

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту, назва факультету)

Кафедра промислової фармації

(повна назва кафедри)

Дипломна магістерська робота

на тему: «Розробка методу одержання декорованих сріблом
нанотрубок для антимикробної дії»

Виконав:

студент групи МГХФ 1-20

Спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація»

Р.Ю.Бугайчук

(ініціали, прізвище)

Керівник А.Г. Галстян

(ініціали, прізвище)

Рецензент Філоненко Д. С.

(ініціали, прізвище)

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Інститут, факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

Спеціальність 226. Фармація, промислова фармація
(шифр і назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри Промислової фармації
д.фарм.н., проф. Владислав СТРАШНИЙ
“ ” 2021 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Бугайчука Ростислава Юрійовича

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи: «Розробка методу одержання декорованих сріблом нанотрубок для антимікробної дії»
Науковий керівник роботи Галстян Андрій Генрійович, д.х.н., проф. _____,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)
затверджені наказом вищого навчального закладу від “04” жовтня 2021 року № 286
2. Строк подання студентом роботи 4 грудня 2021 року
3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, патенти, накази МОЗу, ДФУ.
4. Зміст дипломної роботи (перелік питань, які потрібно розробити). Проаналізувати літературні джерела. Провести розробку та синтез декорованих сріблом нанотрубок, дослідити фізико-хімічні властивості наночастинок срібла і нанотрубок та застосування синтезованих декорованих сріблом нанотрубок у медицині і фармації

5.Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Теоретичний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Дослідницько- аналітичний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Проектно-рекомендаційний	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		
Висновок	Галстян А.Г, д.х.н., проф.		

6.Дата видачі завдання20 вересня 2021
року_____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09. - 27.09.2021	
2	Розділ 1 Аналіз літературних джерел	28.09. - 11.10.2021	
3	Розділ 2 Одержання декорованих сріблом нанотрубок	12.10. - 25.10.2021	
4	Розділ 3 Очищення обладнання при отриманні декорованих сріблом нанотрубок	26.10. - 08.11.2021	
5	Висновки	09.11. – 15.11.2021	
6	Оформлення дипломної магістерської роботи	16.11. – 22.11.2021	
7	Здача дипломної магістерської роботи на кафедрі для рецензування	23.11. – 02.12.2021	
8	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	03.12. – 05.12.2021	
9	Подання дипломної магістерської роботи у відділ магістратури для перевірки виконання до індивідуального навчального плану	05.12. – 07.12.2021	
10	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.12. – 10.12.2021	

Студент

Науковий керівник роботи

Директор навчально-методичного центру Управління підготовкою фахівців

_____ Р.Ю.Бугайчук _____

(підпис)

(ініціали ,прізвище)

_____ А.Г. Галстян _____

(підпис)

(ініціали ,прізвище)

_____ Олена ГРИГОРЕВСЬКА _____

(підпис)

(ініціали ,прізвище)

АНОТАЦІЯ

Бугайчук Р.Ю.Отримання декорованих сріблом нанотрубок для антимікробної дії. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота ступеню «Магістр» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». - Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено актуальній тематиці створення сучасних, доступних та безпечних нанотрубок для антибактеріальної дії та детальному дослідженню фізико-хімічних властивостей декорованих сріблом нанотрубок.

Проаналізовано наявні види нанотрубок, їх недоліки та переваги, і запропоновано синтезувати нові типи нанотрубок для біомедичного застосування. Вперше запропоновано застосовувати екологічно чистий метод хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти як відновника. AgNP з розміром частинок близько 10 нм, обґрунтовано відсутність токсичності наночасток срібла і нанотоксичність у цілому; детально досліджено фізико-хімічні властивості матеріалу.

Ключові слова: наночастинки, вуглецеві нанотрубки, нанотоксичність.

SUMMARY

Bugaychuk R.Yu. Obtaining silver-decorated nanotubes for antimicrobial action. - Manuscript.

Master's thesis "Master's degree" in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2021.

The master's thesis is devoted to the current topic of creating modern, affordable and safe nanotubes for antibacterial action and a detailed study of the physical and chemical properties of silver-decorated nanotubes.

The existing types of nanotubes, their disadvantages and advantages are analyzed, and it is proposed to synthesize new types of nanotubes for biomedical application. For the first time it is proposed to use an environmentally friendly method of chemical reduction using ascorbic acid as a reducing agent. AgNP with a particle size of about 10 nm, the lack of toxicity of silver nanoparticles and nanotoxicity in general; physical and chemical properties of the material have been studied in detail.

Key words: nanoparticles, carbon nanotubes, nanotoxicity.

Перелік скорочень та умовних позначень

н.т.. - нанотоксичність

м.ч. - мільйонні частки

Н.ч. - наночастинки

ВНТ - вуглецеві нанотрубки

Н. - нанотрубки

AgNPs-наночастинки срібла

ЗМІСТ

	стор.
Вступ	9
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	15
1.1 Загальне визначення нанотрубок і наночастинок.....	15
1.2 Класифікація нанотрубок.....	19
1.3 Методи одержання нанотрубок.....	23
1.4 Перспективи застосування нанотрубок і нанотехнологій у медицині і фармації.....	27
-1.4.1 Нанотрубки проти ВІЛ.....	33
-1.4.2 Нанотехнології у медицині.....	34
1.5 Фізико-хімічні властивості декорованих сріблом нанотрубок.....	37
1.6 Вивчення лікувальних ефектів наночастинок срібла.....	42
Висновки до розділу 1.....	46
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	47
2.1 Методика проведення експеримента.....	47
2.2 Синтез наночастинок срібла за допомогою <i>Carduus crispus</i> (будяка кучерявого).....	48
2.3 Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія.....	49
2.4 Двостадійний гідротермальний метод.....	52
2.5 Метод серійних розведень в агарі з матеріалами дослідження — тест-культурами штамів мікроорганізмів.....	54
Висновок до розділу 2.....	55
РОЗДІЛ 3 ОТРИМАННЯ ДЕКОРОВаних СРІБЛОМ НАНОТРУБОК.....	57
3.1 Дослідження антимікробних властивостей наночастинок срібла.....	57
3.2 Отримання декорованих сріблом нанотрубок методом одноразового хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти.....	66
3.3 Очистка реактора.....	71
Висновок до розділу 3.....	74

ЗАГАЛЬНІ	
ВИСНОВКИ.....	74
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ НА ПОСИЛАННЯ.....	77
ДОДАТКИ.....	83.

ВСТУП

Актуальність теми. Нанотехнології, безумовно, сьогодні є «передовою лінією» розвитку цивілізації, символом нової науково-технічної революції, результати якої обіцяють в майбутньому трансформувати навколишній світ.

Нанотехнології, що з'явилися в кінці ХХ століття, стрімко розвиваються. Вуглецеві нанотрубки відкривають нові можливості для біологічного та медичного застосування: візуалізація молекулярних, клітинних та тканинних структур; створення наносенсорів та електродів на їх основі; цільова доставка різноманітних речовин; променева та фототермічна терапія. Найбільш перспективною властивістю вуглецевих нанотрубок у контексті біомедичного застосування є їхня здатність проникати у різні тканини організму та переносити великі дози агентів, надаючи терапевтичний та діагностичний ефекти, давалися ще рік-два тому абсолютною фантастикою.

Не з проста нанотехнологія мизацікавився увесь світ, адже вони дозволяють отримати абсолютно новітні матеріали і пристрої з апараметрами, що значно перевершують їх сучасний рівень, що є досить важливим для інтенсивного розвитку багатьох областей техніки, біотехнології, медицини, охорони навколишнього середовища, оборони тощо. Нанотехнологія виявилася вельми широким міждисциплінарним напрямком, що об'єднує фахівців у галузі фізики, хімії, матеріалознавства, біології, медицини, технології, кібертехніки, соціології, економіки та ін.

Нанотехнології - нова, дуже мало вивчена галузь. Основні відкриття, що передбачаються в цій області, поки не зроблені. Проте, проведені дослідження вже дають практичні результати. Застосування в нанотехнології передових наукових досягнень дозволяє її відносити до високих технологій. Ця галузь відкриває небачені раніше, фантастичні перспективи взаємодії людини зі світом.

Завданнями нанотехнології є отримання наноматеріалів із заданою структурою та властивостями, їх застосування по певному призначенню з

урахуванням їх структури та властивостей, та контроль цих параметрів як в ході отримання, так і в ході їх застосування.

Наноматеріали - це матеріали, що містять структурні елементи, геометричні розміри яких хоча б в одному вимірі не перевищують 100нм, і володіють якісно новими властивостями, функціональними та експлуатаційними характеристиками.

Якщо при зменшенні об'єму певної речовини по одній, двом або трьом координатам до розмірів нанометрового масштабу виникає нова властивість, або це властивість виникає в композиції з таких об'єктів, то ці утворення слід віднести до наноматеріалів, а технології їх отримання і подальшу роботу з ними - до нанотехнологій. Переважна більшість нових фізичних явищ на наномасштабі виникає з хвильової природи частинок (електронів і т.д.), поведінка яких підпорядковується законам квантової механіки.

Перехід на нанорівень відкриває нові унікальні властивості вуглецю. Виявилось, що «любов» атомів вуглецю один до одного настільки велика, що вони можуть без участі інших елементів утворювати цілий набір наноструктур, що відрізняються один від одного, в тому числі і розмірністю. В їх число входять фулерени, графен, нанотрубки, нанокони тощо.

На сьогодні виділяють наступні види наноматеріалів: нанопористі структури, наночастинки, нанотрубки і нановолокна, нанодисперсії (колоїди), наноструктуровані поверхні і плівки, нанокристали і нанокластери.

Багато з перспективних напрямків в нанотехнології зв'язуються останнім часом з нанотрубками та іншими схожими структурами - вуглецевими каркасними структурами.

Вуглецеві каркасні структури - це великі молекули, що складаються тільки з атомів вуглецю. Можна навіть говорити, що вуглецеві каркасні структури - це нова алотропна форма вуглецю (на додаток до давно відомим: алмазу і графіту). Найголовнішою особливістю цих молекул є їх каркасна форма: вони виглядають як замкнуті, порожні всередині "оболонки".

Довжина, діаметр і хіральність(симетрії згорнутої графітової площини) є основними ознаками, по яким можна відрізнити вуглецеві нанотрубки, а також за кількістю шарів. І, хоча вуглецеві нанотрубки утворені, по суті, з площин графіту, в залежності від структури, вони можуть володіти як напівпровідниковими, так і металевими властивостями. Також вони можуть служити адсорбентами, носіями діючих речовин, входити в склад текстильних та полімерних матеріалах. Нанотрубки можна використовувати як контейнери для активно діючих речовин, капсули для активних молекул.

В світі спостерігається зростання стійкості мікроорганізмів до існуючих антимікробних лікарських засобів. Додаткове навантаження на бюджети країн, пов'язане з резистентністю, у Європі становить 1,5 млрд євро, у США за різними даними – від 0,1 до 10 млрд дол. США. На фоні зростання інфекційних захворювань та значного росту набутої бактеріальної резистентності в клінічну практику у всьому світі за останні десятиліття була введена дуже обмежена кількість нових антибактеріальних препаратів. Подолання проблеми резистентності лежить у площині інтенсифікації досліджень й впровадження нових антимікробних лікарських засобів, розробки лікарських засобів іншої структури, запровадження методів контролю розповсюдження резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів, що використовуються. На основі узагальнення даних літератури, аналізу зареєстрованих в Україні готових лікарських засобів та екстемпоральних прописів, до складу яких входить срібло, можна стверджувати про перспективи застосування 94 бактерицидних властивостей наносрібла як ефективного антимікробного засобу щодо ряду хвороботворних бактерій. В Україні відбувається активний процес створення потенційних наноматеріалів для потреб медицини. Однак, створювані речовини не мають достатнього дослідження, зокрема на предмет біосумісності з живим організмом та наявності у них необхідних фармако-технологічних властивостей, необхідних для введення їх до складу лікарських засобів, тому вимагають всестороннього вивчення. Доказові бази

даних, зокрема Cochrane, Medlineplus та Drugs містять доказову інформацію про ефективність наночастинок металів як антимікробних агентів, хоч вказують на недостатність досліджень та необхідність проведення добре спланованих рандомізованих клінічних випробування з метою підтвердження такої ефективності, а також прийняття обґрунтованих клінічних рішень. Тому дослідження, які проведенні в даній роботі є актуальними.

Мета дослідження. Створення нових типів нанотрубок для антимікробної дії

Завдання дослідження.

1. Вивчення ролі медичної рослини *Carduus crispus* (будяка кучерявого) у синтезі наночастинок срібла.
2. Вивчення фізико-хімічних властивостей отриманих наночастинок срібла.
3. Отримання декорованих сріблом нанотрубок методом одноразового хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти.

Об'єкт дослідження. Процес одержання нанотрубок, декорованих сріблом.

Предмет дослідження. Методи одержання нанотрубок.

Методи дослідження. В роботі використані теоретичні та експериментальні методи досліджень, які дозволили отримати результати з високим ступенем достовірності: енергодисперсна рентгенівська спектроскопія, двостадійний гідротермальний метод, метод серійних розведень в агарі з метеріалами дослідження — тест-культурами штамів мікроорганізмів ATCC колекції *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 2592, *Bacillus subtilis* ATCC6633 та *Staphylococcus aureus* 209P, *Enterococcus faecalis* Г35№4-410, *Escherichia coli* №25, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51), *Candida albicans*, *Proteus vulgaris* НХ 19 № 222. Для синтезу нанотрубок використовується метод екологічно чистого одноразового хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти як відновник.

Практична цінність. Вперше створено декоровані сріблом нанотрубки. Використання наночастинок срібла збільшило біодоступність нанотрубок, а отже, і їх проникнення через клітинну оболонку грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибів. Крім того, декоровані сріблом нанотрубки є не токсичними, економічно і практично ефективним, з достатнім терміном зберігання..

Елементи наукової новизни.

1. Вперше розроблено та отримано декоровані сріблом нанотрубки;
2. Доведено антимікробну та антигрибкову активність шляхом застосуванням методу серійних розведень у агарі Мюллера-Хінтона проти штамів грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибів;
3. Випробувано та доведено їх безпечність для застосування в антибактеріальній та протигрибковій практиці;

Апробація. Основні результати дипломної магістерської роботи опубліковані у науковій статті авторів Бугайчука Р.Ю., Брички С.Я. «Дослідження антимікробної активності наночастинок срібла» прийнято до публікації в збірнику наукових праць «ФІЗИКО-ОРГАНІЧНА ХІМІЯ, ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН. Випуск 4», К.: КНУТД, який видається за результатами V Міжнародної науково-практичної конференції «KyivPharma-2021. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття»

Результати дослідження у якості тез доповіді авторів Бугайчука Р.Ю., Брички С.Я. «Дослідження антибактеріальних властивостей наночастинок срібла», брали участь у міжнародних, всеукраїнських науково-практичних конференціях: V Міжнародна науково-практична конференція «KyivPharma-2021. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття», Київ, 26 листопада 2021 р.;

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Загальне визначення нанотрубок та наночастинок

Нанотрубки — є циліндричними структурами та порожнистими серединами, які мають близько 1 млн атомів вуглецю. Діаметр нанотрубок складає від одного до кількох десятків нанометрів та завдовжки до кількох мікрон (рисунок 1.1). Нанотрубки складаються з одного або декількох загорнутих у трубку шарів графіту із гексагональною структурою вуглецевих атомів. Кінцівки нанотрубок завершуються півсферичною головкою, яка утворена з половинки фулерену нанотрубок — лист товщиною в один атом вуглецю.[1,2] Він загорнутий у безшовний циліндр. Також діаметр цього циліндра довший і вимірюється у нм. Відкрив їх у 1991 р. Суміо Ідзімой (Sumio Iijima, Японія).

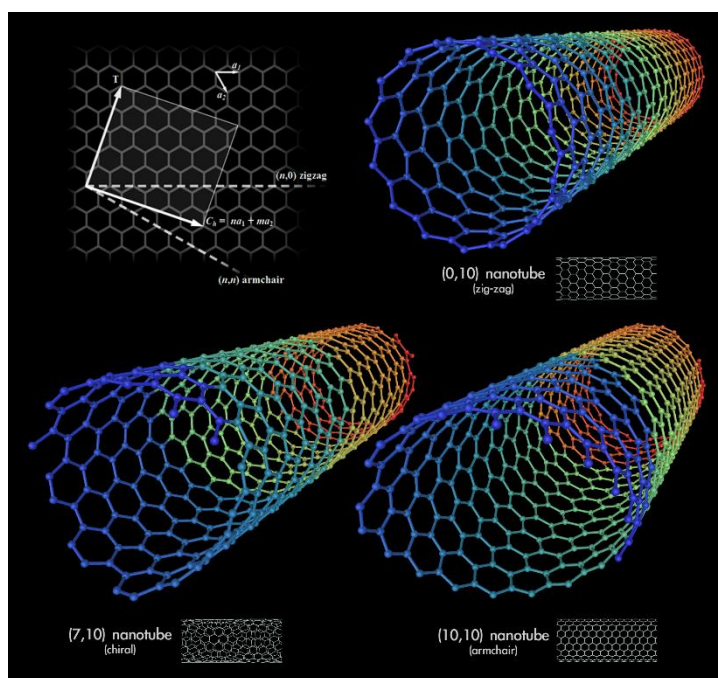


Рисунок 1.1 – Нанотрубки циліндричної структури

Найменші трубки утворені з одноатомних пластинок вуглецю - графенових листів, які приховують у собі досить великий медичний потенціал. Європейська компанія з проектом CARBIO (створення мультифункціональних вуглецевих нанотрубок медичного застосування) вирішила

дослідити цю форму вуглецю як систему надсилання лікарських засобів та датчиків для діагностики та терапії на клітинному рівні у боротьбі з раковими клітинами.

Вуглецеві нанотрубки завдяки своїм невеликим розмірам в діаметрі кілька нанометрів і в довжину два-три мікрони їх потенціал як контейнерів для пакування лікарських препаратів дуже великий. Малі розміри дозволяють точно дозувати препарати і впроваджувати їх у недоступні для інших видів терапії місця. Крім того вуглець, на відміну інших елементів періодичної системи Менделєєва, не відкидається організмом як стороннє тіло, так як наш організм це вуглецева форма життя.

Нанотехнології - відома сфера досліджень з минулого століття. Відколи слово " нанотехнологія " було представлено нобелівським лауреатом Річардом П. Фейнманом у його знаменитої лекції 1959 року " Внизу багато місця " [3, 5], у сфері нанотехнологій було зроблено різні революційні розробки. Нанотехнології дають змогу отримувати матеріали різних типів на нанорозмірному рівні. Наночастинки (НЧ) – це широкий клас матеріалів, що включає тверді частинки, розмір яких не перевищує 100 нм [14]. Залежно від загальної форми, ці матеріали можуть бути 0D, 1D, 2D або 3D . Важливість цих матеріалів стала очевидною, коли дослідники виявили, що розмір може впливати на фізико-хімічні властивості речовини, наприклад, оптичні властивості 20-нм НЧ золота (Au), платини (Pt), срібла (Ag) та паладію (Pd) мають характерний винно-червоний колір, жовтувато-сірий, чорний та темно-чорний кольори, відповідно. На рисунку 1.2 показаний приклад, на якому присутні синтезовані золоті наночастинки з різними розмірами. Ці наночастинки показали характерні кольори та властивості зі зміною розміру та форми, які можуть бути використані у додатках біоіміджингу. Як видно із рисунок 1.2, колір розчину змінюється через зміну співвідношення сторін, товщини нанооболонки та % концентрації золота. Зміна будь-якого з перерахованих вище факторів впливає на абсорбційні властивості НЧ, тому спостерігаються різні кольори поглинання.

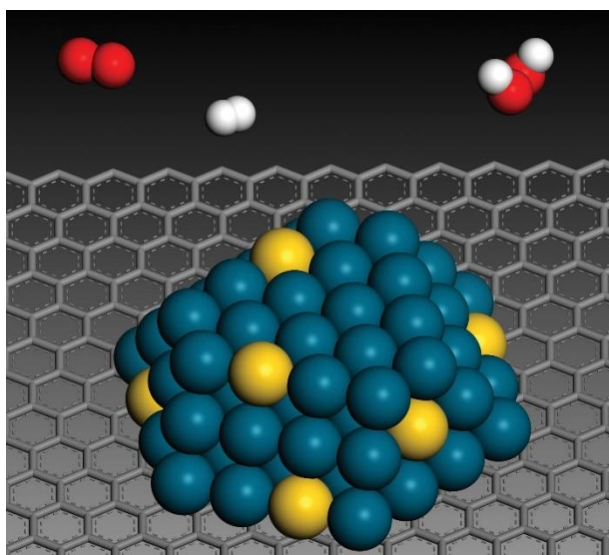


Рисунок 1.2- Наночастинки

Науковці класифікують наноматеріали на основі кількості вимірювань матеріалу, які знаходяться за межами нанорозмірного (<100 нм) діапазону. (рис. 1.3)

Відповідно, у наноматеріалах з нульовими розмірами (0D) усі розміри вимірюються в межах наномасштабу (жоден розмір не перевищує 100 нм). Найчастіше 0D наноматеріали є наночастинками.

В одновимірних наноматеріалах (1D) один вимір знаходиться за межами наномасштабу. До цього класу відносяться нанотрубки, наностержні та нанодроти.

У двовимірних наноматеріалах (2D) два виміри знаходяться за межами наномасштабу. Цей клас має пластиноподібну форму і включає графен, наноплівки, наночастиці та нанопокриття.

Тривимірні наноматеріали (3D) – це матеріали, які не обмежені наномасштабом в жодному вимірі. До цього класу можуть входити об'ємні порошки, дисперсії наночастинок, пучки нанопроводів та нанотрубок, а також мультиnanoшари.

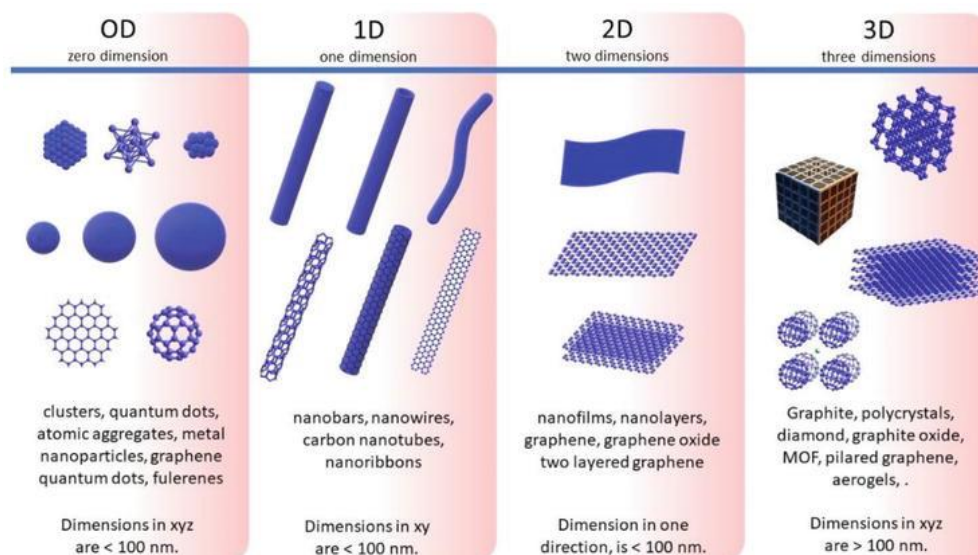


Рисунок 1.3-Класифікація наноматеріалів

Різні типи наночастинок

Наночастинки можна розділити різні типи залежно від розміру, морфології, фізичних і хімічних властивостей. Деякі з них – це наночастинки на основі вуглецю, керамічні наночастинки, металеві наночастинки, напівпровідникові наночастинки, полімерні наночастинки та наночастинки на основі ліпідів.[3-5]

Типи наночастинок прийнято ділити на дві основні групи: органічні та неорганічні. До першої групи відносяться міцели, дендримери, ліпосоми, гібридні та компактні полімерні наночастинки. До другої групи відносяться фулерени, квантові точки, кремнеземні та металеві наночастинки.

Інший спосіб класифікації наночастинок заснований на їх морфології, розмірі та хімічних властивостях. Виходячи з фізичних та хімічних характеристик, деякі з важливих класів наночастинок:

1. На основі вуглецю - (фулерени, вуглецеві нанотрубки, графен, вуглецеві точки). Ці матеріали становлять великий інтерес завдяки своїй електропровідності, високій міцності, структурі, спорідненості до електронів та універсальності[7, 8]

2. Металеві – вони складаються виключно з металів-прекурсорів. Завдяки добре відомим характеристикам локалізованого поверхневого плазмонного резонансу (LSPR), вони мають унікальні оптоелектричні властивості.

3.Кераміка - ці неорганічні неметалеві тверді тіла привертають велику увагу дослідників завдяки їх використанню в таких областях, як каталіз, фотокаталіз, фотодеградація барвників та візуалізація.

4.Напівпровідники - напівпровідникові матеріали мають властивості між металами і неметалами і мають широку смугу пропускання. Перебудова зазору призводить до значної зміни властивостей. Тому вони є дуже важливими матеріалами для фотокаталізу, фотооптики та електронних пристроїв.

5.Полімери - вчені розробили безліч методів синтезу полімерних наночастинок для широкого спектру застосувань, включаючи покриття поверхні, сенсорні технології, каталіз та наномедицину.

6.Ліпіди - ці НП містять ліпідні молекули і використовуються в багатьох біомедичних додатках як носії ліків (вакцини мРНК Covid-19 використовують ліпідні нанотехнології). Ліпідні наночастинки також вважаються дуже перспективними системами для доставки нуклеїнових кислот генної терапії.

1.2. Класифікація нанотрубок

Н.поділяються на одно-, так і багатошарові (рис.1.3). Різноманітними і незвичайними виявилися їх властивості.

Одношарові Н. мають діаметр ≈ 1 нм і більшу довжину на кілька порядків. Їх структура є термічною, механічною і хімічностабільною. Зокрема, вона належать до більш міцніших і жорстких матеріалів (розрив на міцність сягає 63 ГПа (1 ГПа = 10^9 Па), на відміну від високовуглецевої сталі, $\approx 1-2$ ГПа). Бездефектна структура нанотрубок і дислокація часток визначають таку високу міцність і це їх відрізняє від звичайних матеріалів. Тому навантаження в них рівномірно розподіляється по всіх хімічних зв'язках. При руйнуванні повинні бути розірвані практично одночасно. Також нанотрубкам належить виконання ролі армуючого наповнювача металів і сплавів, у кілька разів збільшуючи їх міцність. Добавка 5% вуглецевих Н. до алюмінію у 2 рази підвищує його міцність на розрив. Аналогічне відзначають

при армуванні заліза — основного компонента сталей. Однак незважаючи на те що технологія отримання Н. складна, трудомістка, а отриманий матеріал має високу вартість, пошук нових (нетрадиційних) методів отримання цього матеріалу є актуальним.

Моделі вуглецевих Н.: а) одношарові, б) багатшарові (рисунок .1.4).

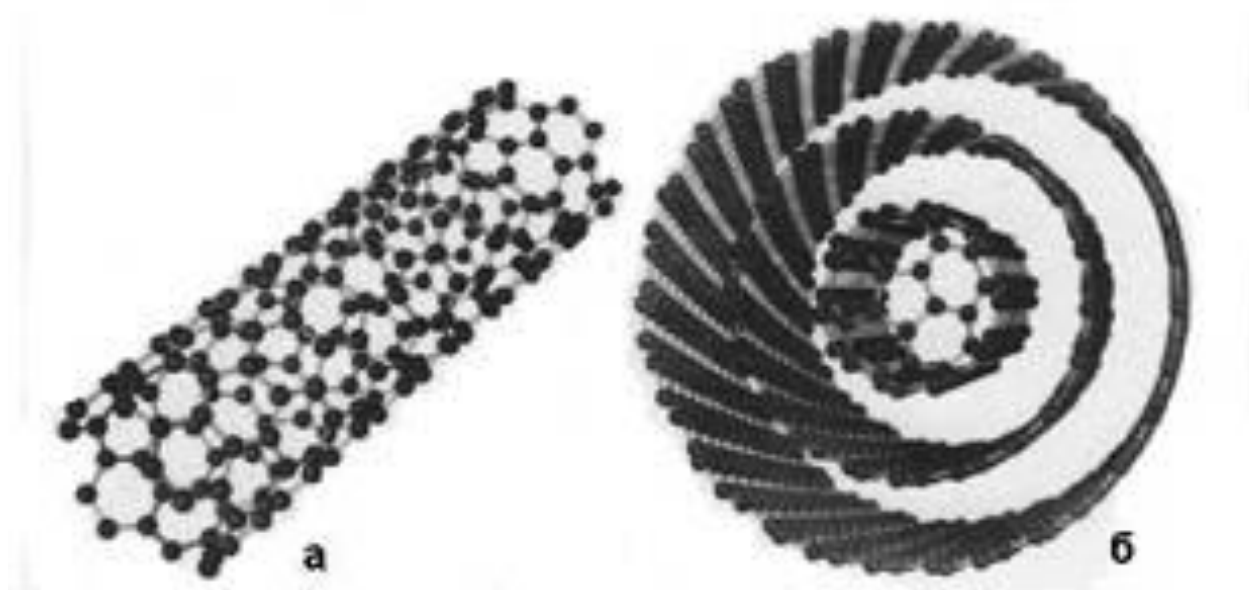


Рисунок 1.4 – Моделі вуглецевих нанотрубок

Як випливає з визначення, основна класифікація нанотрубок проводиться за способом згортання графенової площини. Цей спосіб згортання визначається двома цілими числами n і m , які задають розкладання напрямку згортання на вектори трансляції графітових ґраток. Величини цих чисел дорівнюють кількості одиничних векторів a_1 і a_2 , сума яких утворює осьовий вектор Ch . Це вектор з'єднує вузли графенової сітки, що при згортанні переходять один в одного.

За значенням параметрів (n, m) розрізняють:

- прямі (акіральні) нанотрубки;
- „крісло” (armchair) $n=m$;
- „зигзаг” (zigzag) $m=0$ або $n=0$;

- спіралеподібні(хіральні) нанотрубки.

Оптичним ізомером нанотрубки з хіральністю (n,m) буде нанотрубка (m,n) . Параметри хіральності нанотрубки пов'язані із її діаметром d наступним співвідношенням: де a – модуль одиничного вектора; $a = 0,246$ нм.

Нанотрубки поділяються також на :

- 1) одностінні (SWNT – Single Walled Carbon Nanotubes)
- 2) багатостінні (MWNT – Multi Walled Carbon Nanotubes).

Одностінні нанотрубки

Структура одностінних (single-walled) нанотрубок, що спостерігаються експериментально, у багатьох відношеннях відрізняється від представленої вище ідеалізованої картини[9]. Насамперед це стосується вершин нанотрубки, форма яких, як впливає з спостережень, далека від ідеальної півсфери.

Особливе місце серед одностінних нанотрубок займають так звані armchair-нанотрубки або нанотрубки з хіральністю[10]. У нанотрубках такого типу два з C-C-зв'язків, що входять до складу кожного шестичленного кільця, орієнтовані паралельно поздовжній осі трубки. Нанотрубки з подібною структурою повинні володіти чисто металічною структурою.

Багатостінні нанотрубки утворюються шляхом коаксіального обгортання одностінної нанотрубки ще одним листом графену.

Багатостінні (multi-walled) нанотрубки відрізняються від одностінних значно більш широкою різноманітністю форм і конфігурацій. Різноманітність структур проявляється як у поздовжньому, так і в поперечному напрямку.

Для всіх структур характерно значення відстані між сусідніми графітовими шарами, близьке до величини 0,34 нм, що притаманно відстані між сусідніми площинами кристалічного графіту.

Класифікацію нанотрубок можна провести також і завиглядом їх кінців: вони бувають закритими (іспівсферичними утвореннями на кінці) або відкритими. У закритих нанотрубках кінці трубочок закінчуються напівсферичними кришечками, складеними з шестикутників і п'ятикутників, що нагадують структуру половинки молекули фулерену. Наявність кришечок

на кінцях нанотрубок дозволяє розглядати нанотрубки як граничний випадок молекул фулеренів, довжина поздовжньої осі яких значно перевищує діаметр. Н. мають унікальні електронні властивості та мініатюрні розміри, що дає змогу розглядати їх як потенційний елемент наноелектроніки майбутнього. Однак для реалізації цих можливостей необхідно навчитися отримувати їх із заданими електронними характеристиками. Ученим з Австралійського національного університету Канберра на основі вуглецевих Н. вдалося створити нанопіну, яка має магнітні властивості. При введенні нанопіни в кровообіг з'являється можливість її відстеження (за допомогою магнітно-резонансної томографії) при лікуванні уражених ділянок хворих тканин, не травмуючи сусідні здорові клітини. Дослідники Стенфордського університету довели, що вуглецеві Н., покриті полімером для біосумісності, здатні транспортувати протиракові та флуоресцентні речовини для діагностики. Одним із найбільш цікавих застосувань міцних і легких Н. може стати виготовлення на їх основі штучних м'язів, з'являється можливість формування структури більш міцної, ніж сталь, дуже легкої та більш еластичної, ніж гума.

1.3. Методи отримання нанотрубок

Базовими способами отримання різноманітних видів нанотрубок є лазерне випаровування, електродуговий спосіб, електролітичний синтез і метод хімічного осаження із газової фази.

С. Іджима в 1991 р. отримав перші нанотрубки завдяки способу електродугового синтезу [11]. Він використовував термічне розпилення графітового електроду в плазмі дугового розряду, який горить в атмосфері гелію (рисунк 1.5). Електроди знаходилися на малій відстані один від одного, а вуглевод, який випаровується з анода, конденсувався на катоді у вигляді осаду.

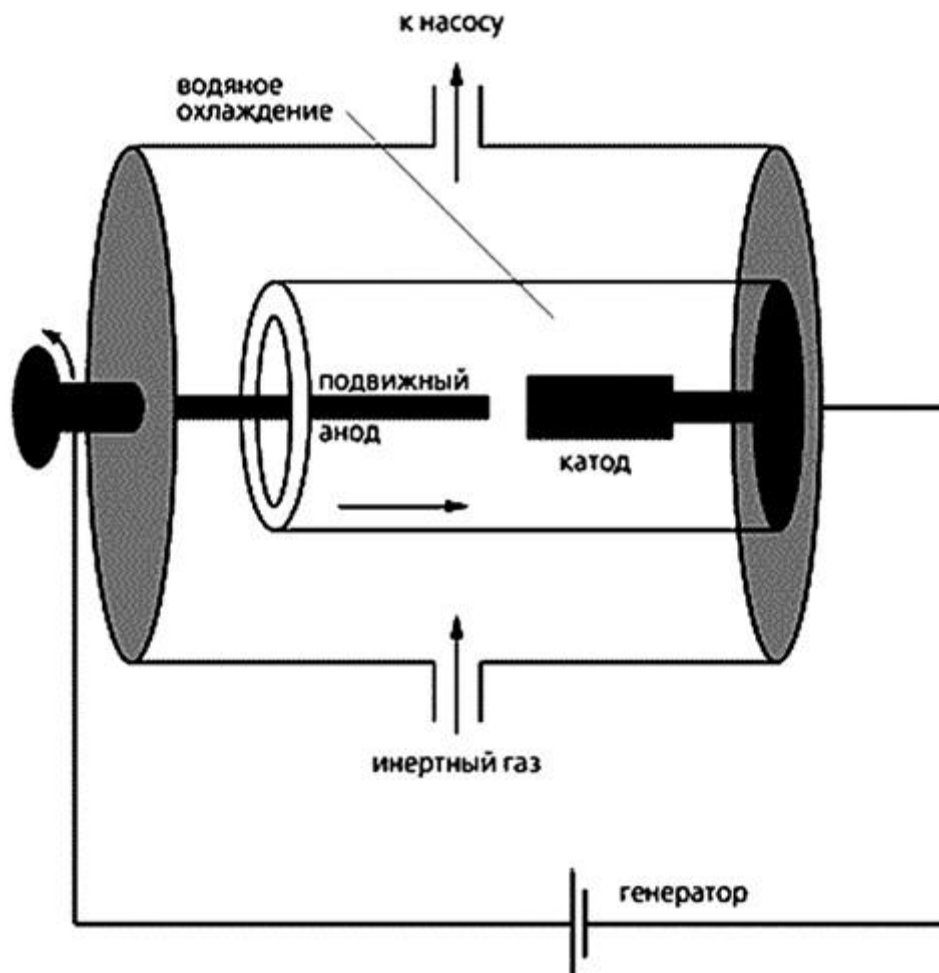


Рисунок 1.5 – Схема установки для электродугового синтеза нанотрубок

Матеріалом анода служив довгий графітовий стрижень діаметром 8-10 мм. Катодний стержень набагато коротше, а його діаметр становить 9 мм. Як тільки з'являвся дуговий розряд, то починається інтенсивне випаровування матеріалу анода.

Половина продуктів випаровування осідає на стінках камери, а інша половина - на поверхні катода. Сажа, багатостінні нанотрубки і графіт були продуктами синтезу. Кінцевим продуктом були одностінні вуглеводні нанотрубки у тому разі, коли в графітовий анод як каталізатор додають метал (нікель, кобальт або інші).

У 1993 р вуглецеві нанотрубки були вперше отримані методом лазерного випаровування [7]. Метод полягає у випаровуванні графітової мішені, яка знаходиться в кварцовій трубці при температурі 1200 ° С, під впливом

імпульсного лазерного випромінювання в атмосфері гелію або аргону (рисунок 1.6).

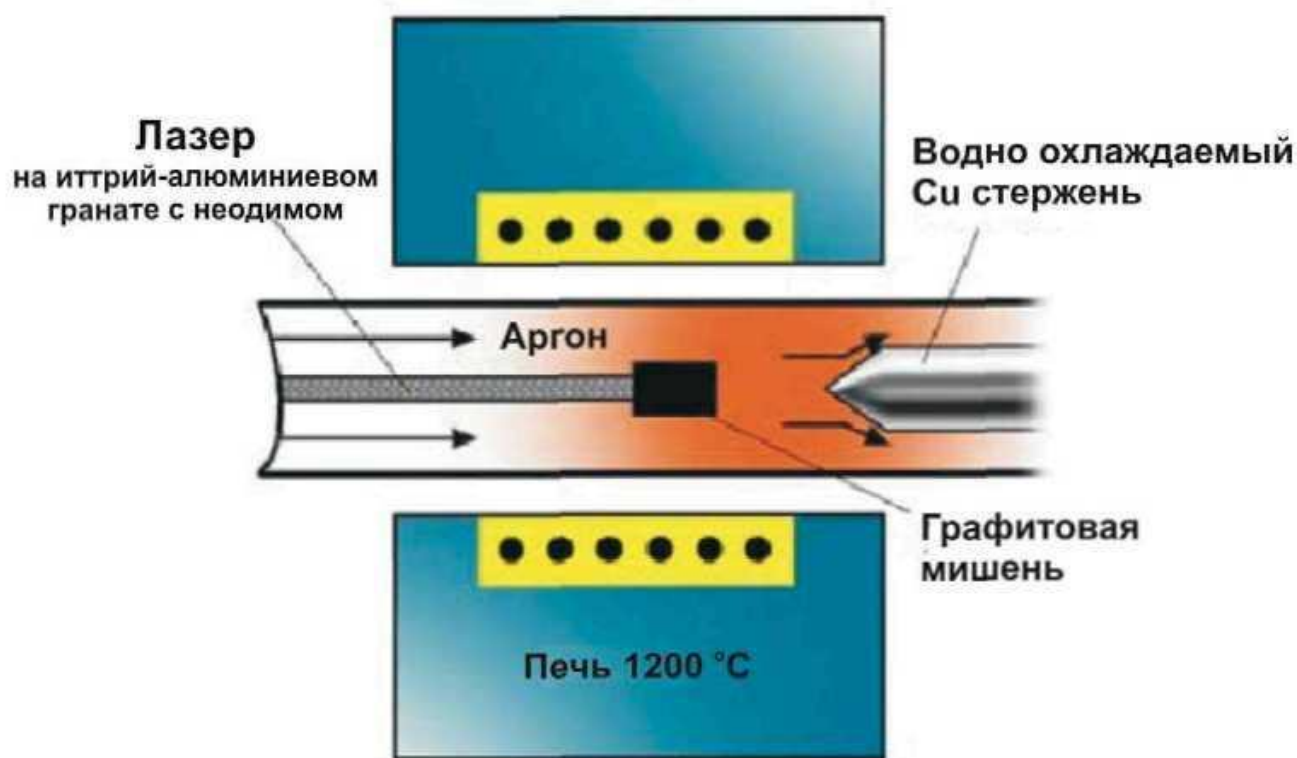


Рисунок 1.6 - Схема установки для лазерного випаровування

Сфокусований лазерний пучок «переміщається» по поверхні графітової мішені, при цьому з неї випаровується графіт і потрапляє в потік газу, який доставляє випарений графіт з області печі на мідний колектор, охолоджується водою. Отриману сажу збирають з колектора і досліджують на наявність нанотрубок. В залежності від умов, при цьому методом лазерного випаровування отримують різні види нанотрубок. Якщо використовувати чистий графіт, то отримують багатостінні нанотрубки, при використанні графітометалевих стрижнів-одностінні вуглецеві нанотрубки, причому з досить високим виходом.

Ще один спосіб отримання нанотрубок заснований на використанні процесу розкладання вуглеводнів в присутності частинок різних каталізаторів, таких як нікель, кобальт, мідь, залізо розмірами декількох нанометрів [5]. Установка по отриманню вуглецевих нанотрубок являє собою

кварцову трубку завдовжки 60 см і внутрішнім діаметром 4 мм, в яку поміщають керамічну човник з 50 мг каталізатора. При цьому суміш вуглеводнів з азотом при температурі від 500 ... 1100 ° С прокачують через трубку протягом декількох годин, а потім всю систему охолоджують до кімнатної температури. В процесі експерименту отримують такі структури: аморфні шари вуглецю на частинках каталізатора, закапсулювалися вуглецеві частинки каталізатора, нитки, утворені аморфним вуглецем, багатостінні вуглецеві нанотрубки. Якщо говорити про багатостінних вуглецевих нанотрубках, то їх внутрішній діаметр становить близько 10 нм, а зовнішній - 30 нм. Аморфні нитки мають діаметр до 130 нм, а довжину від 100 нм до 10 мкм в залежності від часу протікання реакції.

Вуглецеві нанотрубки можна отримати також методом електролітичного синтезу [9,11], який полягає в пропущенні електричного струму між графітовими електродами, що знаходяться в розплавленій іонній солі (рисунок 1.6). Занурена в розплав частина катода еродують. Далі розплав електроліту, що містить частинки вуглецю, охолоджується до кімнатної температури для виділення вуглецевих частинок, що утворилися внаслідок ерозії катода. Осад виділяють і розчиняють в толуолі, а також диспергирують в ультразвукової ванні. Продукти реакції, отримані при даному методі, досліджували за допомогою просвічує мікроскопії і встановили, що вони мають різну структуру - або закапсулювалися частки, або «цибулини», або вуглецеві нанотрубки різної морфології, включаючи спіральні і сильно вигнуті. У 2005 р японськими вченими був запропонований новий високоефективний спосіб отримання масивів одностінних вуглецевих нанотрубок, що не містять домішки, - так званий водно-прискорює CVD [10]. Отримувані масиви були заввишки до кілька міліметрів і площею до 50 мм. Нещодавно вченим вдалося з використанням методу скануючої тунельної мікроскопії спостерігати рп-пе-реход нанотрубки, яка змінює свою хіральність з типу «крісло» на тип "зигзаг". Графітовий стрижень (катод) Нагрівач Джерело Графітовий човник (анод) хлорид літію.



Рисунок 1.7 – Схема установки для получения углеродных нанотрубок методом электролитического синтеза

Нами запропонована експериментальна проточна установка для отримання наноглерода. Як робочий газ використовували монооксид вуглецю, а каталізатором служив волокнистий матеріал органічного походження, просочений насиченими розчинами солей заліза, кобальту, нікелю, а також подвійними або потрійними сумішами цих солей [11].

Таким чином, кожен з методів отримання вуглецевих нанотрубок володіє своїми перевагами і недоліками. У методі дугового випаровування графіту основною перевагою є високий практичний вихід (до 60%), однак одержувані нанотрубки неоднорідні по діаметру, крім того, спостерігається невідігравання результатів. У методі лазерного випаровування вуглецеві нанотрубки характеризуються більш високою якістю, не володіють зовнішніми наростами, але в той же час продуктами синтезу є велика кількість графітових полієдрів, аморфних частинок і частинок каталізатора. У методі CVD основним недоліком є велика дефектність нанотрубок, а в електрохімічному методі - синтез тільки багатостінних нанотрубок і досить низький практичний вихід. Але головною невирішеною проблемою залишається отримання нанотрубок з однаковим типом згортки і однорідним розподілом по діаметру.

1.4 Перспективи застосування нанотрубок і нанотехнологій у медицині

Проведено аналіз наявних літературних даних щодо основних властивостей вуглецевих нанотрубок як одного з найважливіших наноматеріалів. Акцентовано увагу на тому, що ВНТ відкривають нові можливості для біологічного та медичного застосування: візуалізація молекулярних, клітинних і тканинних структур; створення біосенсорів та електродів на їх основі; цільова доставка різноманітних речовин; променева і фототермічна терапія. Показано, що залежно від шляху введення в організм та дози вуглецеві нанотрубки є потенційно небезпечними для людського організму. Наявна на сьогодні незначна кількість досліджень у цьому напрямку вказує на те, що наноматеріали можуть бути токсичними. Тому перспективи широкого застосування зумовлюють необхідність продовження досліджень щодо особливостей їх впливу на здоров'я людини. Теперішній етап розвитку науки характеризується подальшою мініатюризацією технологічних процесів, що приводить до формування принципово нового напрямку – нанотехнологій [1,3,6]. Інтенсивне вивчення структур органічного й неорганічного походження, розмір яких хоча б в одному вимірі менший за 100 нм, у світі розпочалося ще наприкінці ХХ ст. Сьогодні майже в усіх країнах світу проводять теоретичні та практичні дослідження в галузі нанонауки, розробляють нові нанотехнології. Широке впровадження нанотехнологій у різні сфери людської діяльності перевершує такі досягнення людства, як освоєння космосу, комп'ютеризація, створення мережі “Інтернет” і мобільного зв'язку в другій половині ХХ ст. [12]. На сьогодні існує близько 2000 різних продуктів, виготовлених на основі нанотехнологій, які успішно використовують у медицині, косметології, фармакології, електроніці, космічній, авіаційній та військовій промисловості [14]. За допомогою нанотехнологій науковці мають можливість працювати з такими матеріалами, які ще півстоліття тому здавалися зі сфери наукової фантастики. Сучасні технології дозволяють оперувати речовинами не тільки мікрометрового, а й нанометрового розміру, що дає змогу впливати на молекулярний рівень організації живої тканини та здійснювати контроль над

будовою органів, використовуючи атом як складову частину [9, 15]. Згідно з рекомендаціями 7-ї Міжнародної конференції з нанотехнологій виділяють такі типи наноматеріалів: нанопористі структури; наночастинки; нанотрубки і нановолокна; нанодисперсії (колоїди); нанокристали і нанокластери [16].

Однією з найважливіших подій в історії розвитку нанобіотехнології стало відкриття у 1991 р. нової форми нановуглецю – нанотрубок. Вуглецеві нанотрубки (ВНТ) – мультифункціональні матеріали, які активно досліджують у зв'язку з їх унікальними властивостями [17, 20]. Вони існують у різноманітних формах та можуть бути хімічно модифіковані функціональними групами біомолекул. Поєднання унікальних фізичних та хімічних властивостей вуглецевих нанотрубок відкрило широкі перспективи застосування їх у біології й медицині, зокрема для вирощування нейронів і кісток, виявлення антитіл до людських автоімунних хвороб, а також транспортування лікарських речовин усередину клітин [20]. На сьогодні ВНТ вважають одним із найперспективніших матеріалів у нанотехнології, що викликає підвищений інтерес серед представників різних медичних напрямків [21]. Нанотрубки є міцнішими, гнучкішими і термостабільнішими, ніж пластмаси та кераміка; їх важко зруйнувати, при розрізуванні можуть самостійно “заліковуватися”. Вони можуть гнутися, як соломинка, і при цьому розпрямитися без ушкодження, до того ж у 20 разів міцніші за сталь [27].

Розвиток фундаментальних уявлень про вуглецеві нанотрубки вже в найближчі роки приведе до кардинальних змін у медицині, біології та екології. Нанотрубки в найближчому майбутньому стануть незамінними скрізь, де необхідне поєднання міцності з гнучкістю і малою масою. Прогрес у нанотехнології обіцяє значні переваги в ранній діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань [11, 23, 26]. Вуглецеві нанотрубки – це штучно отримана атомарна структура, що є сукупністю атомів у вигляді трубок з порожниною всередині довжиною до 100 нм і діаметром 1–2 нм. Вони складаються з одного або декількох шарів, кожен з яких являє собою гексагональну сітку графіту [9]. Кінці трубок закриті напівсферичними

кришечками, складеними із шестикутників і п'ятикутників. Виділяють нанотрубки одностінні (ОВНТ), які становлять пласт вуглецевих атомів, згорнутих у трубку, та багатостінні (БВНТ), що складаються з укладених один в один коаксіальних циліндрів ОВНТ, відстань між стінками яких близька до міжплощинної відстані у графіті (0,34 нм). Кількість стінок може варіювати від 2 до 50. Багатостінні нанотрубки мають діаметр 2–100 нм, із внутрішнім діаметром 2–10 нм, тоді як в одностінних внутрішній діаметр становить 0,2–2 нм. Довжина ВНТ може бути від кількох мікрометрів до сантиметра [15, 20]. Також нанотрубки мають внутрішню та зовнішню поверхні, що забезпечує простір для розміщення деякої кількості певної речовини, наприклад лікарських засобів, а їх відкриті кінці можуть слугувати воротами для входу і виходу лікарських засобів. Саме завдяки цій властивості ВНТ, порівняно зі сферичними наночастинками, є ідеальним вектором у нанофармакології [22]. У первинній формі нанотрубки є ліпофільними за своєю природою і повністю не розчинні у воді [9]. Тому для розчинності ВНТ використовують різноманітні методи хімічної модифікації (окиснення, нековалентна та ковалентна функціоналізація) і проводять обробку ультразвуком [23]. Функціоналізовані ВНТ, порівняно з нефункціоналізованими, характеризуються кращою біосумісністю, що дозволяє застосовувати їх як системи для транспортування ліків, вакцин і генів. Нанотрубки є перспективним наноматеріалом для використання в медицині завдяки надзвичайно високому рівню біосумісності їх із кров'ю, кістками, хрящами й м'якими тканинами. Це дозволяє застосовувати ВНТ як мікрокатетери, що характеризуються високою механічною міцністю [23]. Також вуглецеві нанотрубки використовують для створення штучних серцевих клапанів та діагностики і терапії ракових захворювань [24]. Здатність нанотрубок проникати крізь клітинні мембрани уможливорює застосування їх для транспортування протеїнів, антигенів та генів у клітину [25]. ОВНТ використовують для профілактики остеопорозу, оскільки вони є центрами кристалізації гідроксіапатиту [26]. Вуглецеві нанотрубки планують

також застосовувати для регенерації центральної нервової системи. Плівки, які містять ВНТ, слугують поверхнею для росту нервових клітин. Такі плівки можуть бути засобом зв'язку між живою тканиною і протезними механізмами чи біомедичними інструментами. Завдяки своїй міцності нанотрубки можуть замінити мікрокапіляри [3,6,30]. Застосування в імунологічних, генно-терапевтичних експериментах і технологіях зумовлене здатністю нанотрубок проникати в клітини та при тому не ушкоджувати їх [27]. Перспективним є створення такої комбінації нанотрубок з різноманітними полімерами, яка б за своїми властивостями відповідала м'яким тканинам людини, що дозволить проводити трансплантацію тканин без ризику відторгнення [13,24]. Використання ВНТ як речовини дасть можливість отримати зображення тканини на достатній глибині, що дозволить відстежувати уражені лімфатичні вузли для розпізнавання і видалення пухлино-позитивних лімфовузлів за рахунок агрегації магнітних частинок в осередках метастазування [28]. Унікальні властивості роблять використання наноматеріалів майже необмеженим у широкому спектрі виробництва, але ці ж властивості означають і те, що наноматеріали можуть бути потенційно небезпечними для людського організму [29, 30]. Наявна на сьогодні незначна кількість досліджень у цьому напрямку вказує на те, що наноматеріали можуть бути токсичними, тоді як їх еквівалент у звичайній формі в цій же концентрації безпечний. Малий розмір, структура, велика площа поверхні, хімічний склад насторожують щодо можливого токсичного впливу на організм людини. Чим менший розмір, тим більша проникаюча здатність (аж до альвеолярного дерева). Вдихання таких частинок викликає запальні процеси в легенях, де в основі ушкодження лежить оксидативний стрес [31]. Доведено достовірну кореляцію між площею поверхні наночастинок, їх розміром, зв'язуванням з металами і посиленою генерацією активних форм кисню та активацією апоптозу. Нанотрубки потрапляють у кровоносне чи лімфатичне русло, уникаючи фагоцитозу альвеолоцитами другого порядку, з течією крові потрапляють у легені, серце, печінку, мозок

та інші органи [32]. Доведено, що навіть одноразова інгаляція вуглецевих нанотрубок і наночастинок деяких інших типів, крім погіршення симптомів респіраторних інфекцій, бронхіальної астми та хронічних захворювань дихальних шляхів, провокує перебіг також стійких запальних процесів у легенях з наступним некрозом клітин і розвитком фіброзу, що здатний призвести до канцерогенезу [20,39]. Є окремі відомості про те, що наночастинок несприятливо впливають на систему згортання крові. Вуглецеві нанотрубки володіють більш вираженою токсичністю порівняно зі звичайними мікрочастками, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, а також через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати й накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патобіохімічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення. Відомо, що токсична дія ВНТ залежить від їх типу (одноти чи багатостінні), розміру, концентрації в середовищі, способів функціоналізації та домішок металів у суспензії [31]. Дослідження поведінки нанотрубок у клітинах організму людини показали, що вони проникають крізь мембрану, накопичуються в цитоплазмі та ядрі й, зрештою, призводять до загибелі клітини. Оpubліковано результати, які свідчать про те, що довгі й товсті карбонові нанотрубки зумовлюють більш значні ушкодження ДНК порівняно з короткими і тонкими [19,38]. Також доведено, що довгі багат шарові карбонові нанотрубки можуть негативно впливати на живі організми аналогічно азбестовим матеріалам: нанотрубки потрапляють у мозок через нюховий нерв, лімфу та кровообіг, активують тромбоцити та посилюють тромбоз судин. Крім того, вуглецевим нанотрубкам притаманна властивість проникати в мітохондрії та блокувати мітохондріальну дихальну активність [33]. Результати вивчення властивостей карбонових нанотрубок *in vitro* свідчать про те, що ці наноматеріали здатні ушкоджувати структури клітинної мембрани, клітинні органели та ДНК завдяки сприянню утворенню реактивних різновидів кисню [34]. Отже, спираючись на велику кількість даних, можна стверджувати, що новітні типи

структурних нанорозмірних матеріалів, завдяки своїм унікальним властивостям, відкривають нові горизонти для застосування їх у різних галузях промисловості, в медицині та інших сферах людської діяльності [35]. Проте слід зазначити, що на сьогодні існують значні розбіжності у відомостях щодо токсичної дії наноматеріалів і, зокрема, вуглецевих нанотрубок на клітинному, органному та організменому рівнях [35, 36]. Такі розбіжності пов'язані насамперед з тим, що механізми взаємодії карбонових нанотрубок з біомолекулами досі залишаються нез'ясованими [37]. Зважаючи на значне розповсюдження наноматеріалів і стрімкий розвиток наноіндустрії, можна з упевненістю констатувати, що в недалекому майбутньому людство буде стикатися з наночастинками мало не щодня, як у виробництві, так і в побуті. Перспективи широкого застосування карбонових нанотрубок у промисловості й медицині, інтенсивне виробництво в усьому світі зумовлюють необхідність продовження досліджень щодо особливостей їх впливу на здоров'я людини та навколишнє середовище [32]. У різних галузях науки перед ученими стоїть важливе наукове і соціальне завдання – ґрунтовно вивчити можливий токсичний вплив наноструктур на живі клітини і довкілля, а також розробити ефективні методи зменшення їх негативної дії та заходи щодо безпеки використання.

1.4.1 Нанотрубки проти ВІЛ

Дослідження в області генної терапії було проведено вченими із Стенфордського університету, в ході якого дослідники встановили, що одношарові вуглеводні нанотрубки можуть доставляти фрагменти ДНК і РНК в людські Т-клітини. Раніше для доставки ліків і фрагментів ДНК вчені використовували нанокапсули і ліпосоми. Але у випадку з вірусом імунодефіциту людини нанокапсули не можуть проникати внутрішньо в Т-клітини людини для доставки РНК відрізка, що блокує синтез рецепторів CD 4, завдяки яким вірус вражає Т-клітини. Нанотрубки, що містять потрібну РНК-послідовність можуть потрапляти внутрішньо в Т-клітини. Т-клітини

відіграють основну роль в роботі імунітету людини, тому їх ураження ВІЛом призводить до серйозного захворювання. Але як тільки клітина перестає синтезувати рецептори CD 4, вірус вже не може її атакувати, тому вчені зацікавлені у внутрішньоклітинній доставці РНК-ланцюжків, що блокують синтез рецепторів. Для перетворення нанотрубок в носій Хонджі і його колегам знадобилось нанести на поверхню наноструктури фосоліпіди, завдяки яким нанотрубка могла проникнути внутрішньо в клітину. До кінцівок фосоліпідів були додані РНК-відрізки. При потраплянні нанотрубок з вантажем в Т-клітину сульфідний мостик, що утримує РНК, рветься і молекула захищає клітину від вірусу.

Нанотрубки можуть відкрити нову еру в лікуванні хвороб. Цікаві результати були отримані в Фордемському університеті в області біонанотехнологій. Група Іпсіти Банерджі досліджували взаємодію живих клітин з нанокристалом фосфату кальцію (основного матеріалу, що входить до складу кісткової тканини), які були приготовані на пептидних нанотрубках. Дослідникам вдалося досягти того, щоб клітини не просто не гинули, але і почали розмножуватися. Таким чином, було продемонстровано що штучно вирощені нанокристали фосфату кальцію можуть включатися у склад живої тканини, а в майбутньому ймовірно і в людські кістки. Група Банерджі займається розробкою біомедичних приладів нанотрубок, а саме для регенерації кісткової тканини, а також для боротьби з хворобою Альцгеймера. Крім того, вони ще працюють над промисловим використанням нанотрубок-для створення наносенсорів, здатних знаходити присутність бактерій, вірусів і газів. На сьогоднішній день дослідники працюють з мишиними фібробластами, протягом найближчих років вони планують почати експерименти на людських тканинах.

Якщо подібні синтетичні речовини виявляться здатними допомогти в регенерації кісток, відновленні м'язів і запобіганні захворювань, то це може відкрити нову еру в лікуванні захворювань. Починаючи з остеопорозу і закінчуючи хворобою Паркінсона.

1.4.2 Нанотехнології у медицині

З активним розвитком нанотехнологій оптимістичні прогнози зі створення нових ефективних антимікробних засобів пов'язують з наночастинками металів[40].

Металеві наночастинки займають особливе місце серед наноматеріалів.

Це передусім частинки срібла. У сучасній зарубіжній науковій літературі є багато інформації про дослідження щодо кращої ефективності металічного чи іонного срібла [41-43]. Дослідження доводять і демонструють, що у дослідах *in vitro* іонне срібло призупиняє ріст й розмноження бактерій на одну або дві хвилини швидше ніж металічне, але виявляється набагато менш ефективним у дослідженнях у живому організмі. Це пов'язано з тим, що потрапляючи в організм, іонне срібло забирає електрони від інших клітин і швидко нейтралізується при проходженні через печінку. Зокрема, у ранах ефективність іонного срібла діє дуже короткий час.

Металічні наночастинки не нейтралізуються при першому проходженні через печінку, а продовжують свою дію до того часу, поки вони не виминуться з системи, що може становити близько 2 днів [38,39].

Нанопокриття на основі частинок срібла з розмірами 10-30 нм проявляє бактерицидну активність проти 150 видів бактерій. Антибактеріальна дія триває декілька днів. Механізм антимікробної дії наносрібла пов'язаний з тим, що наночастинки срібла адсорбуються на поверхні мікробної мембрани і руйнують молекули ліпополісахариду, також проникають усередину мембрани, підвищуючи її проникність. Проникаючи всередину клітини, наночастинки срібла зв'язуються з цитохромами і блокують дихальний ланцюг; зв'язуються з електрон-транспортного ланцюга, а також ДНК, пригнічуючи його; зв'язуються з білками, особливо багатими на сульфгідрильні групи, пригнічуючи активність ферментів [41, 44].

З активним розвитком нанотехнологій і впровадженням їх результатів у медицину науковці у різних країнах займаються розробкою лікарських засобів на їх основі [43]. Дані дослідження доводять, що наночастинки

металів, зокрема срібла переважно підсилюють дію антибіотиків та протигрибкових засобів [45]. Так, наночастинки срібла виявляють синергізм при поєднанні з поліміксином В по відношенню до всіх грамнегативних бактерій [46]. У комбінації з гентаміцином, стрептоміцином, канаміцином та сульфаніламидами наночастинки срібла також виявляють сильніший антимікробний ефект [47].

Цікавим є те, що дослідження свідчать про підсилення наночастинками срібла антимікробної дії антибіотиків не лише при введенні наночастинок у молекули вказаних речовин, але і при одночасному комбінованому застосуванні антибіотиків та наночастинок у іншій лікарській формі, наприклад, розчині. Так, у дослідженнях, проведених з 19 антибіотиками шляхом їх комбінованого застосування з розчином Silver-Water Dispersion, який є продуктом нанотехнології, було підтверджено синергізм або адитивний ефект використаних антибіотиків по відношенню до метицилін-резистентних штамів організмів [49].

У зарубіжній літературі є інформація про застосування нанокристалічного срібла в концентрації 1% у складі крему для лікування алергічного контактного дерматиту [48]. Дослідження з вивчення активності наночастинок срібла на моделі контактного дерматиту у свиней показують, що наночастинки срібла, крім бактерицидної дії, мають і протизапальну дію [50].

Американською компанією ABL (American Biotech Lab) на основі наносрібла розроблено лікарський засіб Silver Biotics у формі розчину та спрею [49]. Проведено дослідження оптимального розміру наночастинок срібла, який впливає на їх ефективність у лікарських формах. Встановлено, що найменший розмір частинок не є бажаним, оскільки дуже малі частинки можуть втрачати стабільність і/або взаємодіяти між собою, що негативно впливає на ефективність лікарського засобу. Оптимальним є розмір наночастинок срібла не менше 5-7 нанометрів, при якому наночастинки збираються у кластери (асоціати), в яких частинки не доторкаються одна до

одної, а знаходяться на відстані 2-3 нанометри одна від одної. Важливе значення має також унікальне покриття наночастинок. Кожна частинка наносрібла покрита тонкою плівкою срібла оксиду, яка є бар'єром для електричного заряду [51].

Європейською опіковою асоціацією (European Burns Association) підтверджено високу ефективність перев'язувального матеріалу Acticoat™, який містить наносрібло, при лікуванні опіків; проведені дослідження також доводять відсутність виникнення резистентності та цитотоксичності до нанокристалічного срібла [52]. Перев'язувальний матеріал Acticoat™ з нанокристалічним сріблом забезпечує вивільнення Ag_0 , яке повільніше інактивується хлоридами та органічними речовинами, ніж іонне срібло. Через 30 хв після застосування Acticoat™ нанокристалічне срібло знижує кількість життєздатних бактерій до рівня 10^2 КУО/мл. Acticoat™ пригнічує ріст *Ps.aeruginosa* та *S. aureus* принаймні на 9 днів. Acticoat™ забезпечує постійний антимікробний рівень срібла протягом 7 днів, що у свою чергу не спричиняє травмування рани, турбування пацієнта і зберігає час медичного персоналу [53].

1.5. Фізико-хімічні властивості нанотрубок декорованих сріблом нанотрубок

Фізико-хімічні властивості наночастинок важливі для їхньої поведінки, біорозподілу, безпеки та ефективності. Тому характеристика срібних нанотрубок є важливою для того, щоб оцінити функціональні аспекти синтезованих частинок. Характеристика виконується за допомогою різних аналітичних методів, включаючи УФ-візуальну спектроскопію, рентгенівську дифрактометрію (XRD), інфрачервону спектроскопію з Фур'є-перетворенням (FTIR), рентгенівську фотоелектронну спектроскопію (XPS), динамічне розсіювання світла (DLS), скан , що просвічує електронну мікроскопію (TEM) та атомно-силову мікроскопію (AFM) У кількох кваліфікованих книгах та оглядах представлені принципи та використання різних видів

аналітичних методів для характеристики срібних наночастинок; однак, основи важливих методів, що використовуються для характеристики срібних нанотрубок, описані нижче для простоти розуміння.

Фізико-хімічні властивості срібних наночастинок - включаючи хімічний склад поверхні, розмір, розподіл за розмірами, форму, морфологію частинок, склад частинок, покриття/укриття, агломерацію, швидкість розчинення, реактивність частинок у розчині, ефективність вивільнення іонів, тип клітин і, нарешті, тип відновників, що використовуються для синтезу – є вирішальними факторами для визначення цитотоксичності [15,50]. Наприклад, використовуючи біологічні відновники, такі як супернатанти культур різних видів *Bacillus*, можна синтезувати AgNPs різних форм, таких як сферичні, стрижневі, восьмикутні, шестикутні, трикутні, квіткоподібні тощо. Попередні дослідження підтвердили твердження, що частинки меншого розміру можуть викликати більшу токсичність, ніж великі, оскільки вони мають більшу площу поверхні [76]. Форма також важлива визначення токсичності [77]. Наприклад, у біомедичній області використовуються різні типи наноструктур, включаючи нанокуби, нанопластинки, наностержні, сферичні наночастинки, квіткоподібні тощо [74, 29]. Токсичність срібних наночастинок в основному залежить від наявності хімічних та або біологічних покриттів на поверхні наночастинок [54]. Заряд поверхні срібних наночастинок може визначати ефект токсичності у клітинах. Наприклад, позитивний заряд поверхні цих наночастинок робить їх більш придатними, дозволяючи їм довгий час перебувати в кровотоку порівняно з негативно зарядженими наночастинками [56], який є основним шляхом запровадження протиракових агентів [43, 47]

Біологічний синтез срібних наночастинок різної форми з використанням супернатанту культур різних видів *Bacillus*. (A) Сферичні; (B) змішані популяції (восьмикутні, стрижневі, шестикутні та ікосаедричні); (C) сильно розгалужені; (D) квіткоподібні за формою.

Токсичність виготовлених наночастинок сильно варіюється в залежності від аналізованих видів, і оцінки токсичності також можуть бути спантеличені тестовими середовищами, в яких культивуються організми. Для більш повної оцінки токсичності необхідно включати види на різних трофічних рівнях або з різними стратегіями життя, протестовані в різних середовищах. Була вивчена токсичність покритих тирозином наночастинок срібла (tyr-AgNP) для трьох австралійських прісноводних безхребетних: *Hydra vulgaris*, *Daphnia carinata* та *Paratya australiensis*. Tyr-AgNPs були синтезовані, охарактеризовані та їх поведінка була вивчена у різних середовищах, що використовуються для тестів на гостру токсичність. Крім того, чутливість тестованих організмів до tyr-AgNPs порівнювалася з іонним сріблом (Ag^+). На підставі значень LC50 як tyr-AgNPs, так і іонів Ag^+ в різні моменти часу було встановлено, що *D. carinata* є найбільш чутливим видом, за яким слідує *P. australiensis* і *H. vulgaris*. Дослідження стабільності НЧ показали, що срібні наночастинокки були найменш стабільні в середовищі гідри, за якою слідували середовища дафнід та креветок. Дане дослідження показує, що існують значні відмінності в токсичності НЧ для водних організмів, і ключову роль цих відмінностей відіграють тестове середовище і життєва стратегія виду. Тому рекомендується використовувати багатовидовий підхід при прогнозній оцінці ризику НЧ та забезпечити захист місцевих видів від можливого токсичного впливу НЧ, що потрапили у водні системи. Також рекомендується ретельно досліджувати долю та поведінку НЧ у різних середовищах при оцінці токсичності НЧ та наголосити на необхідності використання місцевих видів при розробці відповідної нормативної бази.

Однак існують побоювання щодо широкого застосування НЧ та швидкого розповсюдження продуктів з використанням НЧ, що може призвести до великого викиду в навколишнє середовище та спричинити згубні наслідки для організмів, які постійно зазнають впливу цих матеріалів [56].

Тони наносрібла щорічно потрапляють у водне середовище зі стічних вод [50], септиків та сільськогосподарських угідь з концентрацією від 0,03 до 0,32 мікро літр. Незважаючи на те, що більшість AgNP мають тенденцію накопичуватися у твердому осаді на очисних спорудах (ОС) [60], передбачається, що значна частина AgNP потрапляє до стічних вод. Присутність AgNP вже була виявлена в очищених стоках у концентраціях 12 нг L-1 та 0,1 мг L-1.

Дія AgNP на навколишнє середовище, включаючи їх вплив на різні організми у водному середовищі, досі значно невідома. Токсичність NPs для організмів залежить від фізико-хімічних характеристик NPs). Органічні покриття широко досліджуються для НП, особливо в біомедичних дослідженнях, завдяки їх екологічним та безпечним характеристикам. Крім того, у водних системах НП зазнають фізичних та хімічних перетворень (наприклад, агрегації, осідання), тому організми піддаються впливу не тільки розчинених хімічних речовин, для яких спочатку були розроблені протоколи випробувань в екотоксикології. Тому необхідно охарактеризувати та оцінити долю та поведінку НП у тестовому середовищі [54]. Токсичність іонів Ag⁺, які, можливо, вивільняються з AgNPs, викликає занепокоєння, оскільки іони Ag⁺ традиційно вважалися найбільш токсичною формою срібла у воді до появи інтересу до NPs [68]. Невизначеність щодо того, що викликає їхню токсичність, є одним з основних питань при оцінці впливу AgNPs [25]. Хоча токсичність AgNPs частково пояснюється вивільненням іонів Ag⁺, вклад AgNPs залишається незрозумілим. Деякі дослідження представили докази того, що токсичність в основному обумовлена вивільненням іонів Ag⁺ [57], але інші повідомляли про специфічний ефект наночастинок, який не можна просто пояснити розчиненням іонів Ag⁺ [61]. Цікаво, що деякі недавні дослідження стали вказувати на те, що в певних випадках наночастки металів можуть бути насправді токсичнішими, ніж відповідні іони металів [45].

Магнітні наночастинки знаходять різноманітне застосування – від зберігання даних до діагностики, наприклад, клінічної візуалізації. Цими наночастинками можна маніпулювати за допомогою магнітного поля. Наприклад, наночастинки фериту розміром менше 128 нм стають суперпарамагнітними, що запобігає їх самозбору. Стабільність феритових наночастинок у розчині може бути збільшена шляхом модифікації поверхні за допомогою поверхнево-активних речовин, похідних фосфорної кислоти або кремнію.

Однак магнітні властивості наночастинок можуть бути недоліком у деяких ситуаціях. Наприклад, фероелектричні матеріали розміром менше 10 нм можуть змінювати напрямок намагніченості, використовуючи теплову енергію кімнатної температури, що робить їх непридатними для зберігання пам'яті.

Наночастинки складаються з трьох шарів: поверхневого шару, оболонки та ядра. Поверхневий шар зазвичай складається з різних молекул, таких як іон металу, поверхнево-активні речовини та полімери. Наночастинки можуть містити один або складатися з комбінації декількох матеріалів. Наночастинки можуть існувати у вигляді суспензій, колоїдів або дисперсних аерозолів залежно від їх хімічних та електромагнітних властивостей.

Властивості наночастинок залежать від їхнього розміру. Наприклад, наночастинки міді розміром менше 50 нм є надтвердими матеріалами і не мають властивості податливості або пластичності об'ємної міді. Інші зміни, що залежать від розміру наночастинок, - це суперпарамагнетизм, що виявляється в магнітних матеріалах, квантове обмеження напівпровідникових Q-частинок та поверхневий резонанс плазми в деяких металевих частинках.

Дослідження також показали, що поглинання сонячного випромінювання у фотоелектричних елементах набагато вище в наночастинках, ніж тонких плівках безперервних листів об'ємного матеріалу[66]. Це пояснюється тим, що наночастинки є меншими і можуть

поглинати більшу кількість сонячного випромінювання. Наночастинки також використовуються у косметичних технологіях. Наприклад, було виявлено, що частинки оксиду цинку мають кращі УФ-блокуючі властивості в порівнянні з його об'ємним замінником. Тому його використовують при приготуванні сонцезахисних лосьйонів.

Наночастинки демонструють поліпшену дифузію за підвищених температур завдяки високому відношенню площі поверхні до обсягу. Ця властивість наночастинок дозволяє спіканню відбуватися за нижчих температур, ніж у випадку з більшими частинками. Хоча ця властивість дифузії наночастинок не впливає на густину продукту, вона може призвести до агломерації. Наночастинки широко використовуються в додатках біовізуалізації завдяки їх здатності створювати різну інтенсивність кольору в розчинах шляхом зміни товщини нанооболонки, співвідношення сторін та відсоткового вмісту золота. Наприклад, 20-нм золото створює розчин винно-червоного кольору, а 20-нм платина створює жовтувато-сірий розчин.

Перевага деяких наночастинок, таких як наночастинки золота, полягає в тому, що вони плавляться при набагато нижчих температурах (~ 300 °C для розміру 2,5 нм), ніж більш масивні аналоги (золоті плити плавляться при ~ 1064 °C).

Наночастинки також використовуються у косметичних технологіях. Наприклад, було виявлено, що частинки оксиду цинку мають кращі УФ-блокуючі властивості в порівнянні з його об'ємним замінником. Тому його використовують при приготуванні сонцезахисних лосьйонів. Наночастинки широко використовуються в додатках біовізуалізації завдяки їх здатності створювати різну інтенсивність кольору в розчинах шляхом зміни товщини нанооболонки, співвідношення сторін та відсоткового вмісту золота. Наприклад, 20-нм золото створює розчин винно-червоного кольору, а 20-нм платина створює жовтувато-сірий розчин. Перевага деяких наночастинок, таких як наночастинки золота, полягає в тому, що вони плавляться при

набагато нижчих температурах (~300 °C для розміру 2,5 нм), ніж більш масивні аналоги (золоті плити плавляться при ~1064 °C).

1.6 Вивчення лікувальних ефектів наночастинок срібла

AgNPs є альтернативними антибактеріальними агентами антибіотиків і мають здатність долати стійкість бактерій до антибіотиків. Тому необхідно розробити AgNPs як антибактеріальні агенти. Серед кількох перспективних наноматеріалів, AgNPs здаються потенційними антибактеріальними агентами через їхнє велике відношення поверхні до обсягу та кристалографічної структури поверхні. У фундаментальній роботі Сонді та Салопека-Сонді [57] була продемонстрована антимікробна активність AgNP проти *Escherichia coli*, в якій клітини *E. coli*, оброблені AgNP, показали накопичення AgNPs у клітинній стінці та утворення "ям" у клітинних стінках бактерій, що в кінцевому підсумку призвело до загибелі клітин. У тому ж штамі *E. coli* більш дрібні частинки з більшим ставленням поверхні до обсягу показали більш ефективну антибактеріальну активність, ніж більші частинки [59]. Понад те, антибактеріальна активність AgNs залежить тільки від розміру, а й від форми [70]. AgNPs були синтезовані чотирма різними типами сахаридів із середнім розміром 25 нм і показали високу антимікробну та бактерицидну активність проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи високо мультирезистентні штами, такі як метицилін-резистентний *Staphylococcus*. Як згадувалося раніше, визначення ефективності важливий як розмір, а й форма, оскільки AgNPs входять у залежне від форми взаємодію Космосу з грамнегативним організмом *E. coli* [60]. Крім того, було проведено детальне дослідження ефективності антимікробної дії AgNPs проти дріжджів, *E. coli* та *Staphylococcus aureus*. Результати показали, що при низьких концентраціях AgNPs спостерігалось повне інгібування росту у дріжджів та *E. coli*, тоді як у *S. aureus* спостерігався слабкий ефект [61]. Біологічно синтезовані Ag-NPs із супернатантів культури *Klebsiella pneumoniae* були оцінені; ефективність різних антибіотиків, таких як пеніцилін G, амоксицилін, еритроміцин, кліндаміцин та ванкоміцин проти *Staphylococcus*

aureus та *E. coli* була збільшена у присутності Ag-NPs [62]. Порівняно з Ag-NPs гідрогель-срібні наноккомпозити показали відмінну антибактеріальну активність проти *E. coli*. Синтез композиту хітозан-Ag-наночастинки в одному горщику показав більш високу антимікробну активність, ніж його компоненти у відповідних концентраціях, оскільки синтез в одному горщику сприяє утворенню невеликих AgNP, прикріплених до полімеру, які можуть бути дисперговані в середовищі з $\text{pH} \leq 6,3$ [63]. Біологічно отримані AgNP з використанням супернатантів культур *Staphylococcus aureus* показали значну антимікробну активність проти метицилін-резистентного *S. aureus*, потім метицилін-резистентного *Staphylococcus epidermidis* і *Streptococcus pyogenes*, тоді як проти *Salmonella typh*7. Механізми AgNP-індукованої загибелі клітин спостерігалися у *E. coli* через витік відновлювальних цукрів та білків. Крім того, AgNP здатні руйнувати проникність бактеріальних мембран через утворення безлічі ям та прогалин, що вказує на те, що AgNP можуть пошкоджувати структуру бактеріальної клітинної мембрани [64]. Комплекс нанокристалічного хлоргексидину зі сріблом (AgCHX) виявив сильну антибактеріальну активність проти протестованих грампозитивних/негативних та метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA). Цікаво, що мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) нанокристалічного Ag(III)CHX були набагато нижчими, ніж у ліганду (CHX), AgNO₃ та золотого стандарту, сульфадіазину срібла [65].

Біоплівки не тільки призводять до стійкості до протимікробних препаратів, але й беруть участь у розвитку очних інфекційних захворювань, таких як мікробний кератит [66]. Калішваралал та співавт. продемонстрували потенційну антибіоплівкову активність проти *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus epidermidis*. Аналогічно, AgNPs, відновлені екстрактом листя гуави (Gr-Ag-NPs), показали значну антибактеріальну активність та стійкість проти *E. coli* порівняно з хімічно синтезованими AgNPs; причиною такої вищої активності може бути адсорбція біомолекул на поверхні Gr-Ag-NPs [67]. AgNPs, синтезовані *Cryphonectria sp.*, показали антибактеріальну

активність проти різних патогенних бактерій, включаючи *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella typhi* та *Candida albicans*. Цікаво, що саме ці AgNPs виявили більш високу антибактеріальну активність проти *S. aureus* та *E. coli*, ніж проти *S. typhi* та *C. albicans* і показано ефективність дозозалежної антибактеріальної активності біологічно синтезованих AgNPs щодо *E. coli*.

Бесініс та ін. [68] порівняли токсичну ефективність різних наноматеріалів, таких як AgNP, срібло та діоксид титану, проти звичайного дезінфікуючого засобу хлоргексидину у *Streptococcus mutans*. Серед різних наноматеріалів AgNPs мали найсильнішу антибактеріальну активність серед випробуваних НЧ. Agnihotri та ін. [63,69] продемонстрували, що механізми AgNPs на бактерицидну дію з використанням AgNP, іммобілізованих на поверхні кремнезему, функціоналізованої аміном. Вони виявили, що контактне знищення є переважаючим бактерицидним механізмом, а поверхнево іммобілізовані наночастинки демонструють більшу ефективність, ніж колоїдні AgNP, а також більш високу концентрацію іонів срібла в розчині. Наноккомпозит, що містить декоровані наноккомпозитом срібло/поліроданін наночастинки кремнезему, демонструє потенційну та підвищену антибактеріальну активність проти *E. coli* та *S. aureus*, що пояснюється особливою комбінацією AgNPs та поліроданіну [55]. Цікаво, що Khurana et al. [69] досліджували антимікробні властивості срібла на основі його фізичних і поверхневих властивостей проти *S. aureus*, *B. megaterium*, *P. vulgaris* та *S. sonnei*. Посилення антибактеріальної дії спостерігали у частинок, що мають гідродинамічний розмір 59 нм порівняно з 83 нм. Гурунатан та ін. [68] повідомили про антибактеріальну та антибіоплівкову активність антибіотиків, AgNP або комбінацій AgNP проти важливих патогенних бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*. Результати свідчать про те, що комбінація як антибіотиків, так і AgNP показала значний антимікробний і антибіоплівковий ефект при найнижчій концентрації антибіотиків і AgNP в порівнянні з AgNP або окремими антибіотиками. Наноккомпозитні сфери, що

складаються з AgNP, декорованих на полімерних колоїдах, виявляли чудову антибактеріальну активність [65]. Останнім часом нанокompозити, що містять графен і AgNP, виявили великий інтерес до антибактеріальної активності. Нанокompозит оксиду графену (GO)-Ag показав підвищену антибактеріальну активність щодо *E. coli* та *S. aureus* за допомогою традиційного методу підрахунку пластин та методу дискової дифузії [47]. Нанокompозит GO-Ag виявив чудову антибактеріальну активність проти метицилін-резистентного *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* та *Escherichia coli*. Крім того, нанокompозит GO-Ag є перспективним антибактеріальним засобом проти поширених внутрішньолікарняних бактерій, зокрема стійкого до антибіотиків MRSA [76]. AgNP, отримані з екстрактів грибів як відновники (F-AgNP), показали підвищену антибактеріальну активність як у *Pseudomonas aeruginosa*, так і у *Staphylococcus aureus* порівняно з AgNP, отриманими з культурального супернатанту бактерій (B-AgNP). Мінімальна інгібуюча концентрація F-AgNPs менша, ніж B-AgNPs. Нано-срібло взаємодіє з пептидами та бактеріями і служить нанолікарським засобом при різних бактеріях, грибах та вірусно-опосередкованих захворюваннях [77]

Висновок до розділу 1

Нанотехнології у медицині мають широке та успішне в майбутньому. Сучасна медицина сьогодні починає активно використовувати досягнення нанотехнологій, тим самим знаходить новий напрямок свого розвитку – під назвою наномедицина. Наномедицина є одним з наукових напрямків медичної науки, що активно розвиваються, і передбачає - стеження, виправлення, генетичну корекцію та контроль біологічних систем організму людини, на молекулярному рівні, використовуючи наноустрою, наноструктури та інформаційні технології. Особливістю наномедицини є те, що вона є складним процесом, у якому нові методи або лікувальний продукт надають нові можливості та кращі рішення, без заміни попередньої медичної

методики або технології виробництва лікувального продукту. Таким чином, використання нанотехнологій у медицині надає нове життя старим, перевіреним часом методам і технологіям відновлення здоров'я людини, а також продовження її життя, без будь-якої зміни всього існуючого сьогодні технологічного ланцюжка. Нанотрубки із срібними наночастинками має такі властивості, серед яких найголовнішими є:

- 1) Ефективність та результативність
- 2) Швидка дія
- 3) Висока переносимість
- 4) Антибактеріальні, , протигрибкові властивості
- 5) Відсутність цитотоксичності та шкірної чутливості
- 6) Відсутність інгаляційної токсичності

РОЗДІЛ 2

Експериментальна частина.

2.1 Методика проведення експеримента

Нітрат срібла (AgNO_3) та аскорбінова кислота були придбані у компанії ООО "Донбасс-ВДМ" і Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd. ВНТ, декорований сріблом, були виготовлені простим хімічним методом "one-pot". методом хімічного відновлення, показаного на рис. 2.1(a).

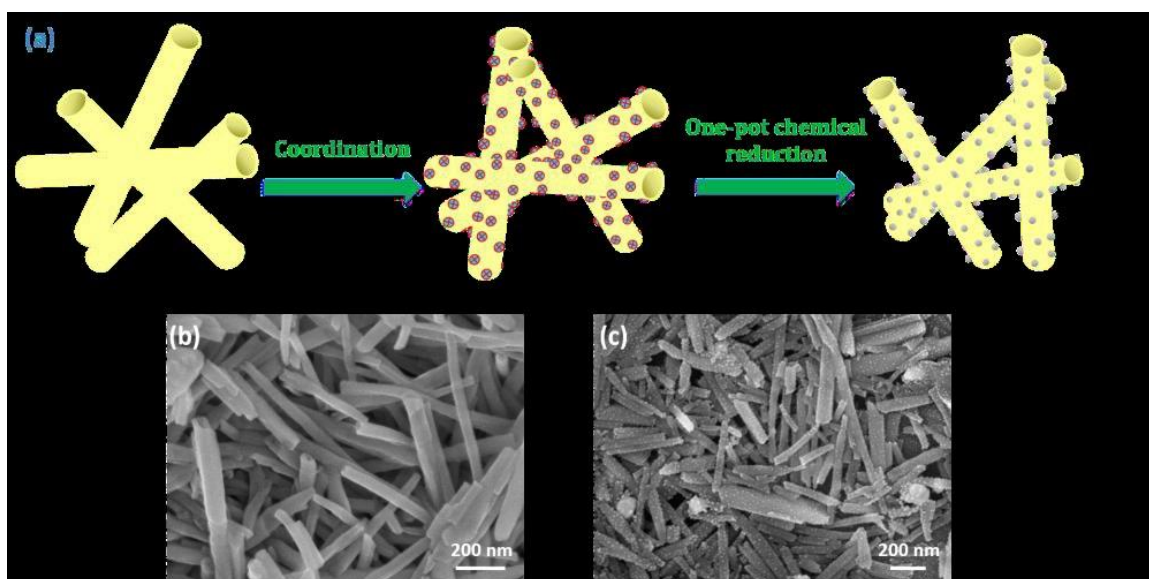


Рисунок 2.1 - Метод "one-pot"

Зазвичай 10 г ВНТ диспергували ультразвуком у 100 мл води, що містить 1,5 г AgNO_3 води, що містить 1,5 г AgNO_3 . Потім при кімнатній температурі краплями додавали розчин аскорбінової кислоти (1 М, 10 мл). при магнітному перемішуванні. Відновлення Ag^+ та подальше складання первинних нанокристалів упоперек ВНТ отриманий продукт промивали три рази дистильованою водою та сушили у вакуумі. Морфологію зразків спостерігали на польовому емісійному електронному мікроскопі (SEM, JSM-7500F, JEOL) і електронному мікроскопі, що просвічує, оснащеному енергодисперсійним рентгенівським випромінюванням (TEM-EDX, Tescan G2 F30, FEI). Хімічну чистоту зразків досліджували за допомогою інфрачервоного спектрофотометра з перетворенням Фур'є (FTIR, Thermo

Nicolet Nexus) із гранулами KBr. Кристалічна структура та склад зразків були досліджені за допомогою рентгенівської дифракції (XRD, D/Max-IIIА, Rigaku). Термогравіметричний аналіз (ТГ, STA 449F3, Netzsch) був використаний з метою оцінки термічної стабільності зразків при швидкості нагрівання 10 оС/хв в атмосфері N₂. УФ-віс спектральний аналіз проводився за допомогою УФ-віс спектрофотометра (UV-2550, Shimadzu). Площа поверхні Брунауера-Еммета-Теллера площі поверхні зразків визначали за допомогою аналізатора питомої площі поверхні (ВЕТ, СЕМВЕТ-3000, Quantachrome). Антибактеріальна активність зразків була протестована з використанням процедури, описаної у нашому попередньому звіті [70]. Агарове середовище Мюллера Хінтона, що використовується для вирощування бактерій, була приготована з крохмалю, агару та води. На бактеріальну культуру поступово наносилася на агарові пластини Мюллера Хінтона. Посуд, що використовується для антибактеріальних інкубували при 37 оС протягом 24 год. Потім інгібуючу дію на зростання бактерій оцінювали кількісно шляхом вимірювання діаметра зони інгібування.

2.2 Синтез наночастинок срібла за допомогою *Carduus crispus* (будяка кучерявого)

В останні роки синтез металевих наночастинок з використанням рослин був широко вивчений і визнаний нетоксичним та ефективним методом, що застосовується у біомедичній області. Мета даного дослідження – вивчити роль різних частин медичної рослини *Carduus crispus* (будяка кучерявого) у синтезі наночастинок срібла та охарактеризувати отримані наночастинок. Наше дослідження показало, що наночастинок срібла (AgNP), синтезовані за допомогою екстракту всієї рослини, демонструють синій зсув у спектрі поглинання зі збільшенням оптичної щільності, що корелює з високим виходом та малим розміром. Також результати аналізу дзета-потенціалу, рентгенівської дифракції, фотонної крос-кореляційної спектроскопії показали, що поверхневий заряд становить - 54,29 ± 4,96 мВ (AgNP-S), - 42,64 ± 3,762 мВ (AgNP-F) 46. 02 ± 4,17 мВ (AgNP-W), розмір кристалітів 36

нм (AgNP-S), 13 нм (AgNP-F), 14 нм (AgNP-W) з гранецентрованою кубічною структурою та середнім розміром зерен 145 нм, 22,5 нм та 99,6 нм. Інша важлива характеристика, така як елементний склад і вкупорочний агент, що входить до складу, була визначена за допомогою енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії та ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є. Наночастинки срібла склалися з $\sim 80\%$ Ag, $\sim 15\%$ K та $\sim 7,5\%$ Ca (або $\sim 2,8\%$ P) елементів. Більш того, результати вимірювання ІЧ-Фур'є показали, що в AgNP-W присутні різні функціональні групи, що є в AgNP-S та AgNP-F. Аналіз атомно-силової мікроскопії показав, що AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W мали розміри 131 нм, 33 нм та 70 нм відповідно. Крім того, біосинтезовані срібні наночастинки були оцінені на цитотоксичність та антибактеріальну активність. При концентрації 17 мкг/мл AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W показали дуже низьку токсичність для клітинної лінії HepG2, а також високу антибактеріальну активність. Наночастинки срібла проявили антибактеріальну активність як щодо грамнегативної бактерії *Escherichia coli* (від $5,5 \pm 0,2$ мм до $6,5 \pm 0,3$ мм), так і грампозитивної бактерії *Micrococcus luteus* (від $7 \pm 0,4$ мм до $7,7 \pm 0,5$ мм). Наше дослідження має значення перше спостереження, що вказує на можливість використання спеціальних органів рослин для контролю характеристик наночастинок.

2.3 Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія

Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія – це метод елементного аналізу та визначення хімічного складу, пов'язаний з електронною мікроскопією. Метод ґрунтується на генерації характерного рентгенівського випромінювання, яке дозволяє виявити ідентичність елементів, присутніх у зразку [69, 73]. Зазвичай цей метод використовується у поєднанні зі скануючою електронною мікроскопією [70]. Цей технічний метод залежить від взаємодії рентгенівського випромінювання із зразком при перетворенні на одиничне, яке відноситься до матеріалу в хімічній області і, таким чином, використовується для елементної характеристики. Ефективність для характеристики може бути пов'язана з фундаментальним принципом, що

кожен елемент має унікальну атомну структуру, що дозволяє унікальний набір піків у спектрі електромагнітного випромінювання [72]. В основному скануюча електронна мікроскопія (SEM) у поєднанні з EDX використовується для якісного та кількісного аналізу елементів, присутніх у вибраній області зображення SEM, щоб оцінити вміст металів та домішок в ВНТ. Водночас можливості SEM та EDX дозволяють опромінювати їх сфокусованим електронним пучком, отримувати зображення вторинних або назад розсіяних електронів та проводити енергетичний аналіз рентгенівських променів. Типове застосування SEM включає візуалізацію плану і поперечного перерізу для розробки процесів і аналізу відмов. Додатки EDX включають аналіз конкретних дефектів або склад і відносяться до EDX-аналізу для SWCNTs та MWCNTs, отриманих від Aldrich методом хімічного осадження з парової фази з високим ступенем чистоти.

Рентгенівське випромінювання від підготовлених наночастинок на різних довжинах хвиль вимірюється фотон-енергочутливим детектором. Ці рентгенівські промені характерні кожного елемента і дозволяють визначити елементний склад наночастинок [74].

Аналіз спектру EDX(енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії) може дати як напівкількісну, і кількісну інформацію [73]. Сигнальні піки срібла відповідають тримачеві зразка.

Для якісного EPC-аналізу вибирають прискорюючу напругу 15 кВ, або 20 кВ (20 кВ переважно). Мінімальна товщина зразка повинна бути близько 10 мкм. Якщо можливо, слід використовувати більші обсяги зразків. Необхідно відрегулювати струми пучка і величини часу відліку для досягнення спектру EPC максимального відношення сигнал-шум (див. Додаток А для отримання додаткової інформації про аналіз методом EPC). Щоб отримати усереднені значення елементного складу, EPC-аналіз необхідно виконувати по сканованій зоні достатнього розміру. Точковий аналіз можна використовувати, щоб визначити присутність частинок каталізатора або елементних домішок. Для корекції дрейфу зразка під час

отримання спектру, слід використовувати блок управління скануванням з коригуючим дрейф програмним забезпеченням. Рентгенівське випромінювання генерується в рентгенівській трубці, що відповідає за генерацію рентгенівського випромінювання, коли електронний пучок проходить між катодною частиною та анодом. Основні компоненти рентгенівської системи, коли потік прискорених електронів, що швидко рухаються, передається від катода до анода. При взаємодії електронів з атомами виділяється велика кількість енергії [73, 74], що дорівнює 1% загальної енергії, а 99% виділяється у вигляді тепла при віддаленні від анода. Коли струм проходить через провідний матеріал, матеріал нагрівається через опір у дроті, викликаючи збудження електронів срібла та розширення енергії. Коли енергія електрона розшириться, він повернеться у провід, щоб знову нагрітися і стане джерелом електронів срібла [75]. Позитивний заряд і негативний заряд утворюють сильну привабливу силу для прискорення електронів, що може збільшити рентгенівське випромінювання за рахунок збільшення напруги, прикладеного до анода.

2.4 Двостадійний гідротермальний метод

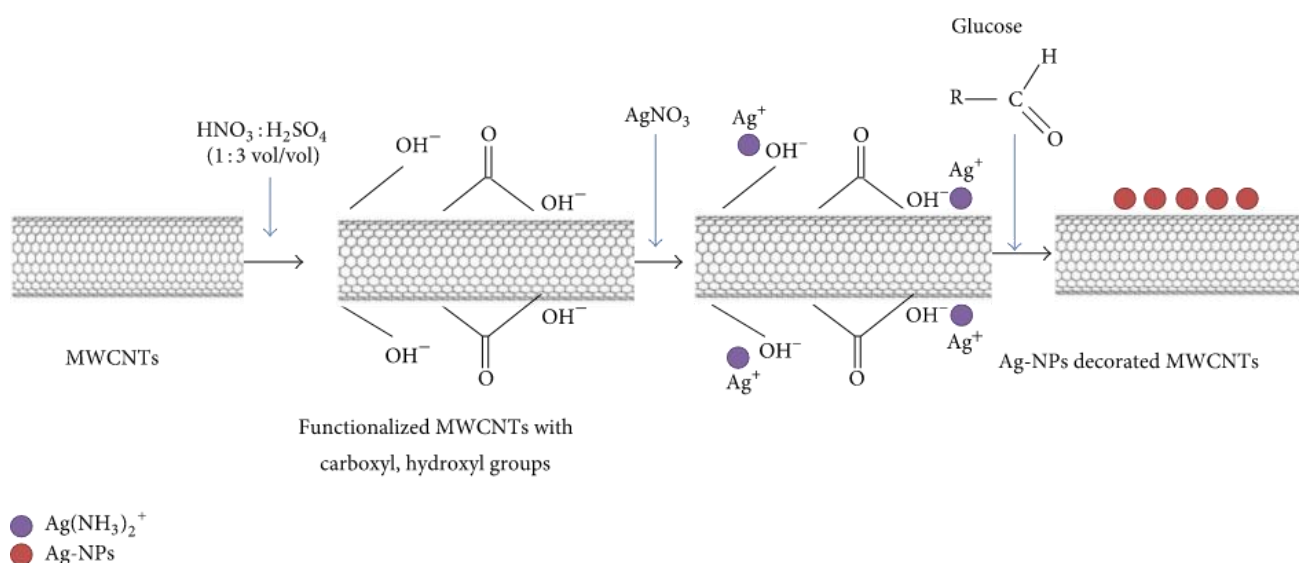


Рисунок 2.2- Проведення гідротермального методу наночастинок срібла

Всі синтези наночастинок оксидів металів проводили приблизно за

однією і тією ж методикою: вихідний матковий розчин готували розчиненням у воді екві-або різномольярних кількостей нітрату, сульфату або оцтовокислого першого металу (M1) з сіллю другого металу (M2). (рис.2.2) Матковий розчин (потік 1) вводили за допомогою шприцевого насоса змішувач 6 щодо 1 : 10 або 2 : 10 до надкритичної води (потік 2), що вводиться в той же змішувач поршневым насосом у безперервному режимі. Перетворення проводили при температурах і тисках, близьких до критичних параметрів суміші, що містить більше 95% води (температура вище 371°С тиск вище 230 атм). Продукти взаємодії солей з ск-Н₂O виходили з реактора теплообмінник, через клапан зворотного тиску в накопичувальну ємність.

Продукти гідротермального синтезу, залежно від розміру і властивостей кристалів, що утворюються, іноді являли собою неосаждяючу суміш частинок у воді. Виділення частинок, що утворюються, оксидів металів з розчину для аналізу твердої фази проводили центрифугуванням розчину або випарюванням, з подальшим сушінням твердої фази.



Рисунок 2.3- Реактор для проведення двостадійного гідротермального методу

Важлива роль організації гідротермального синтезу наночастинок срібла відводиться принципу і влаштуванню змішування потоків маткового розчину і ск-Н20. З одного боку, показано [77], що створення рівномірного змішування двох потоків за максимально короткий час контакту забезпечує хорошу відтворюваність результатів, розмір часток і вузький їх розподіл при повторних експериментах. З іншого боку, кінетичні особливості самої реакції, властивості частинок, що утворюються, співвідношення потоків, повільний транспорт частинок із зони змішування потоків в реактор, призводять до агломерації частинок, їх осадження на поверхні змішувача і реактора, і в кінцевому підсумку - до блокування трубок реактора. Створення універсального пристрою змішування або реактора, призначеного для гідротермального синтезу широкого класу наночастинок, напевно, не є основною метою, тому дослідження йдуть шляхом створення пристроїв змішування тільки для конкретного класу реакцій.

При проведенні гідротермальних синтезів наночастинок срібла у ск-Н20 зіткнувся з явищем швидкого утворення наночастинок оксидів металів (Cd₃₀B, Cu₂) безпосередньо в зоні змішування потоків з подальшою їх агломерацією і блокуванням трубок реактора

2.5 Метод серійних розведень в агарі з матеріалами дослідження — тест-культурами штамів мікроорганізмів

Визначення чутливості мікроорганізму до наночастинок срібла проводили із застосуванням методу серійних розведень у агарі Мюллера-Хінтона. Спочатку з 1-добової культури готували інокулят, оптична густина якого відповідала 0,5 одиницями Мак-Фарланда. Густина робочої суспензії бактерій становила 10⁶ КУО/мл. Із основного розчину наночастинок срібла (3 г/л) готували послідовні двократні розведення (кінцева концентрація срібла коливалась від 80 мкг/мл до 0,63 мкг/мл). До 180 мкл розчину наносрібла додавали 20 мкл робочої суспензії бактерій та інкубували при температурі 37 °С протягом 24 год. Лунки, в яких було відсутнє срібло, слугували у якості позитивного контролю, а ті, в яких були відсутні бактерії -

у якості негативного контролю. Усі дослідження були проведені двічі. Антибактеріальну дію наночастинок срібла оцінювали шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК). Наявність та відсутність росту в лунках полістиролового планшету після інкубації визначали візуально. Висів мікроорганізмів із лунок на агар Мюллера-Хінтона проводили з використанням методу Коха, з подальшим підрахунком колоній, що вирости. Для дослідження впливу наночастинок срібла на темпи росту бактеріальної популяції *E. coli* мікроорганізми культивували у присутності наночастинок у концентрації еквівалентній 1 МІК упродовж 30 хв., 1, 2, 4, 6, 12, 24 год. Після цього 10 мкл суспензії бактерій висівали на агар з подальшою інкубацією у термостаті при температурі 37°C та підрахунком кількості КУО через 24 години. Вплив наночастинок срібла на процеси біоплівкоутворення оцінювали шляхом визначення коефіцієнту редукції загального об'єму біоплівки, яка формується, та сформованої упродовж 3-х діб біоплівки. На 0 та на 3-тю добу інкубації до інокуляту *E.coli* додавали наночастинок срібла у концентрації 2,5, 5, 10, 20 МІК та інкубували при температурі 37°C протягом 24 годин. Після цього проводили фарбування утвореної плівки 0,1% генціанвіолетом (30 хвилин), лунки промивали та знебарвлювали 80% розчином етанолу [6]. Оптичну щільність спиртового розчину вимірювали на фотометрі мікропланшетного типу Thermo Scientific Multiscan FC версія ESW 1.01.16 (довжина хвилі 595 нм). Коефіцієнт редукції мікробної біомаси розраховували, як відношення оптичної щільності зразка до оптичної щільності контролю у відсотковому еквіваленті. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням пакету програмного забезпечення для статистичної обробки даних Graph Pad Prism 8 із визначенням критерію Стьюдента.

Висновок до розділу 2

ВНТ, декоровані сріблом, отримані завдяки методу на основі екологічно чистого хімічного відновлення one-pot з використанням аскорбінової

кислоти, хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти як відновник. Коротко, іон Ag^+ спочатку координується з негативно зарядженими кисневмісними функціональними групами на ВНТ. Потім за прямого хімічного відновлення аскорбінової кислоти, утворюються надтонкі AgNP, які самозбираються на одновимірному ВНТ, утворюючи ієрархічну структуру та срібні нанотрубки демонструють унікальні переваги перед традиційними ВНТ. Срібні нанотрубки демонструють унікальні переваги перед традиційними аналогами, полегшуючи дисперсність та зберігаючи антибактеріальну активність AgNP.

1) Аскорбінова кислота використовується як відновник, а УНТ - як опорний матеріал

2) AgNP розміром близько 10 нм рівномірно зібрано на поверхні УНТ.

3) Срібні нанотрубки виявляють несподівану антибактеріальну та бактерицидну активність проти *E. coli*

4) Представлений метод є простим, недорогим і не вимагає застосування шкідливих та дорогих хімічних речовин.

Також ми використали метод отримання наночастинок срібла з рослини *Carduus crispus* (будяка кучерявого). Наночастинки срібла (AgNP), синтезовані за допомогою екстракту всієї рослини, демонструють синій зсув у спектрі поглинання зі збільшенням оптичної щільності, що корелює з високим виходом та малим розміром. Тому наночастинки срібла проявили антибактеріальну активність щодо грамнегативної бактерії *Escherichia coli*. За допомогою рентгенівського випромінювання від підготовлених наночастинок на різних довжинах хвиль виміряли фотон-енергочутливим детектором. Ці рентгенівські промені характерні кожного елемента і дозволяють визначити елементний склад наночастинок срібла. Методом гідротермального синтезу утворилися продукти у, залежно від розміру і властивостей кристалів, що утворюються, іноді являли собою неосаждяючу суміш частинок у воді. При проведенні гідротермальних синтезів наночастинок срібла у ск-Н₂O зіткнувся з явищем швидкого утворення

наночастинок оксидів металів (CdO , CuO) безпосередньо в зоні змішування потоків з подальшою їх агломерацією і блокуванням трубок реактора. В кінці щоб остаточно перевірити надійність антибактеріальної дії наночастинок срібла, ми проводили дослідження із застосуванням методу серійних розведень у агарі Мюллера-Хінтона. Наночастинки срібла показали яскраву антибактеріальну дію проти штаму *E. Coli*.

РОЗДІЛ 3

Отримання декорованих сріблом нанотрубок

3.1 Дослідження антимікробних властивостей наночастинок срібла

Результати дослідження: дослідження показало, що наночастинки срібла (AgNP), синтезовані за допомогою екстракту цільної рослини *Cardus crispus*, показували змив синього кольору у спектрах поглинання зі збільшенням оптичної щільності, що корелює з високим виходом і малим розміром. Також результати аналізу дзета-потенціалу, дифракції рентгенівських променів, фотонної взаємної кореляційної спектроскопії показали поверхневий заряд - $54,29 \pm 4,96$ мВ (AgNP-S),
 - $42,64 \pm 3,762$ мВ (AgNP-F),
 - $46,02 \pm 4,02 \pm 4,02$ мВ. мВ (AgNP-W),
 розмір кристалітів 36 нм (AgNP-S) 13 нм (AgNP-F), 14 нм (AgNP-W) з гранецентрованою кубічною структурою та середніми розмірами зерен 145,1 нм, 22,5 нм і 99,6 нм. Елементний склад був визначений за допомогою енергодисперсної рентгенівської спектроскопії. Наночастинки срібла склалися з ~80% Ag, ~15% К і ~7,5% Са (або ~2,8% Р). Більше того, результати ІЧ вимірювання показало, що окремі функціональні групи, присутні як в AgNP-S, так і в AgNP-F, були знайдені в AgNP-W. Крім того, біосинтезовані наночастинки срібла оцінювали на їх цитотоксичність та антибактеріальну активність. При концентрації 17 мкг/мл AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W показали дуже низьку токсичність. Атомно-силовий мікроскопічний аналіз показав, що AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W мали розміри 131 нм, 33 нм та 70 нм відповідно. Крім того, біосинтезовані наночастинки срібла оцінювали на їх цитотоксичність та антибактеріальну активність

Антимікробну активність наночастинок срібла досліджено *in vitro* у відповідності до стандартного протоколу для методу серійних розведень в агарі. В якості патогенних тест-культур в роботі було використано штами

мікроорганізмів ATCC колекції *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 2592, *Bacillus subtilis* ATCC6633 та *Staphylococcus aureus* 209P, *Enterococcus faecalis* Г35№4-410, *Escherichia coli* №25, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51), *Candida albicans*, *Proteus vulgaris* НХ 19 № 222, а також клінічні ізоляти патогенних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки [75]. Потрібно враховувати, що за даними літератури мінімальна інгібувальна концентрація срібла по відношенню до *S. aureus* знаходиться в межах від 8 до 80 мг/л, по відношенню до *P. aeruginosa* – в межах 8 - 70 мг/л [73], для дослідження використовували розчини з концентрацією наночастинок 0,08 мг/мл та 0,16 мг/мл (розведення вихідного розчину 1:100 та 1:50 відповідно).

Результати оцінки антимікробної активності наночастинок срібла відносно тестових штамів мікроорганізмів показали, що при концентрації наночастинок срібла 0,16 мг/мл у середовищі визначення спостерігалось повне інгібування ростової активності усіх досліджених патогенних тест-штамів. Поодинокий ріст колоній спостерігався лише для тест-штамів *S. albicans* та *B. subtilis* при засівній дозі клітин 105 КУО/см³ та концентрації наночастинок срібла 0,08 мг/мл за металом у середовищі визначення (таблиця 1).

Таблиця 1.

Тест-штам	Засівна доза тестового штаму КУО/см ³	Кінцева концентрація AgNP, мг/мл за металом	Контроль росту тест-штаму
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 43300	ріст відсутній	0,08 0,16	++++

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	ріст відсутній	—	++++
Escherichia coli ATCC 2592	Ріст відсутній	0,09 0,21	+

Примітка: «++++» - інтенсивний ріст тест-штаму; «+» - ріст поодиноких колоній

Двостадійним гідротермальним методом синтезовано одновимірні нанотрубки (ТНТ), леговані сріблом (Ag) (% 5). Було досліджено вплив нанотрубок, легованих Ag, як антибактеріальних засобів на три штами грампозитивного *Staphylococcus aureus* і штаму грамнегативної *Escherichia coli*. Отримано потенційну біоцидну дію нанотрубок на різні штами *S. aureus* та *E. coli*. Порівняно із проявом антимікробної дії монодисперсії наночастинок срібла, де при концентрації наночастинок срібла 0,08 мг/мл за металом у середовищі визначення спостерігався ріст клітин деяких тест-штамів (табл. 1), комбінація розчинів наночастинок срібла і золота (Ag/AuNP) при концентрації 0,08 мг/мл (Ag) та 1,93 мкг/мл (Au) у середовищі визначення виявила виражену бактерицидну дію відносно усіх досліджених тест-культур мікроорганізмів, тобто наночастинок золота, не проявляючи самостійно вираженої антимікробної дії, мають здатність підвищувати антимікробну активність наночастинок срібла. Однак, при збільшенні концентрації золота від 1,93 мкг/мл до 19,3 мкг/мл не спостерігалось суттєвих відмінностей в антимікробній дії наночастинок.

На наступному етапі досліджень було визначено характер впливу наночастинок на клінічні ізоляти патогенних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки. Результати оцінки антимікробної активності наночастинок срібла відносно клінічних ізолятів мікроорганізмів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 Антимікробна активність наночастинок срібла та комбінації наночастинок срібла по відношенню до клінічних ізолятів мікроорганізмів

Клінічні ізоляти	Ріст штамів в присутності AgNP в середовищі визначення у концентрації 0,08 мг/мл за металом	Контрольний ріст штаму
<i>Staphylococcus aureus</i>	ріст відсутній	++++
<i>Micrococcus</i>	ріст відсутній	++++
<i>Escherichia coli</i>	ріст відсутній	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ріст відсутній	++++
Гриби роду <i>Candida albicans</i>	ріст відсутній	++++
Дріжджоподібні гриби	ріст відсутній	++++
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ріст відсутній	++++

Примітка: «++++» - інтенсивний ріст тест-штаму

Повне пригнічення росту всього дослідженого спектру клінічних ізолятів мікроорганізмів спостерігалось при наявності в середовищі визначення досліджених розчинів наночастинок срібла з концентрацією 0,08 мг/мл та їх комбінації з наночастинками золота у концентрації 1,93 мкг/мл за

металом. Щодо можливості підсилення терапевтичної дії за рахунок наночастинок золота знаходять підтвердження у науковій літературі, зокрема щодо наявності у наночастинок золота антимікробної дії, вираженого протизапального ефекту та здатності стимулювати регенерацію тканин [10,11, 12].

Оскільки при лікуванні інфекційних та гнійно-запальних захворювань у стоматології і хірургії є важливим не лише антимікробний ефект лікарських препаратів, але і їх протизапальна дія, для розробки лікарських засобів для стоматології і хірургії було використано комбінацію наночастинок срібла і золота, виходячи з встановлених активних концентрацій [76, 77]. У той час, коли було вперше виявлено, що знищення патогенних мікроорганізмів зупиняється, коли концентрація пеніциліну у плазмі знижується нижче рівня мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Визначення МІК50 та МІК90, які найчастіше вивчаються при оцінці чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, не пристосовані для вивчення дії срібловмісних засобів. Так, за даними літератури, МІК срібла по відношенню до *S. aureus* (близько 100 штамів) знаходиться в межах від 8 до 80 мг/л, по відношенню до *P. aeruginosa* (близько 100 штамів) – в межах 8 - 70 мг/л [74, 78].

Використана нами для фармацевтичної розробки лікарських засобів субстанція представляє собою композицію наночастинок срібла у матриці натрію хлориду з вмістом наночастинок срібла у кількості 25% (NaCl-Ag). Враховуючи дані літератури щодо протимікробної концентрації наночастинок срібла було досліджено дію наноконпозиції срібла в різних концентраціях – 5,0; 10,0; 20,0; 50,0 мг/л [68,73]. Культивування посівів тест-штамів проводили при струшуванні на апараті “Plate shake PS 4” при температурі 37 °С. Тест-штами золотистого стафілокока та синьогнійної палички інкубували протягом 18-96 год у рідкому та на твердому поживних середовищах[21]. У роботі використовували бактеріальні суспензії обох штамів у концентрації $3 \cdot 10^4$ - $3 \cdot 10^8$ КУО/см³. у фізіологічному

розчині. Таким чином, для штаму *S. aureus* ATCC 10832 найменшою бактерицидною концентрацією наноконпозиції срібла є 10,0 мг/л [75,76].

У зв'язку з одержаними даними вивчено динаміку відмирання дослідного штаму стафілокока під впливом наноконпозиції срібла в різних концентраціях упродовж 4 год. Для дослідження динаміки відмирання штаму *S. aureus* ATCC 10832 через 1, 2, 3 та 4 год були зроблені висіви 0,1 мл бактеріальної суспензії на тверде поживне середовище [58, 64]. Для розробки гідрофільної мазі з наноконпозицією срібла нами використано традиційну макроголеву основу у співвідношенні 8:2 макрогол 400 і макрогол 1500. Дана основа характеризується позитивними властивостями: низька токсичність, відсутність помітної побічної дії, мала чутливість до зміни рН, стійкість до мікробної контамінації [78]. Макроголева основа має виражену осмотичну активність, що обумовлює їх широке застосування у виробництві гідрофільних мазей для лікування інфікованих ран, оскільки забезпечує осмотичну та дегідратаційну дію, що у свою чергу прискорює термін загоєння рани. Макроголи добре розчиняють велику кількість лікарських речовин, легко їх вивільняють, що сприяє абсорбції та активності [30,56,71]. Важливе значення має той факт, що в гнійній рані дегідратуюча дія макроголів поширюється не лише на тканини рани, але й на мікробні клітини; зневоднення призводить до істотного зниження їх біологічної активності й стійкості до дії лікарських речовин [25,63].

Більш сприятливою за осмотичними властивостями вважається основа, до якої крім макроголів входить пропіленгліколь. Даний склад основи є осмотично активний, але не виявляє ушкоджувальної та пересушувальної дії на грануляційну тканину. Це відбувається за рахунок швидкої penetрації у клітину осмотично активного пропіленгліколю, а потім макроголу 400. Між гідрофільною основою та живою тканиною встановлюється осмотична рівновага, внаслідок чого грануляційні тканини не будуть зневоднюватись [78,80]. Тому з метою зменшення пересушувальної дії до складу основи створюваної мазі вводили пропіленгліколь у концентрації 5%. При розробці

крему як компоненти масляної фази можуть використовуватись різноманітні за хімічною структурою речовини: тригліцериди, жирні кислоти, воски, ефіри жирних спиртів і кислот, вуглеводневі сполуки тощо. Проте особливе значення мають натуральні жири та олії, які за складом і фізико-хімічними характеристиками близькі до шкірного жиру й здатні функціонально його замінювати [49,67]. У складі крему нами використано олію кукурудзяну в концентрації 40%, яка містить значну кількість ненасичених жирних кислот. Як стабілізатори та загущувачі у складі крему використали емульгатор ОС-20 (суміш поліоксиетиленгліколевих ефірів вищих жирних кислот) та спирти високомолекулярні – цетиловий (70%) та стеариловий (30%). Крім емульгуючих та загущуючих властивостей, вищі жирні спирти мають пом'якшувальні властивості, обумовлені абсорбцією й затриманням спиртів у епідермісі, що є важливим на II та III стадіях ранового процесу. Відповідно до даних літератури раціональним є використання суміші цетилового та стеарилового спиртів (7:3) у концентрації 10%, а ОС-20 – 7% [79].

При розробці гелю як гелеутворювач використано метилцелюлозу, яка широко застосовується у виробництві гелів антимікробної дії, оскільки має високу сорбційну здатність та є стійкою у широких межах рН. 5% гелі меліцелюлози з додаванням гліцерину утворюють невисихаючу основу для м'яких лікарських засобів [66,75]. Склади мазі, гелю та крему з наночастинками срібла: «Антимікробний засіб у формі мазі для лікування ранових та опікових поверхонь» № 69702 від 10.05.2012, Бюл. № 9, «Антимікробний засіб у формі крему для лікування ранових та опікових поверхонь» № 69703 від 10.05.2012, Бюл. № 9 та «Антимікробний засіб у формі гелю для лікування ранових та опікових поверхонь» № 69701 від 10.05.2012, Бюл. № 9 [77].

Детальне вивчення розчинності наноконпозиції було важливим етапом розробки технології МЛЗ, а також вибір оптимального способу введення її до складу МЛЗ, тому що найбільш прийнятним для зовнішнього застосування є МЛЗ, що містять активний фармацевтичний інгредієнт у

розчиненому стані. Підтвердження доцільності вибору відповідного розчинника проводили за допомогою мікроскопічного аналізу форми та розміру частинок при збільшенні у 50 разів [18, 50]. Експериментальні зразки розчинів готували з допомогою різних розчинників – води очищеної, пропіленгліколю та макроголу 400. Натрію хлорид, який входить до складу наноконпозиції є легкорозчиним у воді, проте при розчиненні наноконпозиції срібла у матриці натрію хлориду у воді спостерігається агломерація наночастинок срібла, що може негативно вплинути на однорідність дозування та гомогенність МЛЗ. Розчинення наноконпозиції у попередньо приготованій суміші води очищеної з пропіленгліколем (1:1), а також у пропіленгліколі та макроголі 400 дозволяло отримати стійкі розчини наноконпозиції. Тому для введення наноконпозиції срібла у МЛЗ було вибрано розчинення наноконпозиції у макроголі 400 у випадку приготування мазі, та розчинення у суміші води очищеної з пропіленгліколем (1:1) – у випадку приготування крему та гелю. М'які лікарські засоби потребують виготовлення у змішувачах, обладнаних мішалками різних конструкцій. У промислових умовах з метою досягнення однорідності МЛЗ проводять гомогенізацію засобу з допомогою різних апаратів: роторно-пульсаційної установки, мазетерки або вальцевих млинів [23, 24,70].

Виготовлення дослідних зразків МЛЗ у лабораторних умовах проведено з використанням лабораторного гомогенізатора при швидкості перемішування від 500 до 2000 об/хв. Візуально визначали вплив швидкості та часу емульгування на стабільність і однорідність МЛЗ. Дослідні зразки МЛЗ оцінювали за органолептичними (зовнішній вигляд, колір) та споживчими властивостями (легкість нанесення, липкість, швидкість всмоктування, відчуття і стан шкіри після нанесення МЛЗ). Проведені дослідження дозволили обрати оптимальну швидкість перемішування для мазі і гелю – 1000 об/хв, для крему – 2000 об/хв і час гомогенізації – 15 хв. Сировину для приготування МЛЗ після вхідного контролю відважують та передають на наступні стадії. Воду очищену відмірюють. При виготовленні

мазі та гелю спочатку готують основи – сплав макрогелів та гелю метилцелюлози відповідно, до яких вводять розчин наноконпозиції срібла. Першою стадією приготування основи гелю є набухання метилцелюлози у гарячій воді. Щоб виготовити крем з наноконпозицією срібла спочатку необхідно виготовити масляну фазу шляхом сплавлення вищих жирних спиртів та ОС-20 та гомогенізації з олією кукурудзяною [79].

3.2 Отримання декорованих сріблом нанотрубок методом одноразового хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти

Морфологію зразків спостерігали на польово-емісійному скануючому електронному мікроскопі (SEM, JSM-7500F, JEOL) та просвічуючому електронному мікроскопі, оснащеному енергодисперсійним рентгенівським випромінюванням (TEM-EDX, Tescan G2 F30, FEI). Хімічну чистоту зразків досліджували за допомогою інфрачервоного спектрофотометра з перетворенням Фур'є (FTIR, Thermo Nicolet Nexus) з гранулами KBr. Кристалічну структуру та склад зразків досліджували за рентгенівською дифракцією (XRD, D/Max-IIIА, Rigaku). Використовували термогравіметричний аналіз (TG, STA 449F3, Netzsch) щоб оцінити термостабільність зразків зі швидкістю нагрівання 10 оС/хв в атмосфері N₂. UV-vis спектральний аналіз проводили за допомогою UV-vis спектрофотометра (UV-2550, Shimadzu).

Брунауер-Еммет-Теллер площі поверхні зразків визначали за допомогою аналізатора питомої поверхні (BET, CHEMBET-3000, Квантахром). Антибактеріальну активність зразків перевіряли за допомогою процедури [25]. Середовище агару Мюллера-Хінтона, яке використовується для вирощування бактерій, готували з крохмалю, агару та води. Бактеріальну культуру рівномірно переносили на чашки з агаром Мюллера-Хінтона. Посуд, який використовується для антибактеріальних засобів тести

інкубували при 37 оС протягом 24 год. Потім інгібуючу дію на ріст бактерій кількісно оцінили за допомогою вимірювання діаметра зони гальмування.

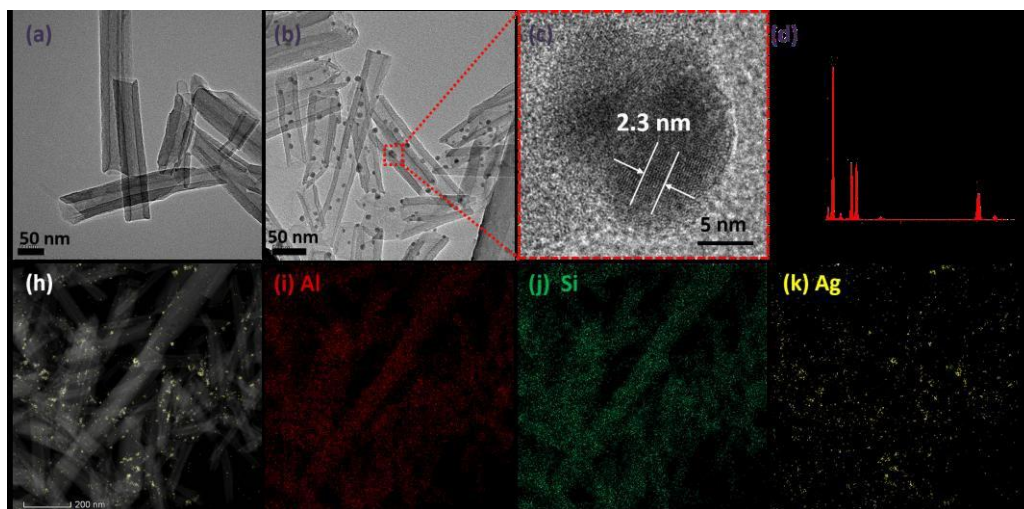


Рисунок 3.1-Схематична ілюстрація процесу отримання срібних нанотрубок; і репрезентативні SEM-зображення (b) ВНТ і (c) отриманих срібних нанотрубок.

Зовнішній та внутрішній діаметри нанотрубки ВНТ складають близько 40-80 нанометрів та 15-30 нм, а її довжина становить від сотень нанометрів до кількох мікрометрів, що узгоджується з даними спостереженням SEM(скануюча електронна мікроскопія). Для срібних нанотрубок на рисунку 2(b), сферична нанотрубка самозбирається вздовж циліндричної поверхні сферичні наночастинки срібла самозбираються вздовж поверхні ВНТ циліндричної форми рівномірно без будь-якої агломерації. Зображення HRTEM на рис. 2(c) показує, що розмір частинок AgNP становить близько 10 нм з міжплощинною відстанню між кристалами 0,23 нм, що відповідає гранецентрованому кубічному Ag інтерфейс. Елементний аналіз EDX на мал. 2(d) також підтверджує присутність Al, Si, O та Ag в срібних нанотрубках. Тим часом, зіставлення елементів Al, Si і Ag в EDX з відповідним зображенням TEM ще більш наочно демонструє рівномірний розподіл срібних наночастинок. Питомі площі поверхні BET для ВНТ становить 48,56 м²/г, що свідчить про його високу питому площу поверхні та є оптимальним для підтримки наночастинок срібла. Більш того, питома площа поверхні BET

для срібних нанотрубок становить 43,37 м²/г, що вказує на незначний вплив декорування AgNP на пористість ВНТ.

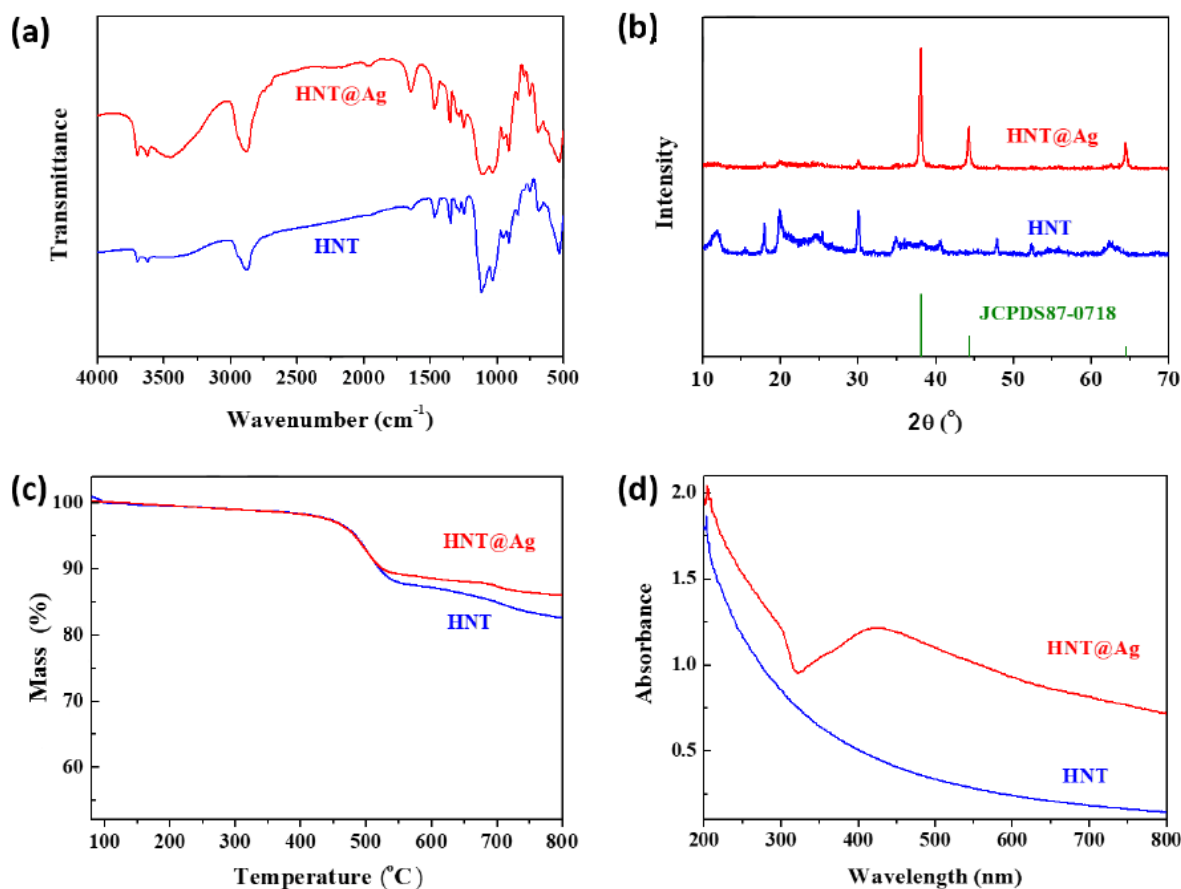


Рисунок 3.2(a) ІЧ-Фур'є спектри, (b) рентгенограми, (c) криві ТГ та (d) УФ-візуальні спектри ВНТ та срібних нанотрубок

На рисунку 3.2(a) представлені ІЧ-Фур'є спектри ВНТ та срібних нанотрубок. Як видно, форма та частота всіх піків срібних нанотрубок відповідають таким, що свідчить про високу хімічну чистоту отриманих срібних нанотрубок. XRD(рентгеноструктурний аналіз) також підтверджує утворення AgNP в ВНТ, як показано на рисунку 3.2(b). Для УНТ слабкий дифракційні піки вказують на низьку кристалічність. Що стосується срібних нанотрубок, сильні дифракційні піки при 38,0°, 44,2°, та 64,6° чітко помітні, що добре вказує на чистий Ag. Крім того, немає жодних інших дифракційних піків, крім цих різких характерних дифракційних піків срібла, що свідчить про формування високочистого нанокристалічного Ag. Крім

того, проведено ТГ-аналіз для кількісної оцінки термічної стабільності срібних нанотрубок.

Для кількісної оцінки термічної стабільності нанокompозиту срібних нанотрубок був проведений ТГ-аналіз, як показано на рис. 3.2(с). Виявлено, що і ВНТ, і срібних нанотрубок демонструють аналогічну високу термічну стабільність за температури нижче 450 оС, тоді як срібні нанотрубки загалом демонструють меншу втрату маси при температурі вище 450 оС. при температурі вище 450 оС, що пояснюється нерозкладністю AgNP. Для порівняння, відповідний відповідний спектр UV-vis срібних нанотрубок на рис. 3.2(d) показує яскраво виражений пік поглинання близько 420 нм, що свідчить про плазмові резонансне поглинання окремих AgNP.

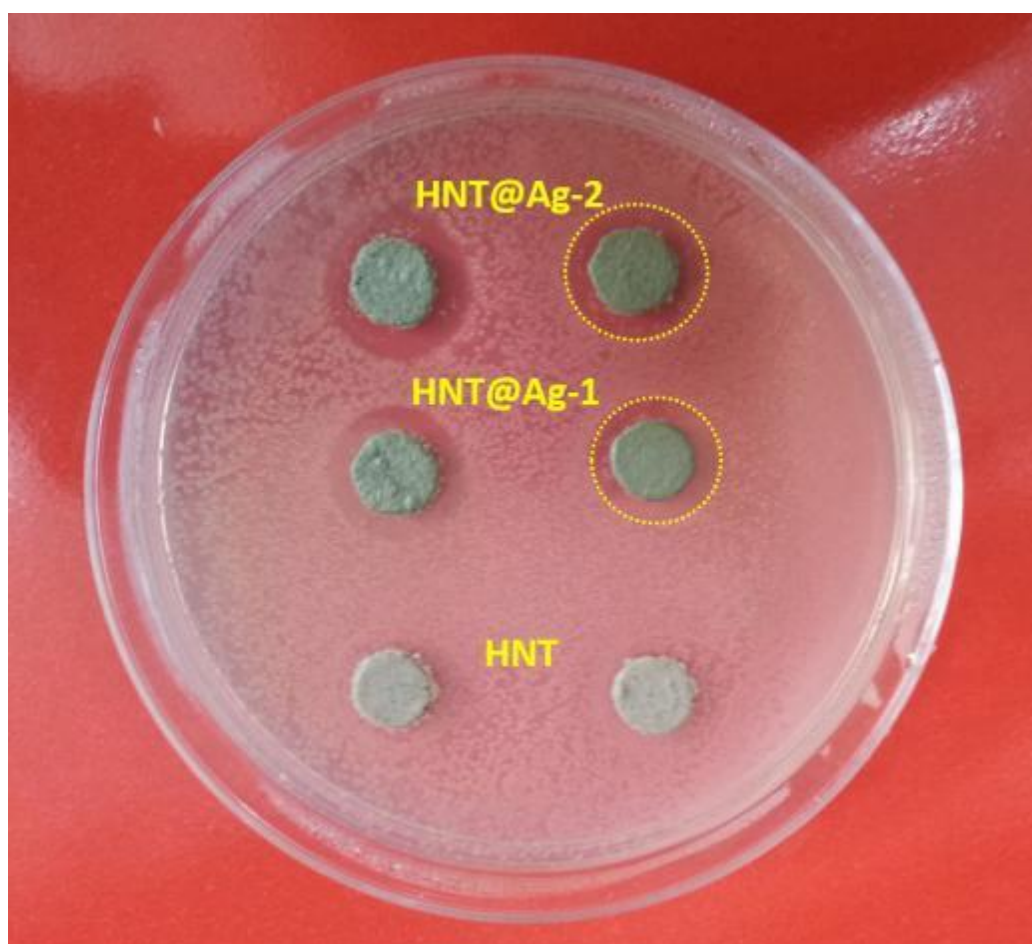


Рисунок. 3.3- Антибактеріальний аналіз, проведений на *E. coli* в живильному агаровому середовищі

У цьому дослідженні антибактеріальна активність оцінювалася проти *E. coli*, що є найпоширенішим патогеном. і скрізь зустрічається у воді [27]. Зона пригнічення навколо ВНТ і срібних нанотрубок при масовому співвідношенні ВНТ/AgNO₃ 10:1,5 (срібних нанотрубок) та 10:2 (HNT@Ag-2) для бактеріальної культури показано на рисунку 3.3. Як і очікувалося, жодної зони інгібування не спостерігається. Навпаки, HNT@Ag-1 показує очевидну зону інгібування 17,2 мм HNT@Ag-2 показує ще більшу зону інгібування 19,2 мм, демонструючи несподівану антибактеріальну активність проти *E. coli*. [82] Різниця, що спостерігається в діаметрі зони інгібування, пов'язана з концентрацією Ag(срібла). Антибактеріальний механізм AgNP ще не повністю вивчений, у той час як принаймні два механізми були запропоновані для інтерпретації антибактеріальної активності [77-80]. По-перше, AgNP може прикріплюватися до мембрани мікроорганізму і викликати функціональні чи структурні зміни. Наступне критичне зниження ферментативної активності призводить до порушення їх метаболізму, інгібуванню зростання та навіть загибелі [78, 81]. По-друге, іони срібла можуть вивільнятися з AgNP та каталізувати виробництво кисневих радикалів, що окислюють молекулярну структуру бактерій. Як ВНТ значно полегшують дисперсність та розподіл AgNP, таким чином, AgNP може ефективно контактувати з мембраною мікроорганізму та окислювати його з мембраною мікроорганізму та різко зруйнувати функції мембрани.

Срібні нанотрубки досягають синергетичного антибактеріального ефекту, що призводить до прямого пошкодження мембрани бактеріальної клітинита значному посиленню антибактеріальної активності. Таким чином, ієрархічна структура срібних нанотрубок з більшою площею контакту виявляє більш виражену антибактеріальну активність.

3.3 Очистка реактора

Піч має кварцову трубку, що обертається, діаметром 80 мм з обігрівачем області 750 мм. Вона обладнана двома резервуарами: в одному

знаходиться каталізатор, в іншому здійснюється збирання продукту. Каталізатор подавався у трубку вібраційним живильником. Швидкість обертання трубки та кут нахилу встановлювалися вручну таким чином, щоб забезпечити необхідну швидкість проходження каталізатора через зону нагрівання. Температура та витрати газу забезпечувалися автоматичними системами.

Для очищення отриманих нанотрубок використовувалося відмивання розведеною азотною кислотою в ультразвуковій ванні. У роботі [66] описано спосіб отримання багатощарових ВНТ. Мікрохвильова система, що використовується при синтезі хіральных ВНТ, містить мікрохвильовий магнетрон, циркулятор, опорний механізм, хвилевід, порожнину. Енергія магнетрону може регулюватись до 3 кВт. Як реакційна камера використовується кварцова трубка, яка проходить через порожнину, що виконує важливу роль при налаштуванні системи в резонанс на частоті 2,45 ГГц. Швидкість перебігу газів у реакційній камері контролюється за допомогою вимірювання маси газу, що проходить. У цій мікрохвильовій ХОП-системі (хімічне осадження з пари) як підкладку було обрано SiC, що має високий електричний опір.

Спочатку з апарату видаляється повітря методом вакуумування або витіснення за допомогою інертного газу. Реакційна камера 3 нагрівається спіральним обігрівачем 2 до температури 600-900 °З, а підкладка 4 до температури 650-900 °З. Далі реакційну камеру 3 протягом 5-30 хвилин подається через вхідний патрубок і видаляється через вихідний патрубок аміак, який використовується як активатор каталізатора. Після цього в камеру 3 подають вуглецевмісні гази, такі, як ацетилен, етилен або їх суміші. Реагентні гази можуть бути змішані з воднем або аргоном, які витрати в залежності від тиску (1-100Па) становить 50см/хв. Зростання вуглецевих нанотрубок на під-ложці з каталізатором відбувається в радіальному напрямку, і вони можуть бути легко видалені з підкладки.

Максимальну площу контакту фаз у системі газ-тверде забезпечують апарати з зрідженим шаром. Для дрібнодисперсного каталізатора найбільш прийнятним способом зрідження може виявитись віброзрідження, яке практично виключає віднесення. Реактор з віброзрідженим шаром описаний у роботі [80].

Реакція розкладання вуглеводнів є ендотермічною. З цієї причини практична реалізація запропонованого процесу у великому масштабі пов'язана з вирішенням проблеми рівномірного підведення в реактор великої кількості тепла. Це може бути реалізовано в апараті з віброзрідженим шаром каталізатора (рисунок 3.4). Реактор складається з корпусу 1, в якому міститься шар каталізатора 2, вузла подачі реагенту 3, патрубку 4 і нагрівача 5, що відводить. Шар каталізатора в реакторі віброзріджується за допомогою віброприводу 6, підключеного до корпусу реактора.

У реактор діаметром 30 мм засипалося 0,1 г гранульованого каталізатора з розміром частинок 0,2...0,5 мм, що складається з 87 мас. % нікелю, 3 мас. % міді та 10 мас. % оксиду алюмінію і містить у собі мідь і нікель як кристалів мідно-нікелевих сплавів розміром 5...160 нм. За допомогою віброприводу каталізатор наводився у віброзріджений стан. Нагрівачем температура каталізатора доводилася до 550 °З, потім у віброзріджений шар каталізатора подавався метан, який, проходячи через шар каталізатора, розкладався на вуглець волокнистої структури та водень. Витрата метану підтримувався таким, щоб забезпечувалося час контакту (у розрахунку обсяг каталізатора) реагенту і каталізатора, рівне 0,03 с. Вуглець, що утворився, залишався на каталізаторі і повністю утримувався в реакторі. Процес проводився до повної дезактивації каталізатора.

Для запобігання агломерації в роботі [71, 81] запропоновано шар дрібнодисперсного каталізатора на основі нікелю додавати інертний матеріал. При цьому масове відношення інертного матеріалу до каталізатора становить не менше ніж 15 %.

Представлена схема установки для отримання вуглецевого матеріалу в апараті з віброприводом. Реактор (рисунок 3.4) складається з корпусу 1, в якому поміщений шар каталізатора 2, газорозподільної решітки 3, патрубку 4, що відводить, і нагрівача 5. Шар каталізатора в реакторі віброзріджується за допомогою вібратора 6, підключеного до корпусу реактора. Вібрація здійснюється у вертикальному напрямку з амплітудою 0,5 мм та частотою 50 Гц.

Як нагрівач використовується електронагрівач. Як вібратор – електромагнітний вібратор. Газорозподільні ґрати виконані з пористої міді.

При синтезі вуглецевого матеріалу реактор 1 засипають шар гранульованого каталізатора і інертного матеріалу (вуглецю або оксиду алюмінію). Під газорозподільну решітку 3 подають вуглеводневмісний газ. Шар каталізатора та інертного матеріалу віброзріджують за допомогою вібратора 6, підключеного до корпусу реактора. Наявність інертного матеріалу перешкоджає агломерації каталізатора та його швидкій дезактивації[82,83].

До суттєвого недоліку такої конструкції слід віднести можливість забивання пористої перегородки дрібнодисперсним каталізатором та вуглецевим продуктом.

Як запас у нашій лабораторії ми побудували реактор, який дозволяє синтезувати вуглецеві нанотруби на підкладках із застосуванням мікрохвильової плазми. Цей реактор використовує лише одне джерело енергії для одночасного нагрівання підкладки та порушення меж реакційних газів. Підкладка для синтезу була виготовлена з нержавіючої сталі (1.4310) товщиною 0,005, 0,01, 0,02, 0,05 мм відповідно [84]. Температуру підкладки (1000–1300 К) контролювали пірометром. Його електричний вихідний сигнал використовувався в контурі для регулювання температури шляхом налаштування джерела живлення мікрохвильової плазми (макс. 800 Вт). Суміш аргону та азоту подавалась в аксіальному напрямку до мікрохвильової

плазмової форсунки. Ортогонально в струмінь плазми вводили суміш аргону, азоту, водню та етилену.

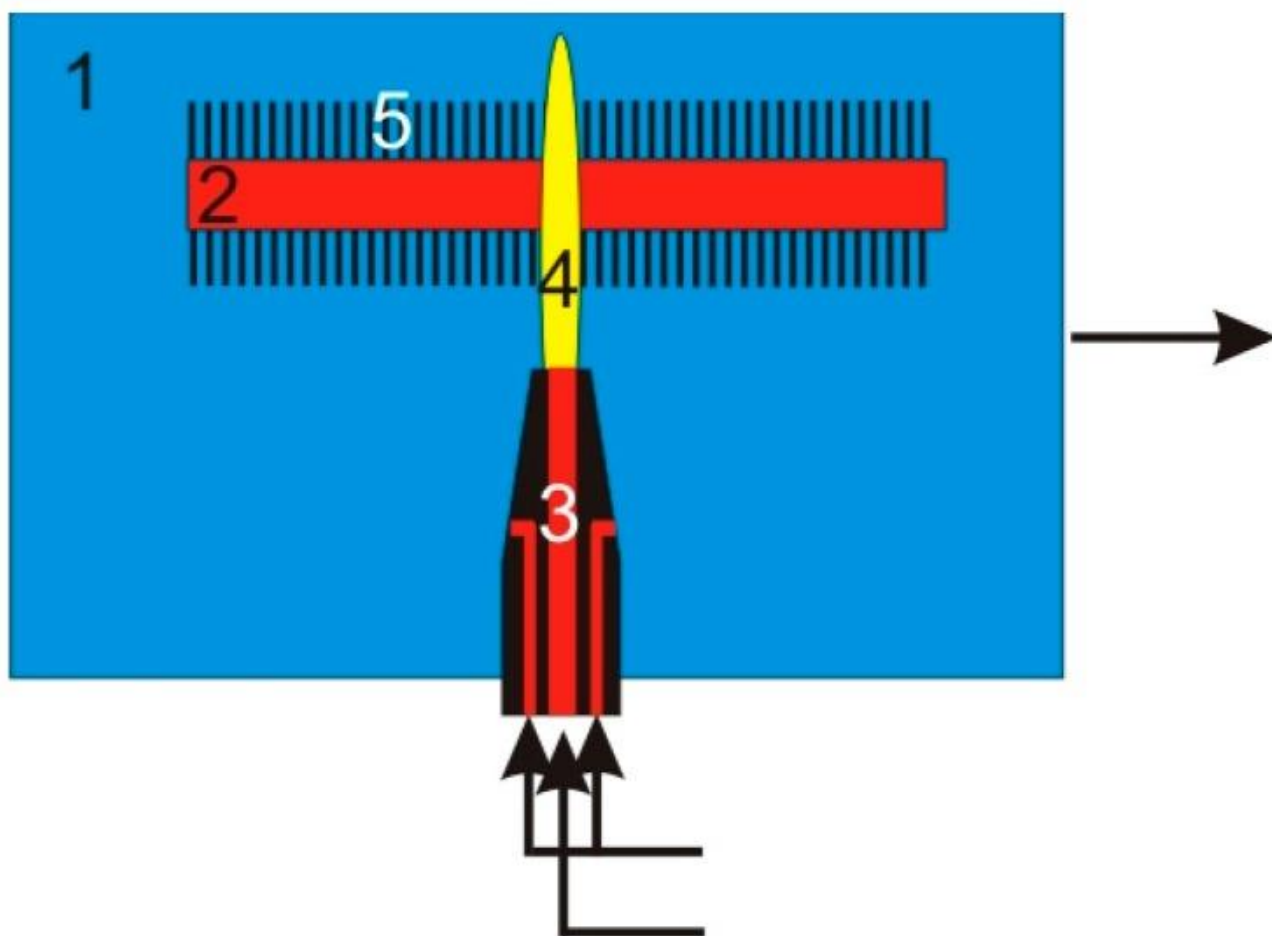


Рисунок 3.4-Загальна установка мікрохвильового плазмового реактора, де: 1—реакційна камера; 2—підкладка з шаром каталізатора; 3—плазмова насадка; 4—плазма; 5—вуглецеві нанотрубки.

3.4 Висновки до розділу 3

В цілому, срібні нанотрубки були отримані за допомогою легкого методу хімічного відновлення в режимі one-pot з використанням аскорбінової кислоти як відновник і як оптимальний антибактеріальний агент відновника та ВНТ як оптимальний опорний матеріал. Срібло з розміром частинок близько 10 нм були отримані за допомогою самоскладання на 1D.ВНТ успішно формує однорідну ієрархічну наноструктуру, а обатанізовані срібні нанотрубки демонструють унікальні переваги перед традиційними

аналогами, полегшуючи дисперсність та зберігаючи антибактеріальну активність наночастинок срібла.

Антибактеріальна активність наночастинок срібла порівняно з антибактеріальними матеріалами, про які повідомлялося раніше, представлений метод виготовлення є простим, недорогим та екологічним. Найголовніше, срібні нанотрубки виявляють хорошу антибактеріальну активність проти *E. coli*. [85]. Тому, з економічного та екологічного погляду, цей простий, екологічний, економічний шлях у поєднанні з корисними властивостями срібних нанотрубок будуть мати великий потенціал в антибактеріальному застосуванні у медицині.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено та створено нові типи нанотрубок декорованих сріблом для антимікробної дії.
2. Вивчено ролі медичної рослини *Carduus crispus* (будяка кучерявого) у синтезі наночастинок срібла. Встановлено, що наночастинок срібла (AgNP), синтезовані за допомогою екстракту всієї рослини *Carduus crispus* (будяка кучерявого) продемонстрували синій зсув у спектрі поглинання зі збільшенням оптичної щільності, що корелює з високим виходом та малим розміром. Тому наночастинок срібла проявили антибактеріальну активність щодо грамнегативної бактерії *Escherichia coli*.
3. Вивчено фізико-хімічні властивості отриманих наночастинок срібла. Показано, що токсичність наночастинок срібла в основному залежить від наявності хімічних та або біологічних покриттів на поверхні наночастинок. Заряд поверхні наночастинок срібла може визначати ефект токсичності у клітинах. Наприклад, позитивний заряд поверхні цих наночастинок робить їх більш придатними, дозволяючи їм довгий час перебувати в кровотоку порівняно з негативно зарядженими наночастинками, що є основним шляхом введення протигрибкових агентів.
4. В середовищі агару Мюллера-Хінтона декоровані сріблом нанотрубки показали чудову антибактеріальну активність проти найпоширенішого штаму *E.coli*, *Micrococcus* інших штамів грампозитивних, грамнегативних бактерій і грибовроду *Candida albicans*.
5. Розроблений метод одноразового хімічного відновлення з використанням аскорбінової кислоти є простим, екологічно чистим і безпечним і тому його рекомендується застосовувати у подальшому у синтезі декорованих нанотрубок.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Володина Л.А. Ольховская И.П. (2007) К механизму токсического действия наночастиц меди на бактерии *Escherichia coli*. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 441.
2. Гладченко Г.О., Карачевцев М.В., Валеев В.А., Леонтьев В.С. (2007) Адсорбция и гибридизация природных и синтетических нуклеиновых кислот на одностенных углеродных нанотрубках. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 420.
3. Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. (2007) Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокompозитов и нанороботов. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 422.
4. Гусев А.И. (2007) Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. 2-е изд., испр. Физматлит, Москва, 416 с.
5. Головин Ю.И. (2007) Введение в нанотехнику. Машиностроение, Москва, 496 с.
6. Дубок В.А., Шинкарук А.В. (2007) Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 24.
7. Кобаяси Н. (2007) Введение в нанотехнологию (Пер. с японск.). Бином. Лаборатория знаний, Москва, 134 с.
8. Мовчан Б.А. (2007) Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги. Вісн. фармакології і фармації, 12: 5–13.
9. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. (2008) Нанотехнології, наномедицина, нано-фармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику. В кн.: Человек и

лекарство — Украина. Матеріали І Національного конгресу, 26–28 березня, 2008 р., Київ, с. 167–168.

10. Нищенко М.М., Патока В.І., Шевченко М.А. та ін. (2007) Емісійні властивості вуглецевих наноструктурних матеріалів. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 215.

11. Пул Ч.П. мл., Оуэнс Ф.Дж. (2006) Нанотехнологии. 2-е доп. изд. Техносфера, Москва, с. 119–120.

12. Рамбиди Н.Г. (2007) Нанотехнологии и молекулярные компьютеры. Физматлит, Москва, 256 с.

13. Розенфельд Л.Г., Дубок В.А., Брик А.Б., Шинкарук А.В. (2008) Биоактивный керамический нанокompозит синтекость и перспективы его применения для пластики костной ткани. Мистецтво лікування, 50(4): 98–71.

14. Русанов А.И. (2006) Нанотермодинамика: химический поход. Журн. Всесоюз. хим. о-ва Рос. хим. журн., L(2): 145–151.

15. Сергеев Г.Б. (2007) Нанохимия. 2-е изд., испр. и доп. Издательство Московского государственного университета, Москва, 211 с.

16. Суздальев И.П. (2006) Нанотехнология. Физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. КомКнига, Москва, 592 с.

17. Ткаченко М.Л., Жиякина Л.Е., Мощенский Ю.В. (2007) Лекарственные эвтектики как перспективные материалы для фармацевтической технологии. В кн.: Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології. Матеріали конф., 21–23 листопада 2007 р., Київ, с. 440.

18. Трефилов В.И., Щур Д.В., Тарасов Б.П. и др. (2001) Фуллерены — основа материалов будущего. АДЕФ-Украина, Киев, 148 с.

19. Фейнман Р.Ф. (2002) Внизу полным полно места: приглашение в новый мир физики. Журн. Всесоюз. хим. о-ва Рос. хим. журн., XLVI(5): 4–6.

20. Чекман І.С., Ніцак О.В. (2007) Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень. Вісн. фармакології та фармацевції, 11: 7–10.

21. Чуйко А.А. (ред.) (2003) Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Наукова думка, Киев: 415.
22. Шайтан К.В., Турлей Е.В., Голик Д.Н. и др. (2006) Динамический молекулярный дизайн био- и наноструктур. Журн. Всесоюз. хим. о-ва Рос. хим. журн., L(2): 53–65.
23. Agoramoorthy G., Chakraborty C. (2007) Re: introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. Am. J. Phys. Med. Rehabil., 86(12): 1031–1032.
24. Baun A., Hartmann N.B., Grieger K., Kusk K.O. (2008) Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing. Ecotoxicology, 17(5): 387–395.
25. Buchold D.H., Feldmann C. (2007) Nanoscale gamma-AlO(OH) hollow spheres: synthesis and container-type functionality. Nano Lett., 7(11): 3489–3492.
26. Xue C, Chen J, Yin W та ін. Appl Surf Sci 2012, 258, 2468-2472.
27. Рейес-Відаль Ю., Суарес-Рохас Р., Трехо Г. та ін. Appl Surf Sci 2015, 242, 34-41.
28. Tang C, Hu D, Cao Q та ін. Appl Surf Sci 2017, 394, 457-465.
29. Huang L, Zhao S, Wang Z та ін. J Membrane Sci 2016, 499, 269-281.
30. Lu W, Senapati D, Wang S та ін. Chem Phys Lett 2010, 487: 92-96.
31. Roca R, Lemos P, Andrés J та ін. Chem Phys Lett, 2016, 644: 68-72.
32. Anh D, Dumri K, Rachtanapun P та ін. J Appl Polym Sci 2016, 133,
33. Park S, Ko Y, Woo K та ін. J Membrane Sci 2016, 499, 80-90.
34. Gurunathan S, Han J, Kwon D, Kim J та ін. Nanoscale Res Lett 2014, 9, 373.
35. Mv P, AM N, JP V та ін. Біоматеріали 2011, 32, 9810-9817.
36. Шарма А., Варшні М., Нанда С. та ін. Chem Phys Lett 2018, 698: 85-92.
37. Vanitha G, Rajavel K, Voopathy G та ін. Chem Phys Lett 2017, 669: 71-79.
38. Mohammadi Z, Aghamiri S, Zarrabi A et al. Chem Phys Lett 2015, 642: 22-28.
39. Lambert A, Regnouf-de-Vains J, Ruiz-López M. Chem Phys Lett 2007, 442: 281-284.
40. Patakfalvi R, Oszkó A, Dékány I. Colloid Surface A 2003, 220: 45-54.

41. Patakfalvi R, Dékány I. *Appl Clay Sci* 2004, 25: 149-159.
42. Папп С., Патакфалві Р., Декань І. Колоїдна поверхня Наука 2008, 286: 3-14.
43. Huynh K, Chen K. *Environ Sci Technol* 2011, 45, 5564–5571.
44. Xuan Z, Li M, Rong P та ін. *Nanoscale* 2016, 8, 17271-17277.
45. Xiao W, Zhang Y, Liu B та ін. *Acs Appl Mater Inter* 2015, 7, 6041-6046.
46. Lvov Y, Wang W, Zhang L та ін. *Adv Mater* 2015, 28, 1227-1250.
47. Yu L, Zhang Y, Zhang B. *Sci Rep-UK* 2014, 4, 4551.
48. Червіні-Сільва Дж., Антоніо-Ньето-Камачо, Тереза М. та ін. Колоїдна поверхня Б 2015, 129, 1-6.
49. Яна С., Кондакова А., Шевченко С. та ін. Колоїдна поверхня Б 2017, 151, 249–254.
50. Chen Z, Song S, Dong L та ін. *J Mater Chem A* 2018, 6: 15191-15199.
51. Zhang Y, Chen Y, Zhang H та ін. *J Inorg Biochem*, 2013, 118: 59-64.
52. Zhao Q, Hou J, Shen J та ін. *J Mater Chem* 2015, 3: 18696-18705.
53. Лян Х, Цінь Л, Ван Дж та ін. *Ind Eng Chem Res* 2018, 57: 3235-3245.
54. Tallósy S, Janovák L, Dékány I та ін. *Appl Surf Sci* 2016, 371: 139–150.
- 55.. Tien D.C., Liao C.Y., Huang J.C., Tseng K.H., Lung J.K., Tsung T.T., Kao W.S., Tsai T.H., Cheng T.W., Yu B.S., et al. Novel technique for preparing a nano-silver water suspension by the arc-discharge method. *Rev. Adv. Mater. Sci.* 2008;18:750–756. [Google Scholar]
56. Pluym T., Powell Q., Gurav A., Ward T., Kodas T., Glicksman H. Solid silver particle production by spray pyrolysis. *J. Aerosol Sci.* 1993;24:383–392. doi: 10.1016/0021-8502(93)90010-7. [CrossRef] [Google Scholar]
57. Elsupikhe R.F., Shameli K., Ahmad M.B., Ibrahim N.A., Zainudin N. Green sonochemical synthesis of silver nanoparticles at varying concentrations of κ-carrageenan. *Nanoscale Res. Lett.* 2015;10:302. doi: 10.1186/s11671-015-0916-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Shameli K., Ahmad M.B., Yunus W.M.Z.W., Ibrahim N.A., Gharayebi Y., Sedaghat S. Synthesis of silver/montmorillonite nanocomposites using γ -

- irradiation. *Int. J. Nanomed.* 2010;5:1067–1077. doi: 10.2147/IJN.S15033. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Shameli K., Ahmad M.B., Yunus W.M., Rustaiyan A., Ibrahim N.A., Zargar M., Abdollahi Y. Green synthesis of silver/montmorillonite/chitosan bionanocomposites using the UV irradiation method and evaluation of antibacterial activity. *Int. J. Nanomed.* 2010;5:875–887. doi: 10.2147/IJN.S13632. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Tsuji M., Hashimoto M., Nishizawa Y., Kubokawa M., Tsuji T. Microwave-assisted synthesis of metallic nanostructures in solution. *Chem. Eur. J.* 2005;11:440–452. doi: 10.1002/chem.200400417. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Abou El-Nour K.M., Eftaiha A., Al-Warthan A., Ammar R.A. Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arab. J. Chem.* 2010;3:135–140. doi: 10.1016/j.arabjc.2010.04.008. [CrossRef] [Google Scholar]
62. Tao A., Sinsermsuksakul P., Yang P. Polyhedral silver nanocrystals with distinct scattering signatures. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006;45:4597–4601. doi: 10.1002/anie.200601277. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Wiley B., Sun Y., Mayers B., Xia Y. Shape-controlled synthesis of metal nanostructures: The case of silver. *Chemistry.* 2005;11:454–463. doi: 10.1002/chem.200400927. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Deepak V., Umamaheshwaran P.S., Guhan K., Nanthini R.A., Krithiga B., Jaithoon N.M., Gurunathan S. Synthesis of gold and silver nanoparticles using purified URAK. *Colloid Surface B.* 2011;86:353–358. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.04.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Amulyavichus A., Daugvila A., Davidonis R., Sipavichus C. Study of chemical composition of nanostructural materials prepared by laser cutting of metals. *Fiz. Met. Metalloved.* 1998;85:111–117. [Google Scholar]
66. Mallick K., Witcomb M.J., Scurrrell M.S. Polymer stabilized silver nanoparticles: A photochemical synthesis route. *J. Mater. Sci.* 2004;39:4459–4463. doi: 10.1023/B:JMSC.0000034138.80116.50. [CrossRef] [Google Scholar]

67. Malik M.A., O'Brien P., Revaprasadu N. A simple route to the synthesis of core/shell nanoparticles of chalcogenides. *Chem. Mater.* 2002;14:2004–2010. doi: 10.1021/cm011154w. [CrossRef] [Google Scholar]
68. Sergeev B.M., Kasaikin V.A., Litmanovich E.A., Sergeev G.B., Prusov A.N. Cryochemical synthesis and properties of silver nanoparticle dispersions stabilised by poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) *Mendeleev Commun.* 1999;4:130–132. doi: 10.1070/MC1999v009n04ABEH001080. [CrossRef] [Google Scholar]
69. Mafuné F., Kohno J.Y., Takeda Y., Kondow T., Sawabe H. Formation and size control of silver nanoparticles by laser ablation in aqueous solution. *J. Phys. Chem. B.* 2000;104:9111–9117. doi: 10.1021/jp001336y. [CrossRef] [Google Scholar]
70. Hulteen J.C., Treichel D.A., Smith M.T., Duval M.L., Jensen T.R., van Duyne R.P. Nanosphere lithography: Size-tunable silver nanoparticle and surface cluster arrays. *J. Phys. Chem. B.* 1999;103:3854–3863. doi: 10.1021/jp9904771. [CrossRef] [Google Scholar]
71. Zhu J.J., Liao X.H., Zhao X.N., Chen H.Y. Preparation of silver nanorods by electrochemical methods. *Mater. Lett.* 2001;49:91–95. doi: 10.1016/S0167-577X(00)00349-9. [CrossRef] [Google Scholar]
72. Abid J.P., Wark A.W., Brevet P.F., Girault H.H. Preparation of silver nanoparticles in solution from a silver salt by laser irradiation. *Chem. Commun.* 2002;7:792–793. doi: 10.1039/b200272h. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Talebi J., Halladj R., Askari S. Sonochemical synthesis of silver nanoparticles in Y-zeolite substrate. *J. Mater. Sci.* 2010;45:3318–3324. doi: 10.1007/s10853-010-4349-z. [CrossRef] [Google Scholar]
74. Hosseinpour-Mashkani S.M., Ramezani M. Silver and silver oxide nanoparticles: Synthesis and characterization by thermal decomposition. *Mater. Lett.* 2014;130:259–262. doi: 10.1016/j.matlet.2014.05.133. [CrossRef] [Google Scholar]
75. Zhang Q., Li N., Goebel J., Lu Z.D., Yin Y.D. A systematic study of the synthesis of silver nanoplates: Is citrate a “Magic” Reagent? *J. Am. Chem. Soc.*

2011;133:18931–18939. doi: 10.1021/ja2080345. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Ganaie S.U., Abbasi T., Abbasi S.A. Green synthesis of silver nanoparticles using an otherwise worthless weed mimosa (*Mimosa pudica*): Feasibility and process development toward shape/size control. *Part. Sci. Technol.* 2015;33:638–644. doi: 10.1080/02726351.2015.1016644. [CrossRef] [Google Scholar]

77. Gurunathan S., Han J., Park J.H., Kim J.H. A green chemistry approach for synthesizing biocompatible gold nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett.* 2014;9:248. doi: 10.1186/1556-276X-9-248. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Gurunathan S., Han J.W., Kim J.H. Green chemistry approach for the synthesis of biocompatible graphene. *Int. J. Nanomed.* 2013;8:2719–2732. doi: 10.2147/IJN.S45174. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Gurunathan S., Han J.W., Park J.H., Kim E., Choi Y.J., Kwon D.N., Kim J.H. Reduced graphene oxide-silver nanoparticle nanocomposite: A potential anticancer nanotherapy. *Int. J. Nanomed.* 2015;10:6257–6276. doi: 10.2147/IJN.S92449. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Kalimuthu K., Babu R.S., Venkataraman D., Bilal M., Gurunathan S. Biosynthesis of silver nanocrystals by *Bacillus licheniformis*. *Colloid Surface B.* 2008;65:150–153. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.02.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Kalishwaralal K., Deepak V., RamkumarPandian S., Nellaiah H., Sangiliyandi G. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles by the culture supernatant of *Bacillus licheniformis*. *Mater. Lett.* 2008;62:4411–4413. doi: 10.1016/j.matlet.2008.06.051. [CrossRef] [Google Scholar]

82. Mullen M.D., Wolf D.C., Ferris F.G., Beveridge T.J., Flemming C.A., Bailey G.W. Bacterial sorption of heavy metals. *Appl. Environ. Microbiol.* 1989;55:3143–3149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

83. Klaus T., Joerger R., Olsson E., Granqvist C.G. Silver-based crystalline nanoparticles, microbially fabricated. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96:13611–

13614. doi: 10.1073/pnas.96.24.13611. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Nair B., Pradeep T. Coalescence of nanoclusters and formation of submicron crystallites assisted by *Lactobacillus* strains. *Cryst. Growth Des.* 2002;2:293–298. doi: 10.1021/cg0255164. [CrossRef] [Google Scholar]

85. Kalishwaralal K., Deepak V., Ram Kumar Pandian S., Kottaisamy M., BarathmaniKanth S., Kartikeyan B., Gurunathan S. Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using *Brevibacterium casei*. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2010;77:257–262. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.02.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]