вакуумной камере 0,25 Па, мощность разряда 100 Вт, длительность воздействия 10 мин.

представлены микрофотографии поверхностей исходной и обработанной в плазме воздуха мембран. Можно видеть, что диаметр пор на поверхности модифицированной мембраны выше по сравнению с контрольным образцом. Как показывают проведенные эксперименты, скорость травления зависит от величины параметров разряда (давления плазмообразующего газа и мощности разряда) — при увеличении параметров разряда скорость травления возрастает (табл. 1). На величину скорости травления

Таблица 1

Изменение характеристик мембран* в процессе обработки в плазме воздуха; длительность воздействия плазмы 10 мин

Давление газа, Па	Мощность разряда, Вт	Толщина, мкм	Краевой угол смачивания, град.	Эффективный диаметр пор, мкм		Водопроницаемость при $\Delta P = 4 \cdot 10^4$ Па, мл/(мин·см ²)	
				мембрана I	мембрана II	мембрана I	мембрана II
—	—	10,0	65	0,220	0,395	2,2	5,4
0,15	70	9,9	20	0,230	0,405	2,7	6,7
0,25	70	9,8	25	0,235	0,425	3,1	7,6
4,0	70	9,4	30	0,245	0,445	3,6	8,4
10,5	70	9,0	35	0,255	0,460	4,1	9,1

*Диаметр пор мембран: мембрана I — 0,2 мкм, мембрана II — 0,4 мкм.

также влияет изменение состава плазмообразующего газа. Так, замена воздуха на азот снижает скорость травления — эффективный диаметр пор мембран, полученных травлением в плазме азота, как правило, на 15 – 20% меньше диаметра пор аналогичных мембран, образуемых в плазме воздуха. Скорости травления, оцененные из графика зависимости эффективного диаметра пор от времени травления, равны: в плазме воздуха — $2,9 \cdot 10^{-3}$ мкм/мин, в плазме азота втрое ниже — $1,0 \cdot 10^{-3}$ мкм/мин (измерения проведены при давлении газа 22,5 Па и мощности разряда 250 Вт). Варьирование соотношения азота и кислорода в составе плазмообразующего газа показывает, что при повышении концентрации кислорода происходит увеличение скорости травления. Введение кислорода в состав газа, таким образом, повышает активность плазмы. Использование же в качестве плазмообразующего газа чистого кислорода позволяет значительно повысить скорость травления, что дает возможность интенсифицировать процесс газоразрядного травления [17].

Во-вторых, как показывают результаты ранее проведенных исследований [11, 17], воздействие плазмы неполимеризующихся газов на ТМ приводит к образованию асимметричных мембран — форма пор мембран, образуемых в процессе газоразрядного травления, изменяется. При этом в зависимости от выбранных параметров разряда травление можно проводить либо в части канала, либо по всей длине каналов пор. В обоих случаях образуются ТМ, имеющие асимметричную форму пор. Наибольший интерес представляют мембраны, у которых травлению подверглась только часть каналов пор. В результате газоразрядного травления в слое таких мембран формируются конусообразные углубления, увеличивающие объемную пористость, что отражается на поведении мембран в процессе фильтрации. Как показывают экспериментальные данные, водопроницаемость асимметричных мембран выше в сравнении с исходной мембраной (табл. 1). Незатронутый в процессе травления слой, структура

которого остается без изменения, определяет селективные свойства мембран. Незначительные изменения в данном слое при обработке в плазме не вызывают заметного снижения селективности разделения. Варьирование параметров разряда и длительности воздействия плазмы приводит к изменению как размера конусообразной части пор, так и толщины незатронутого в процессе травления слоя. Это дает возможность получать большой ассортимент асимметричных ТМ с различными характеристиками.

Воздействие плазмы неполимеризующихся газов на ПЭТФ ТМ приводит, кроме того, к изменению свойств их поверхностного слоя. Это подтверждается данными ИК-спектроскопии обработанных в плазме образцов мембран (табл. 2). При анализе МНПВО ИК-спектров обработанных в плазме воздуха образцов мембран (записанных с использованием призмы из германия, глубина проникновения ИК-излучения в образце которой составляет 0,69 мкм), было обнаружено увеличение интенсивности полосы поглощения 1720 см^{-1} , связанной с валентными колебаниями карбонила (C=O) карбоксильных групп. При варьировании параметров плазменного разряда наблюдается изменение концентрации поверхностных групп: повышение мощности разряда и давления плазмообразующего газа вызывает образование большего числа функциональных групп. Обработка в плазме воздуха, таким образом, приводит к повышению содержания в поверхностном слое мембран карбоксильных групп, образование которых может быть объяснено следующим. При воздействии активных частиц плазмы происходит деструкция полимерных цепей на поверхности, причем преимущественно в аморфной фазе, обладающей меньшей плотностью и потому более подверженной окислению. Энергетически наиболее вероятен разрыв связей C–O (энергия связи равна 376 кДж/моль) и C–C (энергия связи равна 335 кДж/моль). Образованные при этом радикалы нестабильны, методом электронного парамагнитного резонанса в обрабо-

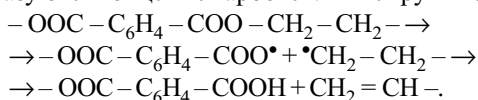
Таблица 2

Результаты ИК-спектрофотометрического исследования модифицированных в плазме воздуха ПЭТФ ТМ с диаметром пор 0,2 мкм

Режим обработки*		Увеличение концентрации СООН-групп, %	Соотношение интенсивностей полос			Изменения в структуре поверхности мембран
давление воздуха, Па	мощность разряда, Вт		I_{1473} / I_{1455}	I_{1343} / I_{1370}	I_{973} / I_{1043}	
—	—	—	4,0	5,15	2,10	—
0,15	70	4	3,85	4,95	2,00	аморфизация
0,25	70	7	3,75	4,75	1,95	аморфизация
4,0	70	19	3,55	4,5	1,80	аморфизация
10,5	70	28	4,35	5,65	2,45	кристаллизация

*Длительность воздействия плазмы 10 мин.

танных мембранах не удается зарегистрировать свободные радикалы. В результате вторичных реакций образуются концевые карбоксильные группы:



Радикалы, образованные при разрыве связей С – С, по-видимому, рекомбинируют, возможно, с образованием межмолекулярных связей. Известно, например, что воздействие плазмы ВЧ-разряда на ПЭТФ за счет сшивающего эффекта приводит к потере его растворимости и повышению механической прочности [18].

Увеличение содержания карбоксильных групп в поверхностном слое мембран приводит к повышению отрицательного заряда пор. Действительно, измерение поверхностного заряда пор мембран, обработанных в плазме воздуха, с помощью метода потенциала течения, обработанных в плазме воздуха, показывает, что на их поверхности в водных растворах образуется больший отрицательный заряд по сравнению с исходной мембраной. Для примера укажем следующее. Если величина заряда поверхности пор исходной ПЭТФ ТМ с диаметром пор 0,4 мкм составляет $1,17 \cdot 10^{-2}$ Кл/м², то для модифицированной

в плазме воздуха (при давлении газа в вакуумной камере 13,5 Па и мощности разряда 300 Вт) мембраны эта величина составляет $1,62 \cdot 10^{-2}$ Кл/м².

Для характеристики структурных изменений, возникающих в мембранах при их обработке в плазме, были рассчитаны соотношения интенсивностей полос поглощения 1473 и 1455, 1343 и 1370, 973 и 1043 см⁻¹. Полосы поглощения при 1473 и 1343 см⁻¹ характеризуют деформационные колебания СН₂-групп в транс-конформации, а 1455 и 1370 см⁻¹ — деформационные колебания в гош-конформации. Полосы поглощения 973 и 1043 см⁻¹ относят к колебаниям всей цепи кристаллической и аморфной фазы соответственно. Проведенные измерения показывают (табл. 2), что в результате обработки в плазме воздуха при малых значениях параметров разряда происходит аморфизация вследствие деструкции полимерных цепей. При увеличении давления в газовой фазе и мощности разряда наблюдается ориентация полимерных цепей на поверхности полимера, в результате чего степень кристаллизации повышается. При сравнении ИК-спектров модифицированных мембран и исходной, записанных обычным способом и с использованием призмы KRS-5 (глубина проникновения ИК-излучения в образце

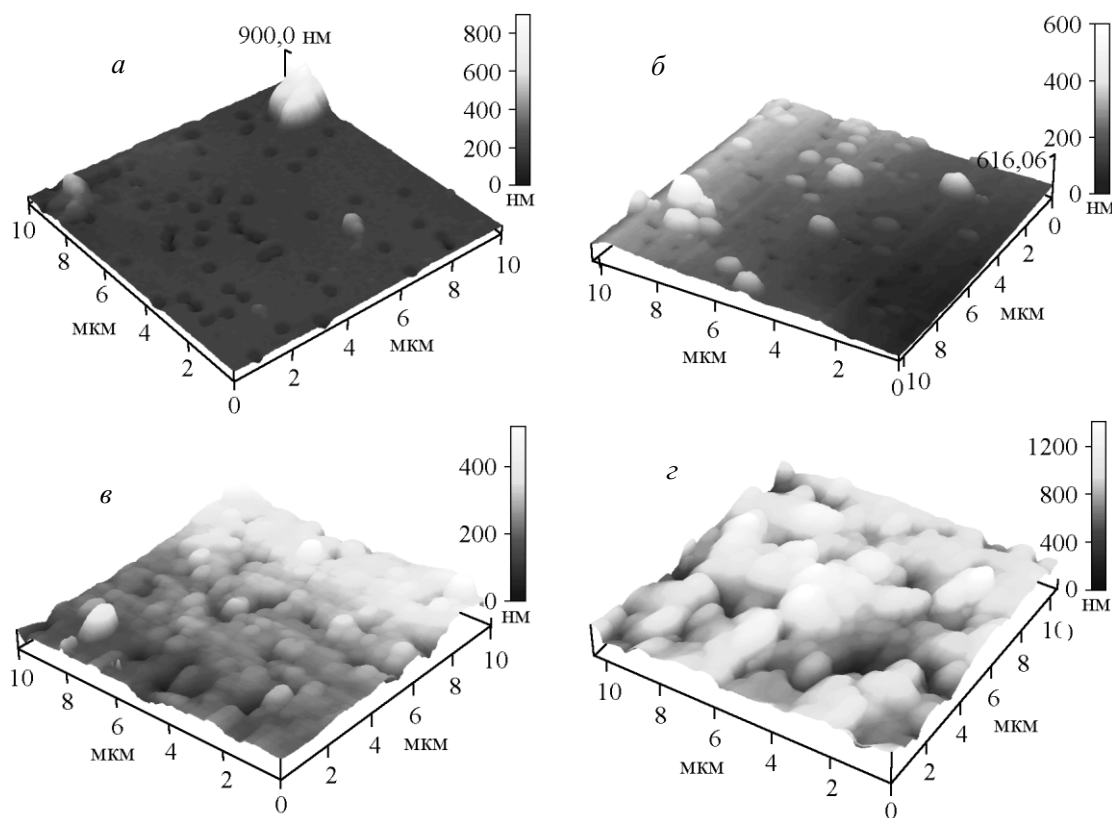


Рис. 2. Топография поверхности исходной ПЭТФ ТМ с диаметром пор 0,4 мкм (а) и обработанных в плазме воздуха мембран в течение: б – 1, в – 5, z – 10 мин. Параметры разряда: давление газа в вакуумной камере 53,5 Па, мощность разряда 60 Вт.

которой составляет около 1,5 мкм), не обнаруживается каких-либо изменений — сигнал от объемного слоя образца в этом случае перекрывает слабый сигнал от поверхностного слоя. Это указывает на то, что изменения при обработке ПЭТФ мембран в плазме исследуемого газа происходят в тонком поверхностном слое, не затрагивая объема полимерной матрицы.

На основании вышеизложенного можно заключить, что обработка ПЭТФ ТМ в плазме воздуха приводит к образованию на их поверхности тонкого модифицированного слоя с нарушенной структурой, содержащего деструктурированные макромолекулы с окисленными группами в местах разрыва химических связей. Воздействие плазмы вызывает, кроме того, значительные морфологические изменения поверхности. На первоначально гладкой полимерной поверхности появляются многочисленные кратеры — окисленно-деструктурированные области, возникновение которых объясняется различием скоростей травления аморфных и кристаллических областей полимера. Поверхность мембран становится шероховатой (рис. 1б). Исследование топографии поверхности мембран с помощью атомно-силового микроскопа показывает, что при варьировании условий обработки и длительности воздействия разряда уровень шероховатости изменяется. Так, при увеличении длительности воздействия плазмы наблюдается развитие шероховатости (рис. 2). Кроме того, величина среднеквадратичной шероховатости (R_q) зависит от состава плазмообразующего газа. Сравнение поверхностной топографии для мембран, обработанных в плазме воздуха и азота (рис. 3), показывает, что наибольшее изменение поверхности наблюдается

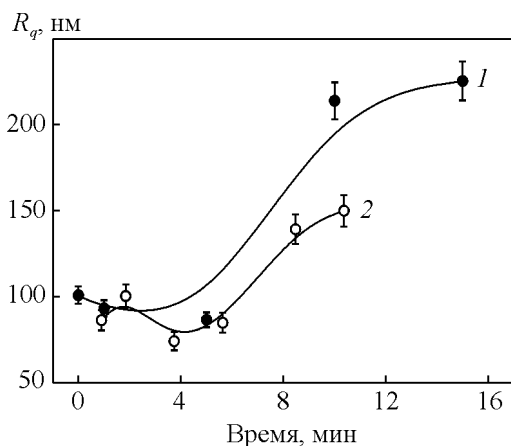


Рис. 3. Зависимость среднеквадратичной шероховатости (R_q) поверхности ПЭТФ ТМ от времени обработки в плазме: 1 — воздуха, 2 — азота. Параметры разряда: давление газа 13,3 Па, мощность разряда 40 Вт.

при воздействии плазмы воздуха. Эти данные также подтверждают вывод о том, что кислородсодержащая плазма является более активной.

Развитие эрозии поверхности мембран и их гидрофилизация обуславливают повышение смачиваемости — величина краевого угла смачивания мембран существенно уменьшается (табл. 1). Сравнительный анализ данных табл. 1 показывает, что изменение параметров разряда влияет на величину предельного значения краевого угла смачивания. Снижение давления плазмообразующего газа при определенной мощности разряда и длительности обработки способствует достижению меньшего значения величины краевого угла смачивания. Проведенные аналогичные исследования позволили установить, что увеличение мощности разряда также способствует достижению предельного значения величины краевого угла смачивания за более короткое время воздействия.

Воздействие плазмы неполимеризующихся газов, воздуха в том числе, на исследуемые мембраны, таким образом, приводит к образованию асимметричных ТМ, структура и химический состав поверхностного слоя которых изменены. Наличие модифицированного (наноструктурированного) слоя на поверхности мембран вызывает изменение целого ряда их свойств. Увеличение содержания карбоксильных групп в поверхностном слое мембран приводит к повышению степени их гидрофильности. Развитие эрозии поверхности мембран и их гидрофилизация обуславливают повышение смачиваемости ПЭТФ ТМ, величина которой зависит от интенсивности разряда и длительности его воздействия. Увеличение содержания карбоксильных групп в поверхностном слое мембран, вызывающее повышение отрицательного заряда пор в растворе, а также развитие шероховатости поверхности приводят к уменьшению адсорбции белков и других составляющих ВГЖ, а также клеток крови [19]. Данный результат обусловлен отталкиванием молекул белков, имеющих также отрицательный заряд. Повышение пористости модифицированных мембран, кроме того, приводит к улучшению их фильтрационных характеристик.

Экспериментальные исследования ПЭТФ ТМ с наноструктурированной поверхностью в качестве эксплантодренажа приводят к следующим результатам. При определении токсического действия эксплантодренажа на окружающие ткани после имплантации его в переднюю камеру 30 глаз кроликов опытной группы срок наблюдения составил 30 дней. Воспалительная реакция у экспериментальных животных соответствовала 0 степени воспаления в 25 случаях и в 5 случаях — 1 степени (слабо

выраженная реакция) и полностью купировалась на 7 день после стандартного противовоспалительного лечения. В результате исследования цитотоксичности дренажей при нанесении на монослой фибробластов экстракта на поверхность дренажа не было выявлено гибели клеток и их морфологических изменений. Токсичность соответствовала 0 степени (по 5-ти балльной шкале). После антиглаукоматозных операций во всех случаях при биомикроскопии определяли плоские разлитые фильтрационные подушечки. Слизистая оболочка над фильтрационной подушкой была хорошо васкуляризирована. Избыточного рубцевания и формирования псевдокистозных полостей не наблюдалось. Спустя две недели уровень ВГД составил $17,6 \pm 2,6$ мм рт. ст. Эта тенденция сохранялась в течение 12 месяцев. В то же время в контрольной группе животных уровень ВГД составил $19,1 \pm 2,3$ мм рт. ст., что на 8,5% выше по сравнению с опытной группой животных.

В ходе морфологических исследований при имплантации ПЭТФ ТМ с наноструктурированной поверхностью было установлено, что в тканях, окружающих имплантат, отсутствовали выраженные реактивные воспалительные изменения. Через 2 недели определяли умеренную клеточную реакцию. Вокруг дренажа формировалась тончайшая соединительно-тканная капсула с единичными фибробластами и фиброцитами. Через 4 недели визуализировалось свободное пространство между дренажом и склерой; наблюдалась слабо выраженная инфильтрация гистиоцитами и единичными фибробластами. В случаях имплантации дренажей, обработанных в плазме кислорода, между имплантатом и склерой капсула отсутствовала. Определялись лишь единичные участки волокнистой соединительной ткани и свободное пространство на всем протяжении. Через 1 год после имплантации признаков биодеструкции обнаружено не было. Дренаж сохранял свои функциональные свойства.

В контрольной группе животных через две недели в перифокальной зоне вокруг дренажа было выявлено образование нежнволоконистых структур, инфильтрированных единичными сегментоядерными лейкоцитами и значительным числом фибробластов. Кое-где появились щелевидные пространства между имплантатом и волокнистыми структурами. Морфологические признаки воспаления отсутствовали. Через 4 недели сформировалась соединительно-тканная капсула, состоящая из тонких волокнистых структур, инфильтрированных единичными лимфоидными клетками, макрофагами и фибробластами. Через два месяца после имплантации дренажа хорошо была видна сформировавшаяся

соединительно-тканная капсула, состоящая из коллагеновых волокон с умеренным числом фибробластов и фиброцитов. Между мембраной и соединительно-тканной капсулой наблюдались множественные щелевидные пустоты. К четвертому месяцу на поверхности капсулы имелись единичные фибробласты и фиброциты. Между мембраной и капсулой образовалось свободное пространство на всем протяжении.

Анализируя полученные экспериментальные результаты, можно констатировать, что имплантация дренажа из ТМ с наноструктурированной поверхностью позволила избежать зарастания хирургически сформированного пути оттока благодаря образованию нежной капсулы вокруг дренажа, обеспечивающей как фильтрацию через её стенки, так и свободное течение ВГЖ на всем протяжении сформировавшегося канала.

Результаты клинической части исследования основаны на анализе результатов обследования и хирургического лечения 145 глаз 134 пациентов с РГ различного происхождения и на разной стадии глаукомного процесса. Среди них было 81 глаз с первичной оперированной некомпенсированной глаукомой, 24 — с посттравматической глаукомой, 10 — с увеальной глаукомой, 6 — с неоваскулярной глаукомой, 24 — с первичной при неуспешной операции на парном глазу. Распределение пациентов по стадиям заболевания было следующим: I стадия (начальная) — 24 случая (16,6%), II стадия (развитая) — 85 случаев (58,6%), III стадия (далеко зашедшая) — 31 случай (21,4%), IV стадия (терминальная) — 5 случаев (3,4%). Возраст больных варьировал от 39 до 78 лет; среди них: мужчин — 79 (59,0%), женщин — 55 (41,0%). Давность заболевания — от 3 месяцев до 18 лет. Срок наблюдения составил от 2 до 18 месяцев. Дооперационное обследование включало: визометрию, офтальмоскопию, гониоскопию, компьютерную периметрию, а также тонометрию и тонографию. Острота зрения до операции составляла: 0,5 – 0,7 в 45 случаях (31,0%); 0,1 – 0,4 в 66 случаях (45,5%); 0,03 – 0,09 в 27 случаях (18,7%) и 0,02 (правильная светопроекция) в 7 случаях (4,8%). Низкая острота зрения у части пациентов была обусловлена наличием катаракты и глаукоматозной атрофией зрительного нерва. Давление до операции в среднем составляло 35 ± 3 мм рт. ст.

В контрольной группе из 62 пациентов 17 (27,4%) было с посттравматической, 14 (22,6%) — с факогенной, 17 (27,4%) — с увеальной и 14 (22,6%) человек с сосудистой глаукомой. 15 (24,2%) человек из них имели начальную, 28 (45,1%) — развитую, 14 (22,6%) — далеко зашедшую и 5 (8,1%) — терминальную

стадию глаукомы. Возраст больных варьировал от 30 до 72 лет, давность заболевания — от 1 до 5 лет. ВГД у данной группы больных в среднем составило $38,2 \pm 4,9$ мм рт. ст. Из сравнения обеих наблюдаемых групп, таким образом, следует, что в основной группе под наблюдением находился более тяжелый контингент больных РГ.

После проведения хирургического лечения больных основной группы в раннем послеоперационном периоде в 6 случаях (4,1%) пациентов с неоваскулярной глаукомой зафиксирована гипемиа, полное рассасывание которой было достигнуто на 2–3 сутки. Кратковременный подъем ВГД отмечался на 11 (7,6%) глазах и компенсировался в 4 случаях в результате применения глазных капель Бетоптик 0,5% и в 7 случаях — Дуотрав. Серозная отслойка сосудистой оболочки считалась осложнением, если она требовала хирургического лечения. Подобная ситуация развилась в 4 случаях (2,8%) и послужила основанием для выполнения задней трепанации склеры. В отдаленные сроки наблюдения: от 10 до 18 месяцев офтальмотонус был полностью нормализован на 132 (91,0%) глазах. В 13 случаях для нормализации ВГД потребовалось постоянное назначение инстилляций Дуотрава 1 раз в сутки. Острота зрения в отдаленные сроки наблюдения составляла: 0,5–0,8 в 53 случаях (36,6%); 0,1–0,4 в 72 случаях (49,7%); 0,03–0,09 в 15 случаях (10,3%) и 0,02 (светощущение с правильной светопроекцией) в 5 случаях (3,4%). Динамика изменения остроты зрения у больных после проведения антиглаукоматозных операций приведена на рис. 4. Можно видеть, что при использовании ПЭТФ ТМ с наноструктурированной поверхностью в качестве дренажа при хирургическом лечении РГ в ряде случаев наблюдается повышение остроты зрения. Данные оптической когерентной томографии зоны оперативного вмешательства через 1,5 года

после операции также подтверждают сохранение интрасклеральной полости и функциональную сохранность вновь созданных путей оттока ВГЖ.

После проведения хирургического лечения больных контрольной группы спустя неделю у 12 (19,4%) пациентов ВГД повысилось, что объяснялось обострением вялотекущего увеита в 9 (14,5%) случаях и в 3 (4,8%) рецидивирующей гипемией. На короткий срок им были назначены инстиллязии клофелина. Позднее (в среднем через 8–10 дней) давление нормализовалось. Плоская цилиохориодальная отслойка выявлена у 11 (17,7%) пациентов, она была купирована субконъюнктивальными инъекциями раствора дексана с кофеином и давящей повязкой. В период наблюдения (от 1 месяца до 2,5 лет после операции) ВГД находилось в пределах физиологической нормы у 50 (80,6%) человек. Эффект от вмешательства отсутствовал у 4 (6,5%) пациентов. Авторы [8] объясняют отрицательный результат рядом факторов: блокированием преципитатами путей оттока в случае увеальной глаукомы; нарушением гемодинамической системы, повлекшей за собой миграцию фибробластов в области ишемии; недостаточной фильтрацией ВГЖ, так как в ходе вмешательства был сформирован малый угол передней камеры. Острота зрения у пациентов контрольной группы улучшилась в среднем на 0,1–0,3.

Таким образом, проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что антиглаукоматозные операции с использованием в качестве эксплантодренажа ПЭТФ ТМ с наноструктурированной поверхностью способствуют избежать формирования вокруг них грубой соединительнотканной капсулы и добиться по сравнению с немодифицированной в плазме мембраной более длительного сохранения сформированных путей оттока ВГЖ.

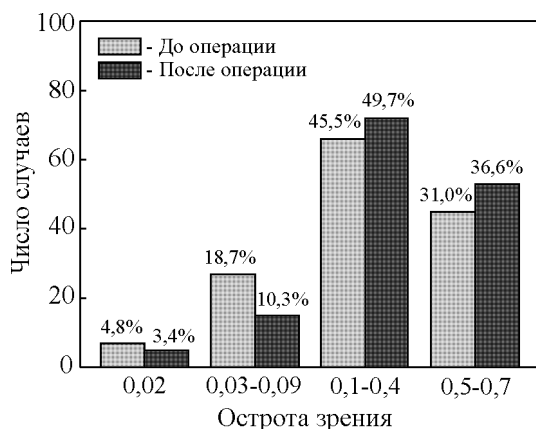


Рис. 4. Динамика изменения остроты зрения у больных после проведения антиглаукоматозных операций.

Заключение

Воздействие плазмы ВЧ-разряда в неполимеризующихся газах на ПЭТФ ТМ приводит к образованию асимметричных ТМ с улучшенными фильтрационными характеристиками, структура и химический состав поверхностного слоя которых изменены (наноструктурированы). Наличие наноструктурированного слоя на поверхности мембран вызывает изменение целого ряда свойств ПЭТФ ТМ. Увеличение содержания карбоксильных групп в поверхностном слое мембран приводит к повышению степени их гидрофильности. Развитие эрозии поверхности мембран и их гидрофилизация обуславливают повышение смачиваемости ПЭТФ ТМ, величина

которой зависит от интенсивности разряда и длительности его воздействия. Увеличение содержания карбоксильных групп в поверхностном слое мембран, вызывающее повышение отрицательного заряда пор в растворе, а также развитие шероховатости поверхности мембран позволяют избежать формирования вокруг них грубой соединительно-тканной капсулы и добиться длительного сохранения сформированных путей оттока ВГЖ при проведении антиглаукоматозных операций. Разработанный дренаж, кроме того, не обладает местно-раздражающим, сенсibiliзирующим действием и соответствует требованиям, предъявляемым к изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой глаза.

ПЭТФ ТМ с наноструктурированной поверхностью могут быть успешно применены в качестве дренажа при хирургическом лечении РГ.

Литература

1. Тахчиди Х.П., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной хирургии. Рефракционная хирургия и офтальмология, 2009, т. 9, № 3, с. 11 – 15.
2. Федоров С.Н., Денисов И.О., Мороз З.И. Эксплантаты в хирургии неоваскулярной глаукомы (отдаленные результаты). Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы. Сб. науч. статей МНТК “Микрохирургия глаза”. М.: Издат. центр “Федоров”, 1989, с. 47 – 50.
3. Смирнов В.П., Зайкова М.В. Модифицированная глубокая склерэктомия с аллодренированием при открытоугольной глаукоме. Офтальмохирургия, 1995, № 1, с. 22 – 24.
4. Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы. Глаукома, 2001, № 1, с. 44 – 47.
5. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Результаты применения нового коллагенового дренажа при непроникающей глубокой склеримбэктомии у больных пигментной глаукомой. Глаукома: проблемы и решения. Сб. научн. статей. М.: Изд-во “Офтальмология”, 2004, с. 252 – 255.
6. Чеглаков Ю.А. Эффективность глубокой склерэктомии с эксплантодренированием в лечении поствоспалительной и посттравматической глаукомы. Офтальмохирургия, 1989, № 3 – 4, с. 34 – 38.
7. Паштаев Н.П., Горбунова Н.Ю. Отдаленные результаты применения сетчатого дренажа из дигеля в хирургическом лечении рефрактерных глауком. Офтальмохирургия, 2006, № 2, с. 11 – 15.
8. Сапрыкин П.И., Рязанцева Т.В. Эксплантодренирование в хирургии вторичной глаукомы. Офтальмохирургия, 1995, № 3, с. 22 – 25.
9. Флеров Г.Н. Синтез сверхтяжелых элементов и применение методов ядерной физики в смежных областях. Вестник АН СССР, 1984, № 4, с. 35 – 48.
10. Кравец Л.И., Дмитриев С.Н., Гильман А.Б. Модификация свойств полимерных мембран под воздействием низкотемпературной плазмы. Химия высоких энергий, 2009, т. 43, № 3, с. 227 – 234.
11. Dmitriev S.N., Kravets L.I., Sleptsov V.V. Modification of track membrane structure by plasma etching. Nucl. Instr. and Meth. B, 1998, v. 142, no. 1 – 2, p. 43 – 49.
12. Мулдер М. Введение в мембранную технологию. Пер. с англ. под ред. Ямпольского Ю.П., Дубяги В.П. М.: Мир, 1999, 513 с.
13. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд. Иностран. литер., 1963, 590 с.
14. Национальное руководство по офтальмологии. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 940 с.
15. Чаброва Л.С., Багров С.Н., Кохреидзе В.Г., Афанасьева Н.М., Лаппо В.Г., Перова Н.В. Токсико-гигиеническая оценка полимерных материалов для интраокулярных линз и других трансплантатов, применяемых в условиях повышенной биосовместимости. Методические рекомендации. М.: Изд-во Минздрав РСФСР, 1988, 17 с.
16. Рязанцева Т. В. Сапрыкин П.И. Применение дренажа в хирургии вторичной глаукомы. Офтальмологический журнал, 1993, № 5, с. 280 – 282.
17. Kravets L.I., Dmitriev S.N., Sleptsov V.V., Elinson V.M. Production of asymmetric track membranes by gas-discharge method. Surf. Coat. Technol., 2003, v. 174 – 175, p. 821 – 825.
18. Friedrich J., Loeschcke I., Frommelt H. Aging and degradation of poly(ethylene terephthalate) in oxygen plasma. Polym Degrad. and Stab. 1991, v. 31, no. 1, p. 97 – 114.
19. Kamath S., Bhattacharyya D., Padukudru C., Timmons R.B., Tang L. Surface chemistry influences implant-mediated host tissue responses. J. Biomed. Mater. Res. A, 2007, v. 86, p. 617 – 626.

Статья поступила 05.07.2011 г.

Рязанцева Татьяна Владимировна — Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, кандидат медицинских наук, доцент. Специалист в области офтальмологии, хирургии глаукомы, патологии сетчатки глаза и зрительного нерва, аллергических заболеваний глаз. E-mail: tvroko@gmail.com.

Кравец Любовь Ивановна — Объединенный институт ядерных исследований, Лаборатория ядерных реакций им. Г.Н. Флерова (г. Дубна), кандидат технических наук, старший научный сотрудник. Специалист в области разработки методов получения трековых мембран, модификации поверхностных свойств мембран в плазме. E-mail: kravets@lnr.jinr.ru.

Елинсон Вера Матвеевна — Российский Государственный технологический университет им. К.Э Циолковского «МАТИ» (г. Москва), доктор технических наук, профессор. Специалист в области технологии ионно-плазменной обработки материалов и нанесения покрытий, ионно-плазменной модификации свойств поверхности полимеров. E-mail: vt_e@mail.ru.