

ЕЛЕКТРОННО-ПРОМЕНЕВА ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ НАНОСТРУКТУРНИХ ПОКРИТТІВ СРІБЛА НА ПОРОШКАХ НЕОРГАНІЧНИХ І ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН, ЛІКАРСЬКІ НАНОКОМПЗИТНІ СУБСТАНЦІЇ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.Г. Дідікін¹, С.Б. Білоус², І.С. Ковінський¹, О.О. Ільков³

¹ІЕЗ ім. Є.О. Патона НАН України.

03150, м. Київ, вул. Казимира Малевича, 11. E-mail: didikin@paton-icebt.kiev.ua

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

³Інститут біології тварин НААН України.

79034, м. Львів, вул. Василя Стуса, 38.

Розглянуто технологічні схеми процесу електронно-променевого випаровування і конденсації та приклади їх використання для синтезу нанокompatитів на основі неорганічних та органічних носіїв, а також методологічні і експериментальні розробки лікарських субстанцій антимікробної дії на основі наночасток Ag. Оцінено біологічні і фізико-хімічні властивості наночастинок срібла та ефективність антимікробної дії композита з наночастинами срібла на поверхні медичного препарату. Наведені приклади можливого використання лікарського засобу антимікробної дії для потреб медицини. Виявлено бактерицидний ефект композита до представників умовно-патогенних мікроорганізмів, що можуть бути збудниками внутрішньолікарняних інфекцій. Оцінка антимікробної і цитотоксичної дії композитів, до складу яких входять наночастишки срібла, дозволяє рекомендувати його для розробки профілактичних та лікувальних засобів різних форм випуску для зовнішнього і внутрішнього використання. Бібліогр. 7, табл. 1, рис. 14.

Ключові слова: електронно-променеве фізичне осадження у вакуумі; срібло; наночастишки; рентгенофазовий аналіз; скануюча електронна мікроскопія; трансмісійна електронна мікроскопія; динамічне розсіювання світла; бактерицидність; цитотоксичність; метронідазол; левофлоксацин

Вступ. Срібло — метал білого кольору, що практично не змінюється під впливом кисню повітря при кімнатній температурі. Іони срібла (Ag^+) мають бактерицидну, противірусну, виражену протигрибкову та антисептичну дію і служать високоефективним знезаражуючим засобом щодо патогенних мікроорганізмів, що викликають гострі інфекції.

Відомо, що наночастишки срібла переважно підсилюють дію антибіотиків та протигрибкових засобів. У комбінації з гентаміцином, стрептоміцином, канаміцином та сульфаніламидами наночастишки срібла виявляють сильніший антимікробний ефект [1, 2]. Срібло розглядається як мікроелемент, необхідний для нормального функціонування внутрішніх органів та систем, а також як потужний засіб, що підвищує імунітет і активно впливає на хвороботворні бактерії та віруси.

Типові наночастишки (НЧ) срібла мають розміри 25 нм. Маючи надзвичайно велику питому площу поверхні, вони збільшують область контакту срібла з бактеріями чи вірусами, значно покращуючи його бактерицидні дії. Застосування срібла у вигляді наночастинок дозволяє у сотні разів знизити

концентрацію срібла із збереженням усіх бактерицидних властивостей.

Узагальнюючи вищесказане, не підлягає сумніву, що розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) на основі НЧ срібла є актуальним і затребуваним напрямком.

Метою цієї роботи було: вибрати параметри технологічного процесу електронно-променевого випаровування і конденсації срібла для отримання НЧ срібла сферичної форми на поверхні порошоків неорганічних та органічних речовин; використовуючи сучасну технологію нанесення срібла на поверхню порошокоподібних носіїв шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування та конденсації, виконати експериментальну розробку лікарських засобів антимікробної дії на основі наночасток Ag; оцінити фізико-хімічні властивості композитів з наночастишками срібла на поверхні медичних препаратів (метронідазолу і левофлоксацину), дослідити антимікробну дію та цитотоксичність композицій.

Методика досліджень. Нанокompatиції із зазначеними ЛЗ були розроблені Лабораторією електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини Інституту елек-

Г.Г. Дідікін — <https://orcid.org/0000-0002-9268-5072>, С.Б. Білоус — <https://orcid.org/0000-0002-0746-7696>,

О.О. Ільков — <https://orcid.org/0000-0002-8461-2826>

трозварювання ім. Є.О. Патона НАН України. Для цього застосовували сучасну технологію нанесення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування і конденсації срібла із парового потоку, сформованого у просторі та спрямованого на матеріал носія, охолодженого до температури, що є нижчою за температуру його плавлення. Цей спосіб дозволяє дозувати кількість срібла у потоці його парів і забезпечувати нанесення необхідної кількості на поверхню частинок носія для одержання композиту заданого складу та структури.

Зазначені субстанції у вихідному вигляді проявляють: метронідазол — протимікробну та протипротозойну дію; левофлоксацин — протимікробну бактерицидну. Як матеріал носія використовували метронідазол та левофлоксацин у порошкоподібному стані.

Дослідження проводили за допомогою МТТ-тесту, який базується на здатності ферменту мембрани клітин відновлювати жовту сіль 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолію бромід до кристалів формазану [3]. За інтенсивністю накопичення кристалів формазану в цитоплазмі можна судити про рівень мітохондріального дихання клітини, що є показником її життєздатності. Кількість утвореного формазану у клітинному моношарі пропорційна наявній кількості живих клітин.

Для дослідження антибактеріальної активності наноконпозицій використовували три тест-штами

мікроорганізмів: *S. Aureus* ATCC25923, *E. coli* dH5 α , *P. aeruginosa* ATCC9027. Для дослідження цитотоксичності наноконпозицій використовували лінію клітин HEK 293 (*Humanem bryonickidney* 293), отриману з ембріональних клітин нирки людини. Наноконпозиції досліджували у концентраціях, відомих як мінімальна токсична доза антибіотиків, і концентраціях, зменшених/збільшених удвічі [4].

Серед сучасних технологій отримання покриттів безумовної уваги заслуговують фізичні процеси випаровування та конденсації у вакуумі (ЕВ-РВД), що дозволяють отримувати нові матеріали з мікро- та нанорозмірною структурою.

Технологічні схеми процесу електронно-променевого випаровування та конденсації (рис. 1). На рис. 1, а показано випаровування електронним променем і конденсація парової фази на стаціонарній або плоскій підкладці, що обертається навколо вертикальної осі. Випаровування речовини А здійснюється з мідного тигля, що охолоджується. Швидкість конденсації парового потоку на плоскій поверхні, яка розташована на відстані 300 мм від ванни, досягатиме 15...100 мкм/хв в залежності від матеріалу, що випаровується (метали, сплави, оксиди, карбіди чи бориди).

На рис. 1, б показана схема електронно-променевого випаровування з двох незалежних джерел речовин А та В. За наявності перегородки між тиглями (зазначено пунктиром) структура конденсату шарувата. Товщини шарів легко регулювати

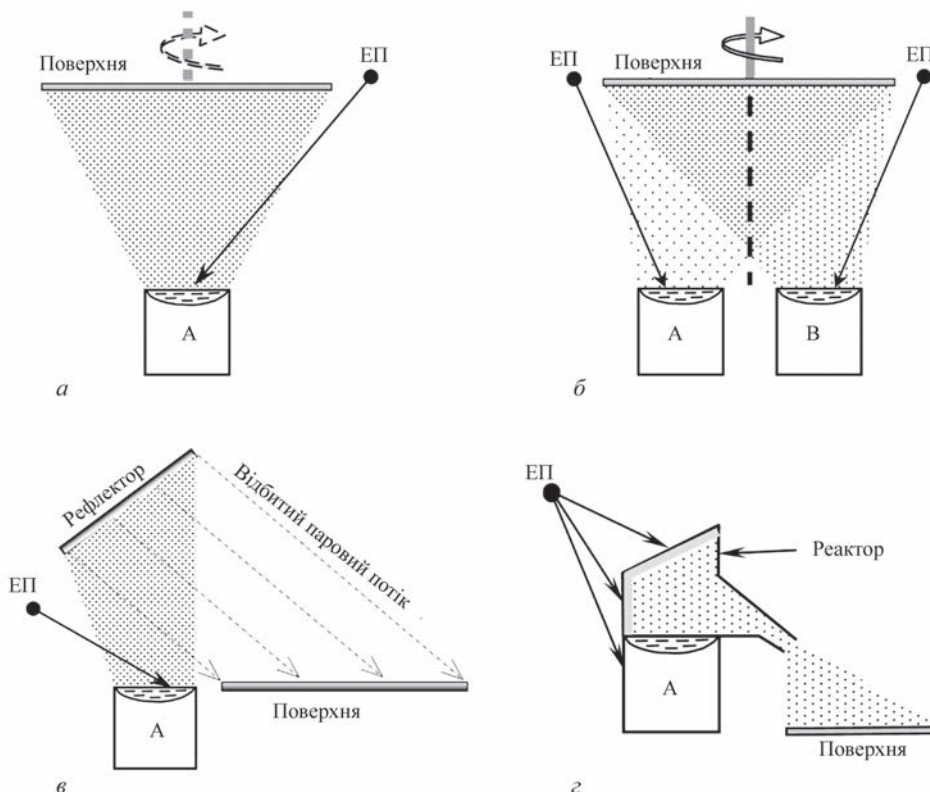


Рис. 1. Технологічні схеми процесу електронно-променевого випаровування та конденсації (а–г див. в тексті)

швидкістю обертання вертикального вала і швидкістю випаровування речовин А і В.

На рис. 1, в наведено схему процесу випаровування матеріалу та отримання його відбитого парового потоку. Відбиття парового потоку виконується за допомогою рефлектора, виконаного з вольфраму, молібдену, високотемпературної кераміки або графіту, нагрівання якого досягає $0,75 \dots 0,80 T_{\text{пл}}$ речовини, що випаровується. Нахил поверхні рефлектора до горизонту може становити 0 і вище градусів. ККД відбивача парового потоку може досягати 30 % і вище залежно від кута нахилу рефлектора, його віддаленості від випарника та підкладки, площі підкладки (діаметра підкладки) та інтенсивності випаровування речовини. Наведемо приклад ефективності випаровування заліза з рефлектором. При використанні молібденового рефлектора діаметром 70 мм, віддаленого на відстань 58...60 мм від ванни заліза (діаметр ванни 25 мм), при інтенсивності випаровування заліза 0,75 г/хв і осадженні парового потоку на горизонтальну поверхню кола діаметром 300 і 400 мм, ККД процесу становив 26 і 33 % відповідно, кут нахилу рефлектора 0°.

На рис. 1, з показана схема випаровування з використанням реактора, що служить для генерації та формування спрямованого атомно-молекулярного потоку, зокрема неорганічних речовин (Ag, Cu, Au, Pt, Pd). Матеріал реактора — графіт, молібден, вольфрам. Максимальний ККД процесу становив 43...45 %. У наших експериментах осадження нанорозмірних покриттів на гранули і порошки виконували по цій технологічній схемі. На рис. 2 показана схема реактора, що служить для випаровування срібла, міді, золота та ін. Використання цієї схеми для синтезу наноконпозицій в експериментах було обумовлено високою прецизійністю управління процесом випаровування

дорогоцінних металів, а також міді. Автори роботи виконували експерименти із використанням цього реактора з метою отримання нанокондитивних матеріалів з сріблом, про які йтиметься нижче. Синтез нанокондитивів з НЧ срібла здійснювали на лабораторній установці УЕ-142, яка зображена на рис. 3, а.

Реактор 1 (рис. 2) розташований у технологічній камері 2 установки. В його нижній частині — ємність 3 для випарюваного матеріалу (срібла), отвір 4 з насадкою 5 для забезпечення спрямування парового потоку до охолоджуваної ємності 6 з матеріалом носія; екран 7 для захисту матеріалу носія від перегріву.

У ємності 3 випарника 1 розташовують випаровуваний матеріал — срібло у вигляді металевого зливка з відповідними розмірами та масою, а в мідній ємності 6 розміщують матеріал носія. В технологічній камері створюють вакуум порядку 10^{-4} мм рт. ст., включають систему охолодження та перемішування в ємності 6 носія. За допомогою гармати 8 нагрівають випарник, що забезпечує випаровування срібла. Пари срібла через отвір 4 та насадку 5 спрямовуються до ємності 6. При контакті парів срібла з порошком носія на поверхні його гранул відбувається конденсація срібла та створюється нанокондитив з НЧ Ag. Наприклад, у ємності 3 випарника 1 (рис. 2) розміщують срібло у вигляді металевого зливка масою 0,9...1,0 г, а в мідній ємності 6 розміщують матеріал носія у кількості приблизно 15 г. Електронно-променевою гарматою 8 нагрівають випарник до температури випаровування срібла зі швидкістю до 5 мг/хв. В результаті на поверхні гранул носія відбувається конденсація срібла та створюється нанокондитив, який виймають після охолодження установки.

У проведених експериментах гранули та порошки поміщали у плоскі мідні охолоджувані тиглі діаметром 150 мм та висотою стінки 20 мм. За допомогою механічних пристроїв здійснювалося їхнє ефективне перемішування з одночасним осадженням парового потоку. Температура гранул і порошоків у процесі осадження покриттів досягала 30...40 °С залежно від технологічних параметрів процесу: інтенсивності випаровування та температури плавлення; речовини, що випаровується; тривалості процесу; температури охолоджуючої тигель води; маси завантаження порошку. Тривалість процесу осадження становила від 5 до 10 хв, також було забезпечено нанесення дозованої кількості срібла на матеріал носіїв заданої дисперсності.

Острівцеве покриття на гранулах поліетилену. Як відомо, формування покриття починається з утворення зародків і завершується утворенням загальної плівки необхідної товщини і структури. Атоми або молекули парового потоку при зустрічі з поверхнею конденсації адсорбуються на ній і пе-

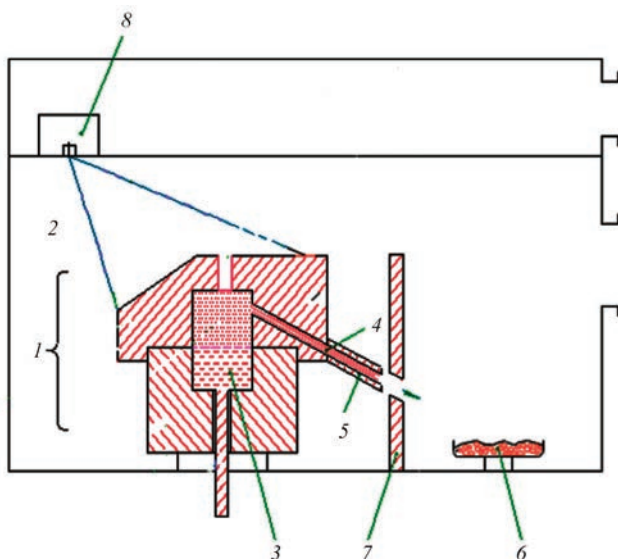


Рис. 2. Технологічна схема процесу випаровування металів з використанням реактора (1–8 див. в тексті)

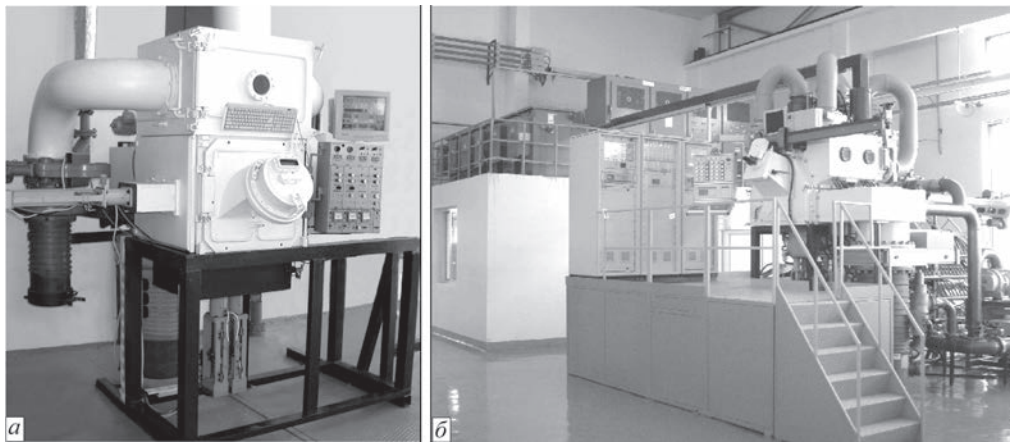


Рис. 3. Зовнішній вигляд лабораторної (а) та промислової (б) установок для випаровування та конденсації речовин у вакуумі

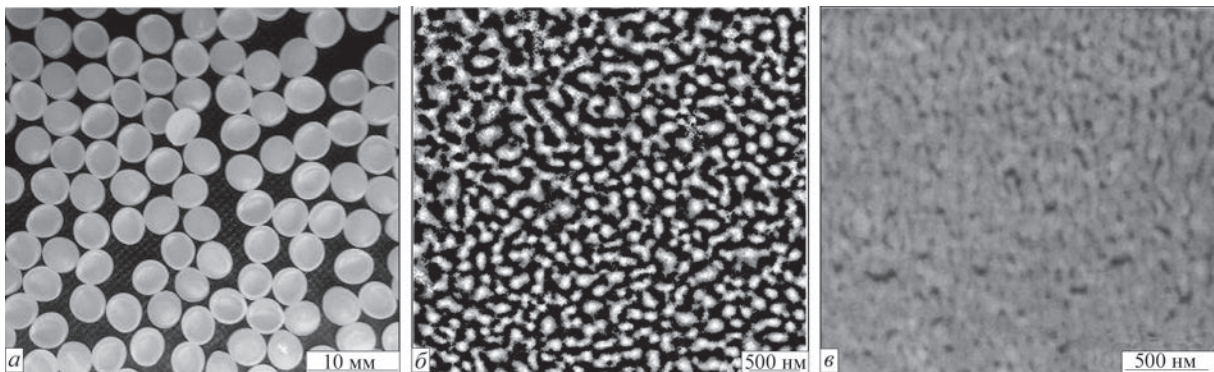


Рис. 4. Покриття Ag на гранулах поліетилену: загальний вигляд гранул (а); острівцеве покриття на поверхні гранули (б); плівка Ag на поверхні гранули (в)

реміщаються на поверхні, утворюючи зародки, з ростом яких утворюються острівки. У місцях зустрічі сусідніх острівків, в результаті коалесценції, відбувається їх злиття. Кінцевий етап процесу — утворення загальної плівки. На рис. 4 показана острівцева плівка срібла на гранулах поліетилену, яка отримана за схемою на рис. 1, з. Екструзією цих матеріалів можна отримувати композити полімер–метал: волокна, плівки або інші вироби, що володіють високими механічними, електричними, магнітними та бактерицидними властивостями.

Дискретне покриття на порошках неорганічних речовин. На рис. 5 представлені варіанти дискретних наноструктур срібла на порошку NaCl. Середній розмір частинок срібла залежить від часу експозиції: збільшення часу експозиції призводить до зростання середнього розміру частинок до 25 нм (експозиція 3 хв) та до 50...60 нм (експозиція до 10 хв) (рис. 5, а, б, відповідно). За результатами статистичного аналізу було побудовано гістограми розподілу розміру частинок срібла (рис. 5, в). Як випливає з графіків, в результаті збільшення експозиції відбувається зміщення піку у бік збільшення розміру частинок, загальний характер їх розподілу не змінюється, що свідчить про рівномірне зростання острівців.

На рис. 6 представлені подібні дискретні покриття міді на порошку NaCl. Як випливає з

рис. 6, б, середній розмір частинок міді поверхні порошку дорівнює 55 нм.

На рис. 7 представлено приклад наноструктурної композиції Al_2O_3 –срібло.

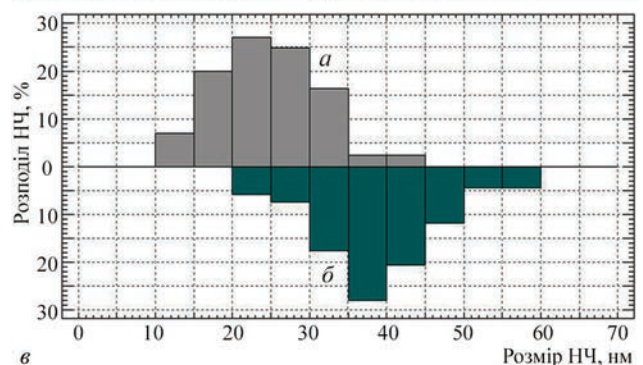
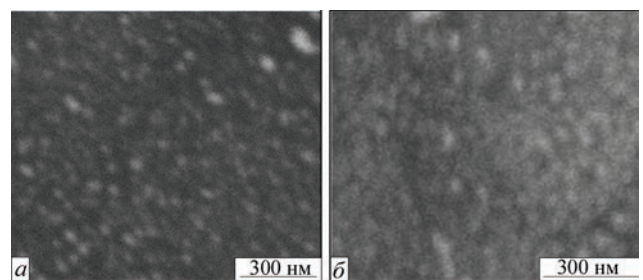


Рис. 5. Розподіл наночастинок срібла на поверхні порошку NaCl: а — дискретна структура, час експозиції 3 хв ($\times 200000$); б — дискретна структура, час експозиції 10 хв ($\times 200000$); в — гістограма розподілу частинок срібла за розмірами

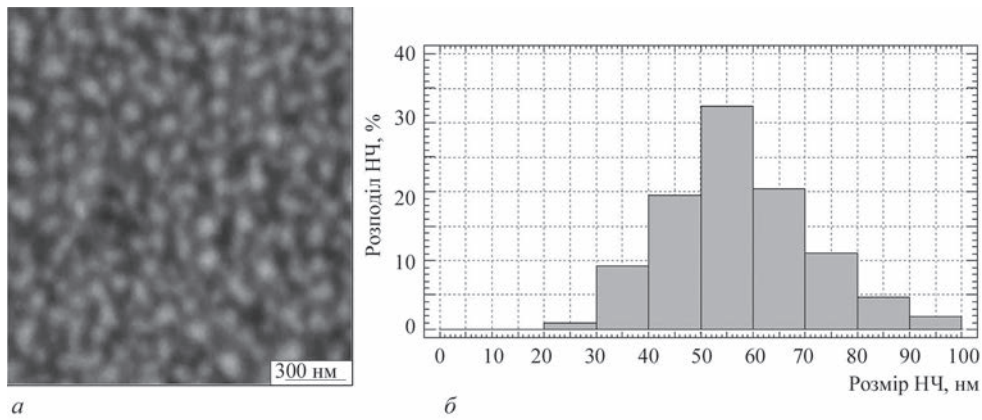


Рис. 6. Розподіл наночастинок міді на поверхні порошку NaCl: *a* — дискретна структура, час експозиції 10 хв ($\times 150000$); *б* — гістограма розподілу частинок міді за розмірами

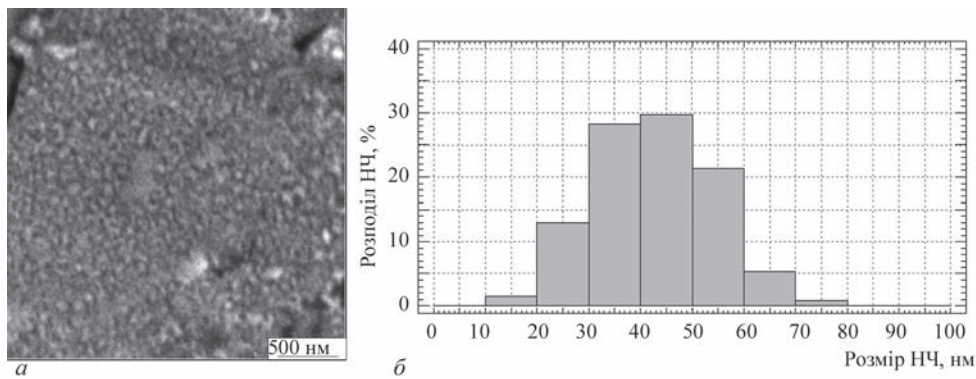


Рис. 7. Розподіл наночастинок срібла на поверхні порошку Al_2O_3 : *a* — дискретна структура покриття, час експозиції 3 хв ($\times 100000$); *б* — гістограма розподілу частинок срібла за розмірами

Дискретне покриття на порошках органічних речовин. Для синтезу нанокompозиту ПВП–Ag використовували полімер Пласдон® (ПВП) із серії синтетичних гомополімерів, що мають поверхнево-активні властивості, добре розчинні у воді, спирті (етанол) та ряді органічних розчинників [5, 6]. ПВП знаходить застосування у фармації як допоміжна речовина та активний інгредієнт. Нанокompозити ПВП–метал перспективні в медицині як колоїдні системи.

Структура покриття, одержаного на поверхні гранул ПВП, представлена на рис. 8, *a*, гістограма розподілу частинок — на рис. 8, *б*.

Методом ФКС досліджували колоїдну систему (КС) H_2O –1,4 % ПВП–Ag. На рис. 9 показано розподіл частинок в отриманій КС. Середній розмір частинок у системі становив 15 нм.

Вибору режиму випаровування срібла передували попередньо проведені експерименти (режим 1 і 2 на рис. 10). Було встановлено, що відносно важка початкова маса наважки срібла (900...1500 мг) не дає змоги прецизійно керувати процесом її випаровування. Використовувати вихідну наважку, що має точно задану розрахункову масу, яка випаровується, також недоцільно через складність її повного випаровування.

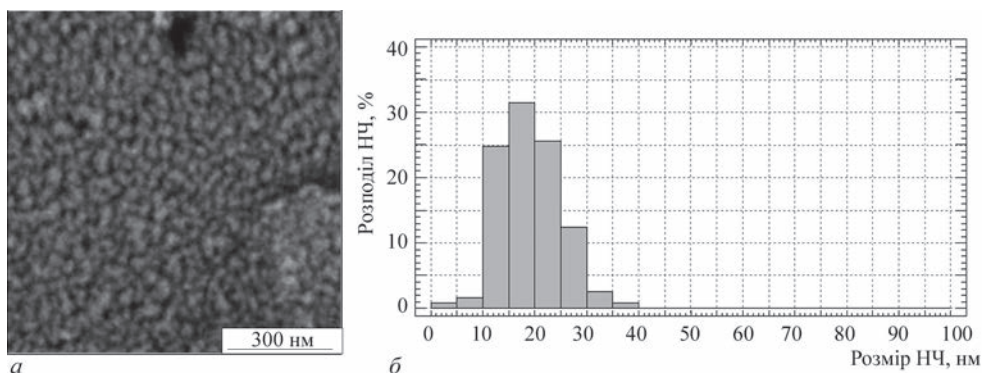


Рис. 8. Розподіл наночастинок срібла на поверхні гранули ПВП: *a* — дискретна структура, час експозиції 3 хв ($\times 150000$); *б* — гістограма розподілу частинок срібла за розмірами

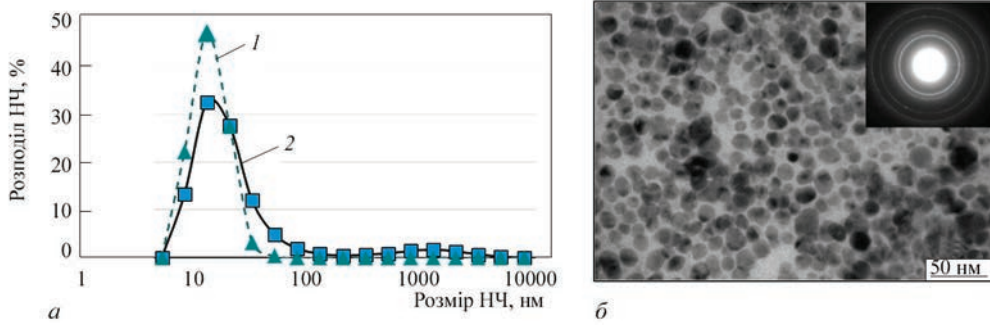


Рис. 9. Розподіл частинок срібла за розмірами в КС H_2O -1,4 % ПВП-Ag (а), метод ФКС та частинки срібла (б) (ТЕМ); 1 — кількість; 2 — об'єм

Для цього треба було б різко збільшити струм нагріву графітового реактора на останньому етапі, щоб повністю випарувати срібло. У зв'язку з цим було ухвалено рішення закладати в реактор вихідну наважку срібла масою 200...230 мг, що є на 20...30 мг більшою за розрахункову масу срібла, що підлягає випаровуванню.

На рис. 10 представлені приклади режимів випарування срібла в залежності від вихідної маси срібла, струму променя нагрівання реактора та часу процесу випарування після виходу реактора на контрольний режим роботи (протягом 2 хв). Як приклад, випаровування срібла в експериментах з метронідазолом та левофлоксацином виконано за режимом 3 (рис. 10).

Характеристики вихідних матеріалів-носіїв метронідазолу (рис. 11, а) та левофлоксацину (рис. 11, б) для отримання нанокомпозитів для медицини наступні: метронідазол — білий або жовтувато-зелений кристалічний порошок, розмір гранул від ≤ 50 мкм до 1 мм, без запаху, температура плавлення 158...163 °С, важко розчинний у воді, етанолі, дихлорметані, ацетоні. При температурі 27 °С з його водних розчинів починає випадати мі-

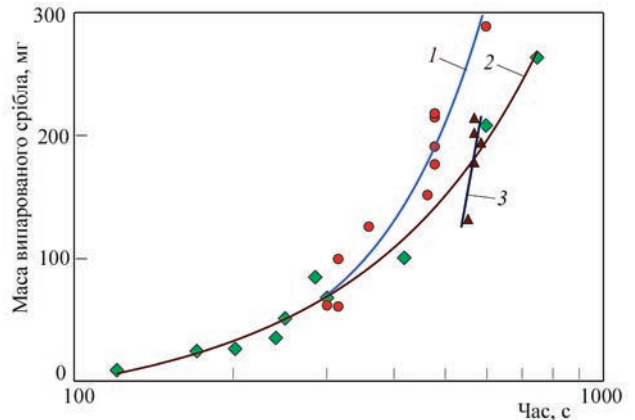


Рис. 10. Залежність маси випарованого срібла від вихідної маси срібла, струму нагріву реактора та часу випарування. Вихідна маса срібла, мг: 1230...1470 (1); 900...1000 (2); 200...230 (3). Реактор графітовий, струм нагрівання реактора, А: 0,19...0,20 (1); 0,15...0,17 (2); 0,20...0,23 (3)

крокристалічний осад; левофлоксацин — кристалічний порошок світлого (від жовтувато-білого до жовто-білого кольору), молекулярна вага 370,38, легко розчинний у воді, розчинах при рН 0,6...6,7, має здатність до утворення стабільних сполук з іонами багатьох металів.

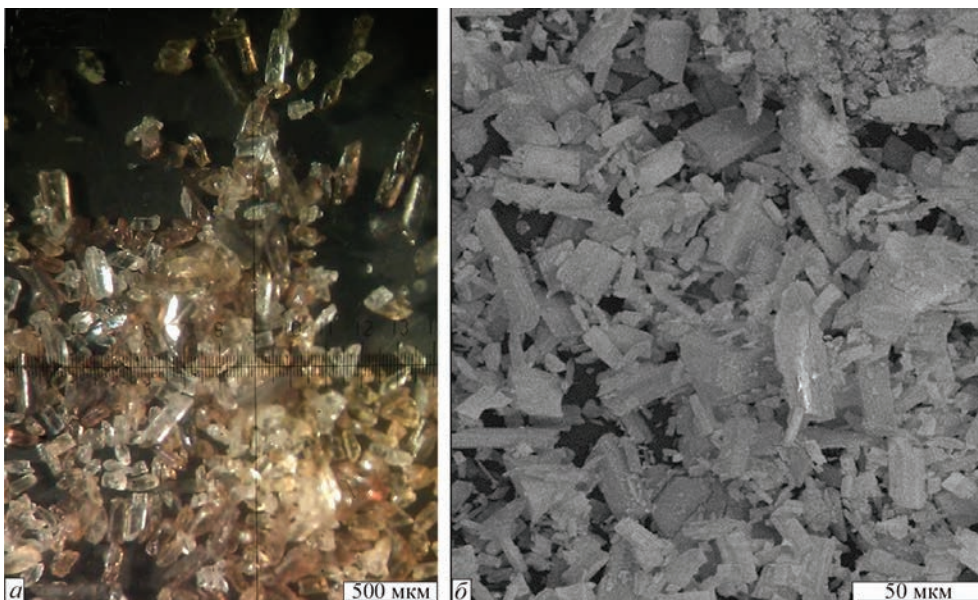


Рис. 11. Вигляд кристалічних порошоків: а — метронідазол; б — левофлоксацин

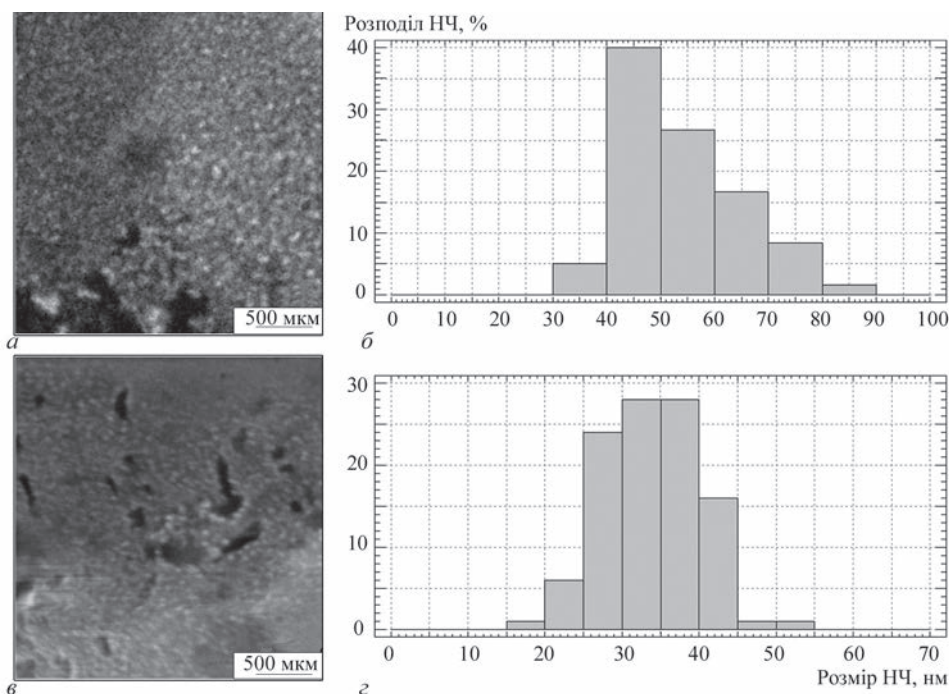


Рис. 12. Розподіл наночастинок срібла на поверхні порошку метронідазолу: *a, в* — дискретні структури; *б, г* — гістограми розподілу частинок за розмірами ($\times 100000$)

Протягом 8 хв процесу випаровування срібла гранули носія метронідазолу, як виявилось, були покриті НЧ срібла. Наноконкомпозит «Метронідазол-Аг» світло-жовтого кольору, покриття рівномірне, острівцевого типу, середній розмір НЧ срібла 60 ± 10 нм (рис. 12). Подібні результати були відзначені також для дослідження наноконкомпозиті «Левовфлоксацин-Аг».

Результати досліджень та їх обговорення. На кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проводяться дослідження з фармацевтичної розробки антимікробних лікарських засобів. У кожному випадку при проведенні досліджень з фармацевтичної розробки ЛЗ з наночастинками металів необхідні дослідження як фармако-технологічні, так і фармакологічні та токсикологічні. Отримані ЛЗ — «Метронідазол-Аг» та «Левовфлоксацин-Аг» мали наночастинки срібла сферичної форми, яку вважають найменш активною та не токсичною по відношенню до біологічних структур. Концентрація срібла у вигляді наночастинок була дуже низькою і в той же час мала високу антимікробну дію. На рис. 12

наведено структуру досліджуваної наноконкомпозиті «Метронідазол-Аг». Фракція (рис. 12, *a*) має світло-коричневий і жовтий колір, прозорі кристали, на поверхні яких рівномірне точкове покриття срібла має середній розмір НЧ 50 нм. Фракція (рис. 12, *в*) темно-жовтого та світло-коричневого кольору. Середній розмір частинок Аг — 35...50 нм ($\times 100000$).

В роботі досліджували матеріали кількох серій (таблиця).

Вивчення впливу НЧ срібла у субстанціях «Метронідазол-Аг» та «Левовфлоксацин-Аг» на антибактеріальну активність проведені за допомогою МТТ-тесту на тест-штамах мікроорганізмів *S.aureus*, *E.coli*, *P. aeruginosa* (рис. 13) [7]. Метронідазол та композиція метронідазолу з наночастинками срібла показали найбільшу активність при дії на *P.aeruginosa* (зниження життєздатності до 70 % та *S.aureus* — до 80 %). Композиція метронідазолу з наночастинками срібла (М8) виявилась активнішою на 25 % відносно *E.coli*, у порівнянні з метронідазолом (М5) (рис. 13).

Левовфлоксацин та композиції «Левовфлоксацин-Аг» (L9, L10, L11) не проявили активності щодо *S.aureus*, при цьому показавши зниження на 50...60 % кількості життєздатних бактерій на тест-штамах *E.coli* та *P.aeruginosa*.

Результати дослідження цитотоксичності наноконкомпозиті на лінії клітин НЕК 293 наведені на рис. 14. Контролем слугував доксорубіцин у дозі 2 мкг/мл, який проявив значну цитотоксичну дію на ці клітини.

Метронідазол показав меншу токсичність, ніж доксорубіцин, а його композити практично не мали

Досліджувані матеріали

Серія	Характеристика	Аг, мас. %
М5	Метронідазол	0
М6	—>—	0,0034
М7	Метронідазол-Аг з киснем	0,0034
М8	Метронідазол	0,0178
Л9	Левовфлоксацин	0
Л10	—>—	0,00119
Л11	—>—	0,00476

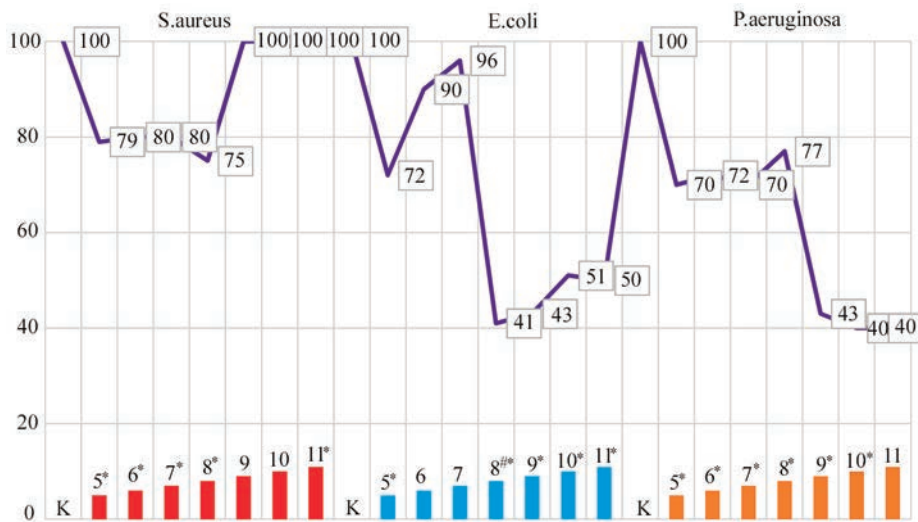


Рис. 13. Кількість живих клітин бактерій після МТТ-тесту: * — достовірно відносно контролю групи; # — достовірно відносно чистого метронідазолу (M5)

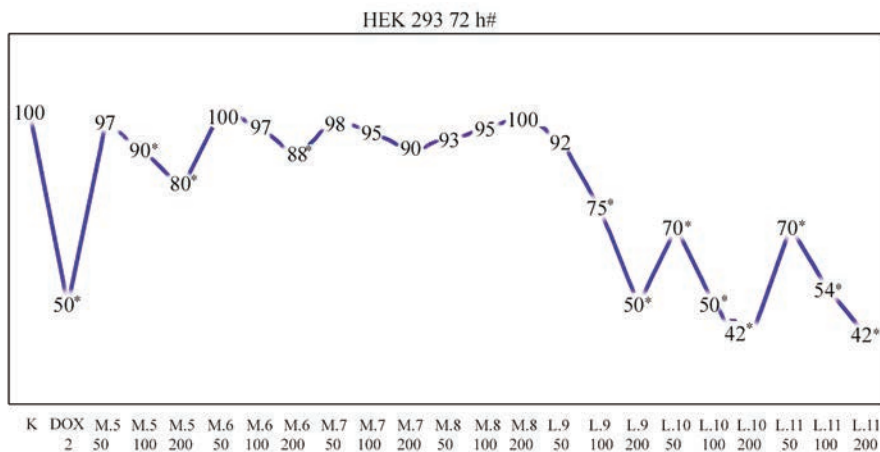


Рис. 14. Кількість живих клітин бактерій після МТТ-тесту (%): * — достовірно відносно контролю (K); # — достовірно відносно метронідазолу 200 мкг (M5)

токсичність на клітини HEK 293. Іншу картину спостерігали щодо цитотоксичної дії левофлоксацину та його наноконструктивів зі сріблом (рис. 14).

Таким чином, іммобілізація наночастинок срібла на поверхні антимікробних засобів дозволяє розширити терапевтичне значення даних антимікробних засобів за рахунок поєднання їх дії з антимікробною дією срібла, для якого не описано феномену лікарняної резистентності бактеріальних клітин.

На рис. 3 показані зразки лабораторної і промислової установок для випаровування та конденсації речовин у вакуумі, розроблені та виготовлені в Міжнародному центрі електронно-променевої технології Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАНУ. Існуюче електронно-променеве обладнання для EB-PVD дозволяє вирішувати поставлені задачі.

Висновки

1. Використовуючи технологію електронно-променевого вакуумного випаровування та конденсації

срібла із парового потоку, сформованого у просторі та направлено на матеріал носія, було вибрано параметри технологічного процесу випаровування срібла.

2. На поверхні органічних та неорганічних носіїв отримані наночастинки срібла розміром на рівні 14...60 нм. Наночастинки срібла, які входять до складу наноконструктивів, мають сферичну форму, яку вважають найменш активною та токсичною щодо біологічних структур. Токсичність залежить від концентрації НЧ. У проведених дослідженнях концентрація срібла у вигляді наночастинок була дуже низькою, хоча мала високу бактерицидну дію.

3. Наночастинки срібла було нанесено на поверхню лікарських засобів антимікробної дії (метронідазолу та левофлоксацину) з метою виконати експериментальну розробку лікарських засобів антимікробної дії з НЧ срібла.

4. Оцінено біологічну ефективність антимікробної дії композитів з наночастинками срібла

ла на поверхні препаратів метронідазолу та левофлоксацину з використанням тест-штамів мікроорганізмів: *S. Aureus* ATCC25923, *E.coli* dH5a, *P. aeruginosa* 293.

5. Імобілізація наночастинок срібла на кристалах метронідазолу не впливає на його цитотоксичність щодо псевдо нормальних клітин людини лінії НЕК 293, у той час як наноконізити левофлоксацину зі сріблом є більш токсичними для цих клітин, ніж левофлоксацин.

6. Гігієнічна оцінка антимікробної та цитотоксичної дії композитів з НЧ срібла дозволяє рекомендувати їх для розробки лікувальних засобів.

Список літератури

1. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. (2008) *Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження у медичну практику. І національний конгрес «Человек и лекарство — Украина»: Тез. допов.*, Київ, 167–168.
2. Raheman F., Deshmukh S., Ingle A. et al. (2011) Silver nanoparticles: novel antimicrobial agent synthesized from an endophytic fungus *pestalotia* sp. isolated from leaves of *Syzygiumcumini* (L). *Nano Biomed Eng.*, 3(3), 174–178.
3. Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С. та ін. (2013) *Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів»*. Київ.
4. Morones-Ramirez J.R., Winkler J.A., Spina C.S. et al. (2013) Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci. Transl. Med.*, 190(5), 1–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006276>
5. Ершов Б.Г. (2001) Наночастицы металлов в водных растворах: электронные, оптические и каталитические свойства.

Журнал Рос. хим. общества им. Д.И. Менделеева, 14(3), 20–30.

6. Christian P., Kammer V., Balousha P., Hofman Th. (2008) Nanoparticles: structure, properties, preparation and behavior in environmental media. *Ecotoxicology*, 17, 326–343.
7. Ilkov O., Manko N., Bilous S. et al. (2021) Antibacterial and cytotoxic activity of metronidazole and levofloxacin composites with silver nanoparticles. *Current Issues of Pharmacy and Medical Sci.*, 34(4), 224–228.

References

1. Moskalenko, V.F., Rosenfeld, L.G., Movchan, B.O., Chekman, I.S. (2008) Nanotechnology, nanomedicine, nanopharmacology: State, prospects of scientific research, implementation in medical practice. *Proc. of 1st National Conf. on Man and Medicine — Ukraine, Kyiv*, 167–168 [in Ukrainian].
2. Raheman, F., Deshmukh, S., Ingle, A. et al. (2011) Silver nanoparticles: Novel antimicrobial agent synthesized from an endophytic fungus *pestalotia* sp. isolated from leaves of *Syzygiumcumini* (L). *Nano Biomed Eng.*, 3(3), 174–178.
3. Trakhtenberg, I.M., Ulberg, Z.R., Chekman, I.S. et al. (2013) *Methodological recommendations «Assessment of safety of medicinal products»*. Kyiv [in Ukrainian].
4. Morones-Ramirez, J.R., Winkler, J.A., Spina, C.S. et al. (2013) Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci. Transl. Med.*, 190(5), 1–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006276>
5. Ershov, B.G. (2001) Metal nanoparticles in aqueous solutions: Electronic, optical, and catalytic properties. *J. of the D.I. Mendeleev Russian Chemical Society*, 14(3), 20–30 [in Russian].
6. Christian, P., Kammer, V., Balousha, P., Hofman, Th. (2008) Nanoparticles: Structure, properties, preparation and behavior in environmental media. *Ecotoxicology*, 17, 326–343.
7. Ilkov, O., Manko, N., Bilous, S. et al. (2021) Antibacterial and cytotoxic activity of metronidazole and levofloxacin composites with silver nanoparticles. *Current Issues of Pharmacy and Medical Sci.*, 34(4), 224–228.

ELECTRON BEAM TECHNOLOGY FOR OBTAINING NANOSTRUCTURED SILVER COATINGS ON POWDERS OF INORGANIC AND ORGANIC SUBSTANCES, MEDICINAL NANOCOMPOSITE SUBSTANCES AND THEIR RESEARCH

G.G. Didikin¹, S.B. Bilous², I.S. Kovinsky¹, O.O. Ilkov³

¹E.O. Paton Electric Welding Institute of the NAS of Ukraine.

11 Kazymyr Malevych Str., 03150, Kyiv, Ukraine. E-mail: didikin@paton-icebt.kiev.ua

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

69 Pekarska Str., 79010, Lviv, Ukraine.

³Institute of Animal Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine.

38 Vasyl Stus Str., 79034, Lviv, Ukraine.

The technological schemes of the process of electron beam evaporation and condensation and examples of their use for the synthesis of nanocomposites based on inorganic and organic carriers, as well as methodological and experimental development of antimicrobial substances based on Ag nanoparticles are considered. The biological and physicochemical properties of silver nanoparticles and the effectiveness of antimicrobial action of a composite with silver nanoparticles on the surface of a medical product were evaluated. Examples of possible use of antimicrobial drugs for medical purposes are given. The bactericidal effect of the composite against representatives of opportunistic pathogens that can cause hospital-acquired infections was revealed. Evaluation of the antimicrobial and cytotoxic effects of composites containing silver nanoparticles, allows us recommending it for the development of prophylactic and therapeutic agents in various forms of release for external and internal use. Ref. 7, Tabl. 1, Fig. 14.

Key words: electron beam physical deposition in vacuum; silver; nanoparticles; X-ray phase analysis; scanning electron microscopy; transmission electron microscopy; dynamic light scattering; bactericidal; cytotoxicity; metronidazole; levofloxacin

Надійшла до редакції 01.11.2022