

# ЕЛЕКТРОННО-ПРОМЕНЕВА ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ НАНОСТРУКТУРНИХ ПОКРИТТІВ СРІБЛА ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ НАНОКОМПЗИТІВ

Г.Г. Дідікін

ІЕЗ ім. Є.О. Патона НАН України.

03150, м. Київ, вул. Казимира Малевича, 11. E-mail: [didikin@paton-icebt.kiev.ua](mailto:didikin@paton-icebt.kiev.ua)

Розглянуто технологічну схему процесу електронно-променевого випаровування та конденсації для синтезу нанокомпозитів ПВП–Ag. Оцінено вплив вихідної маси срібла, струму променя, часу і швидкості випарування на розмір наночастинок срібла. Методом ТЕМ і фотон-кореляційної спектроскопії досліджено структуру композиту ПВП–Ag і колоїдних систем ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O та ПВП–Ag–спирт. Розглянуто методологічну та експериментальну розробку лікарських субстанцій антимікробної дії на основі наночастинок Ag. Досліджувані субстанції — глюкозамін із наносріблом, ПВП із наносріблом та гелі з наночастинками срібла з низькою токсичністю. Досліджено тест-зразок з вираженою бактерицидною дією по відношенню до грамположитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*P. aeruginosa*) мікроорганізмів. Бібліогр. 21, табл. 5, рис. 7.

*Ключові слова:* електронно-променево випаровування та конденсація (ЕВ-РВД); наночастинки; срібло; колоїдні системи; гелі з наночастинками срібла; бактерицидність; лікарські засоби

**Вступ.** Навряд чи можливо знайти більш актуальну проблему, яка постійно акцентує увагу медичної спільноти, ніж лікування ран. Проблема інфікованих ран є надзвичайно актуальною для сучасної системи охорони здоров'я. Незважаючи на увагу, яка приділяється вирішенню цієї проблеми, частота хірургічних інфекцій у загальній структурі хірургічних захворювань зберігається на рівні 35...45 % (у тому числі нозокоміальні інфекції — 12...22 %). В першу чергу це обумовлено тим, що навіть при широкому асортименті сучасних препаратів для лікування інфікованих ран летальність залишається дуже високою (до 25 %). Незважаючи на відмінності в етіології, клінічних особливостях протікання ранового процесу та інфекційних ускладнень, що викликаються різними групами патогенних мікроорганізмів, всі рани мають однакові механізми репарації.

Основними збудниками є: стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*); представники сімейства Enterobacteriaceae; неферментуючі грам негативні бактерії; облигатні неспороутворюючі анаеробні мікроорганізми. Крім того, кількісний та якісний склад мікрофлори інфікованої рани залежить від локалізації та походження рани [1].

Створення нанопрепаратів, як лікарських засобів (ЛЗ) нового покоління, є перспективним та сучасним напрямком фармацевтичної науки і саме ці препарати — основа майбутнього фармакології.

Методи отримання наночастинок можна розділити на фізичні, хімічні та біологічні.

**Фізичні методи:** з погляду можливостей промислового виробництва наноматеріалів, найрозвиненішими сьогодні є технології: електронно-променево, плазмові, анодні, магнетронні та ін. Метод молекулярних пучків, що здійснюється електронно-променевою технологією, дозволяє отримувати матеріали та нанокомпозити без домішок [2–4].

**Хімічні методи:** хімічна конденсація парів, одержання золів шляхом рідкофазного відновлення, електрохімічне осадження і синтез в нанореакторах, радіоліз, матричний синтез.

Заслуговує на увагу метод біохімічного та радіаційно-хімічного відновлення в розчині іонів металів.

**Біохімічний метод:** в якості відновника використовуються рослинні пігменти, це розширює асортимент металів, з яких утворюються НЧ [5–7]. Біосинтез (зелений синтез) наносрібла є екологічно чистий метод синтезу, в якому використовують різні види бактерій, грибів, дріжджів, водоростей і рослин. Недоліком біосинтезу є те, що процес очищення може призвести до появи резистентних бактерій і бактеріального забруднення [8, 9].

Одними із найбільш досліджених наночастинок є наносрібло [10]. Зараз відомо, що срібло впливає не тільки на бактерії, але і на віруси та гриби. Спектр протимікробної дії включає більше 650 видів патогенних мікроорганізмів (спектр дії антибіотиків в середньому складає 5...10 видів мікроорганізмів). Крім того, дуже важливим є той факт, що срібло не впливає на склад нормальної мікрофлори, тобто лікування не супроводжується виникненням дисбактеріозу. В останні роки у зв'язку з ростом кількості ускладнень антибактеріальної терапії (ріст резистентності до

Г.Г. Дідікін — <https://orcid.org/0000-0002-9268-5072>

© Г.Г. Дідікін, 2023

антибіотиків, алергічні ускладнення терапії, висока токсичність протимікробних препаратів, виникнення дисбіотичних ускладнень) інтерес до препаратів срібла поновлюється [11, 12]. Спектр ефектів наносрібла дозволяє застосовувати його не тільки як лікарський засіб, а і у складі косметичних і дезінфікуючих засобів. Дослідження токсичності препаратів срібла доводять, що дози срібла 50...250 мкг/л є фізіологічними і не викликають токсичної дії на організм при тривалому застосуванні. Таким чином, застосування срібла у вигляді наночастинок дозволяє у сотні разів знизити концентрацію срібла, зберігаючи при цьому антимікробну активність [13]. Важливим аргументом, який говорить на користь наносрібла як антибактеріального засобу, є механізм бактерицидної дії, який оснований на специфічній згубній дії на клітини патогенних мікроорганізмів і індивідуальності по відношенню до клітин макроорганізму [11, 14]. Препарати срібла використовувались у якості топічних лікарських форм при інфікованих ранах, опіках і у пацієнтів з післяопераційними інфекційними ускладненнями [15]. У всіх випадках була відмічена позитивна динаміка — зменшення кількості бактеріальної флори у рані, не спостерігалось побічних ефектів при лікуванні сріблом. Зараз срібло застосовується приблизно у 70 % випадків опіків у якості антисептичного, репаративного засобу [16].

Метою цієї роботи було: використовуючи сучасну технологію нанесення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування та конденсації, вибрати параметри технологічного процесу випарування срібла для отримання НЧ срібла сферичної форми на поверхні полівінілпіромідону (ПВП); дослідити колоїдні системи з НЧ срібла; провести дослідження гострої токсичності гелів, які містять наночастинок срібла, в умовах гнійно-некротичного ранового процесу; виконати експериментальну розробку лікарських засобів антимікробної дії на основі наночастинок Ag.

**Експериментальна частина.** Для синтезу нанокompозиту ПВП–Ag використовували полімери Пласдон® (ПВП) із серії синтетичних гомополімерів, що мають поверхнево-активні властивості, добре розчинні у воді, спирті (етанол) та ряді органічних розчинників [17, 18]. У роботі використано полімери з різними молекулярними масами (м. м.) (табл. 1).

Нанокompозиції із зазначеними ЛЗ розроблені Лабораторією електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України. Для цього застосовували сучасну технологію нане-

Таблиця 1. Марки полімерів Пласдон®

Полімер	Число К	Молекулярна маса
Пласдон® К-15	15,5...17,5	8000
Пласдон® К-17	16,0...17,5	10000

сення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування і конденсації (ЕВ-РVD) срібла із парового потоку, сформованого у просторі та спрямованого на матеріал носія, охолоджений до температури, що є нижчою за температуру його плавлення. Цей спосіб дозволяє дозувати кількість срібла у потоці його парів та забезпечувати нанесення необхідної кількості на поверхню частинок носія для одержання композиту заданого складу та структури. Переважно використовували поверхнево активні речовини (ПАР) у порошкоподібному або гранульованому вигляді, коли дисперсністю матеріалу та його перемішуванням можна забезпечувати більш рівномірне розподілення частинок срібла на поверхні гранул носія. Вибір носія з тих ПАР, що спроможні стабілізувати частинки срібла в дисперсійному середовищі колоїдного розчину, дозволяє одержувати колоїдний розчин розчиненням нанокompозиту безпосередньо у дисперсійному середовищі без попереднього вивільнення наночастинок срібла із нанокompозиту розчиненням носія в проміжній рідині. Такими носіями можуть бути розчинні у воді і/або в інших рідинах ПАР, обрані з групи, що включають: полівінілпіролідон, поліетиленоксид, поліакриламід, декстран, крохмаль. ПВП використовували як матеріал носія.

На рис. 1 показана схема випаровування з використанням реактора, що служить для генерації та формування спрямованого атомно-молекулярного потоку Ag, матеріал реактора графіт. ККД процесу становив 43...45 %. Синтез нанокompозитів з НЧ срібла здійснювали на лабораторній установці УЕ-142. Реактор 1 розташований у технологічній камері 2 установки. В його нижній частині розміщена ємність 3 для випарюваного матеріалу (срібло), 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 частину 3 випарника 1 поміщають випарований матеріал — срібло у вигляді металевого зливка з відповідною масою. А в мідній ємності 6 розміщують матеріал носія. В технологічній камері створюють вакуум порядку  $10^{-4}$  мм рт. ст. й включають систему охолодження та перемішування в ємності 6 носія. За допомогою гармати 8 нагрівають випарник, що забезпечує випарювання срібла. Пари срібла через отвір 4 та насадку 5

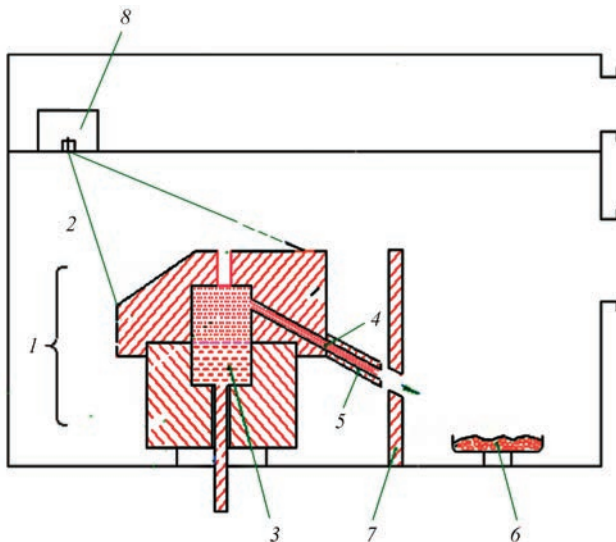


Рис. 1. Технологічна схема процесу EB-PVD у вакуумі молекулярних пучків Ag з метою отримання наночастинок Ag: 1 — реактор; 2 — технологічна камера; 3 — ємність для випарюваного матеріалу; 4 — отвір; 5 — насадка; 6 — ємність з матеріалом носія; 7 — екран; 8 — гармата

спрямовуються до ємності 6. При контакті парів срібла з порошком носія на поверхні його гранул відбувається конденсація срібла та створюється нанокompозит з НЧ Ag, 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 40...60 °С. Тривалість процесу осадження становила від 5 до 10 хв.

Отримані нанокompозити ПВП-Аг використовували для приготування колоїдних систем на основі води та етилового спирту. Розподіл частинок за розміром у КС ПВП-Аг-Н<sub>2</sub>O визначали методом ФКС на лазерному кореляційному спектрометрі «Zeta Sizer-3» (Malvern, Великобританія). Концентрацію срібла визначали методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП) на приладі Optima 2100 DV фірми «Perkin Elmer» (США) відповідно до методів. Методом трансмісійної електронної мікроскопії на мікроскопі НТАСНІ Н-800 при прискорювальній напрузі 150 кВ в режимі просвіту були досліджені опади, отримані після видалення ПВП та води з колоїду ПВП-Аг-Н<sub>2</sub>O. Математичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм статистичного аналізу Microsoft Excel, використовуючи методи варіаційної статистики [19].

На рис. 2 показано вид усередині технологічної камери електронно-променевої установки УЕ-142

графітового реактора для випаровування легкоплавких металів та ємності з порошком ПВП перед осадженням срібла (а) та після його осадження на поверхню частинок ПВП (б). У збільшеному масштабі показані гранули ПВП у технологічній ємності, підготовлені для осадження наночастинок срібла (в), та вигляд поверхні композиту ПВП-Аг після осадження срібла (г).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Для одержання колоїдних розчинів як дисперсійне середовище можна застосовувати воду, інші полярні, а також неполярні рідини: аліфатичні та ароматичні вуглеводні, їх похідні та ін. Використання як носія частинок срібла ПВП, в котрому частинки срібла закріплюються як в носії, дозволяє більш простим і ефективним способом одержувати нанокompозит срібла, який вже містить стабілізатор, що перешкоджає агрегації частинок срібла під час розчинення безпосередньо у дисперсійному середовищі цільового колоїдного розчину або в іншій проміжній рідині. Таким чином досягається спрощення процесу як на стадії синтезу наночастинок срібла, так і на стадії приготування колоїдних розчинів із забезпеченням їх агрегатованої стійкості.

Традиційно в медицині як замітники плазми використовують препарати на основі ПВП з водою, утворюють колоїдні розчини, які містять стабільну в часі суміш молекул та їх асоціатів. Було проведено серію експериментів та отримано композиції ПВП-Аг. Використовували порошок ПВП марки К-17. Для одержання колоїдного розчину срібла у воді в чисту суху склянку поміщали 0,10 г порошку нанокompозиту ПВП-Аг, додавали 20 мл деіонізованої дистильованої води, закривали пробкою і для прискорення розчинення поміщали у водяну баню з температурою 50...60 °С. Після 10-хвилинної витримки з перемішуванням та обробкою ультразвуком одержували прозорий колоїдний розчин срібла світло-коричневого кольору.

Було встановлено, що при дослідженні методом ФКС інтенсивність розсіювання світла в колоїдних розчинах системи Н<sub>2</sub>O-ПВП у середньому на 2 порядки менша, ніж у тих же системах, що містять наночастинки срібла. Тому вклад ПВП у розподіл частинок у колоїдних системах Н<sub>2</sub>O-ПВП-Аг незначний. Досліджували (методом ФКС) КС 5%ПВП-Аг-Н<sub>2</sub>O. На рис. 3 показано розподіл частинок отриманої КС. Середній розмір частинок у системі становив 15 нм.

На прохання Замовника (НФаУ, м. Харків) було проведено серію експериментів і приготовлено партію композиції ПВП-Аг загальною масою понад 100 г. Використовували порошок ПВП марки





Рис. 2. Загальний вигляд усередині технологічної камери UE-142 з реактором та технологічною ємністю з порошком ПВП перед осадженням срібла (а) та після (б); гранули ПВП у технологічній ємності (в); вид гранул композиту ПВП–Ag після осадження срібла (г)

Пласдон® К-17. Вміст срібла визначали в Інституті медицини праці (докт. біол. наук І.М. Андрусичина) методом атомно-емісійного спектрометру з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП) на приладі Optima 2100 DV фірми «Perkin Elmer» (США). У табл. 2 наведено дані за деякими технологічними параметрами процесу отримання та хімічним аналізом окремих партій продукту.

Вибору режиму випаровування срібла передували попередньо проведені експерименти (рис. 4, режими 2 і 3). Було встановлено, що відносно важка початкова маса наважки срібла (900...1500 мг) не дає змоги прецизійно керувати процесом її випаровування, щоб випарувати наперед задану кількість срібла з точністю до кількох міліграмів. Використовувати вихідну наважку, що має точно задану розрахункову масу, яка випаровується, також недоцільно через складність її повного випаровування. 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 на 20...30 мг більшою за розрахункову масу срібла, що підлягає випаровуванню.

На рис. 4 представлено приклади режимів випаровування срібла в залежності від вихідної маси срібла, струму променя нагрівання реактора та часу процесу випаровування після виходу реактора на контрольний режим роботи (протягом 2 хв). Як приклад, випаровування срібла в експеримен-

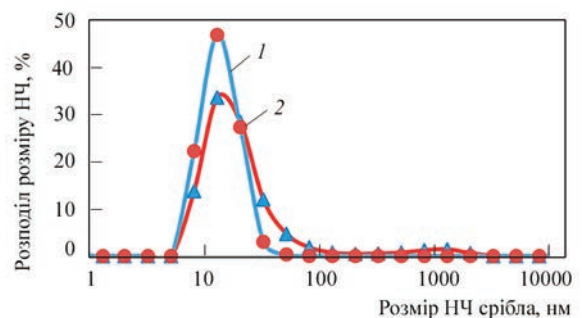


Рис. 3. Розподіл частинок в системі 5 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O: 1 — кількість; 2 — об'єм

Таблиця 2. Технологічні параметри процесу отримання ПВП–Ag

Зразок	Завантажено ПВП, г	Початкова маса Ag, мг	Випарувано Ag, мг	Тривалість процесу, хв:с	Швидкість випарування Ag, мг/хв	Концентрація Ag, мас. %
1	34	167,8	150,5	5:30	27,36	0,0637
2	35	163,2	153,2	5:45	26,64	0,0617
3	36	172,2	153,7	—»—	26,73	0,0665
4	37	175,1	140,0	5:49	24,07	0,0426
5	—»—	177,0	136,5	6:00	22,75	0,0502

тах, представлених в табл. 2, виконано за режимами графіка 1 (рис. 4).

Полівінілпіролідон добре розчиняється в етиловому спирті. Тому для визначення розміру наночастинок в отриманих за технологічними режимами композиціях ПВП–Ag були приготовлені КС складу 2 % ПВП–Ag–спирт. КС готували в пробірках об’ємом 20 мл: брали порцію порошку ПВП–Ag масою 50 мг кожної окремої партії, всипали в пробірку, доливали 15 мл етилового спирту, закривали пробірку пробкою. Перемішуючи вміст пробірки, намагалися одержувати прозорий колоїдний розчин срібла світло-коричневого кольору. Після цього пробірки (без пробки) з вмістом поміщали у ванну УЗД з водою, нагрітою до 55 °С, протягом 30 хв подавали УЗ обробці за режимом «SWEEP». За 20 год після приготування було проведено вимірювання розподілу частинок методом ФКС.

На рис. 5 наведено залежність середнього розміру частинок (кількість) від швидкості випарування срібла при отриманні композиції ПВП–Ag. Як видно, зі збільшенням швидкості випарування срібла загальна тенденція зміни середнього розміру НЧ спрямована у бік їхнього зменшення. Дві точки на графіку (рис. 5) для швидкості випарування 32,3 мг/хв отримані через 30 діб після приготування КС.

На рис. 6 наведено результати ФКС вимірювання та ТЕМ розподілу частинок срібла у КС 1,4 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O (ПВП Пласдон® К-15, м.м. 8000). Середня швидкість випарування срібла становила 14,4 мг/хв. Наведений на рис. 6 результат є свідомством принципової можливості отримання наночастинок срібла. Слід, однак, врахувати важливий момент, а саме: ПВП різних постачальників відрізняються різною дисперсністю частинок порошку, а також своєю поведінкою в процесі осадження срібла у вакуумній камері. Зокрема, деякі порошки ПВП, в нашій практиці, комковалися при перемішуванні під час експерименту.

З огляду на цю обставину, Замовник не ставив якихось обмежень щодо технологічних параметрів отримання продукту (ПВП–Ag), окрім складу продукту за сріблом (напрацювати ПВП з наносріблом концентрацією від 0,05 до 0,1 %). Для отримання цього продукту потрібно було скоригувати швидкість випарування срібла, як це мало місце, зокрема, при роботі з порошком ПВП марки Пласдон® К-17, м.м. 10000 (м. Харків, Замовник). Напрацьовані окремі партії продукту (табл. 2) були змішані та усереднені за складом. Контрольна проба суміші була розчинена у воді з метою отримання колоїдної суміші складу 1 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O. Зразок КС із контрольної суміші

Розподіл середнього розміру НЧ срібла залежно від швидкості випарування срібла при синтезі композиції ПВП–Ag

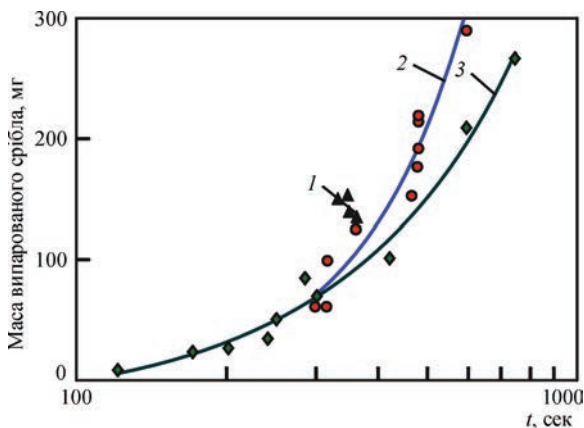


Рис. 4. Залежність маси випарованого срібла від вихідної маси срібла, струму нагріву реактора та часу випарування; вихідна маса срібла, мг: 170...180 (1); 1230...1470 (2); 900...1000 (3); реактор графітовий, струм нагрівання реактора, А: 0,20...0,23 (1); 0,19...0,20 (2); 0,15...0,17 (3)

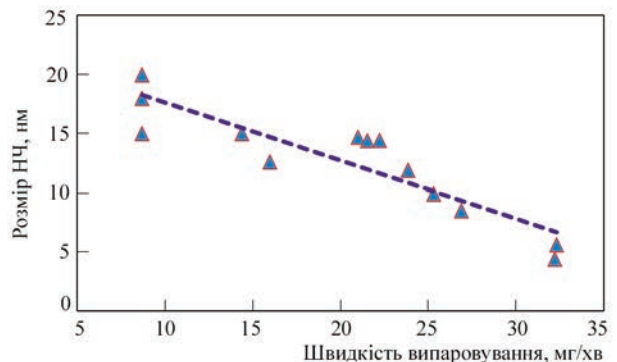


Рис. 5. Розподіл середнього розміру НЧ срібла залежно від швидкості випарування срібла при синтезі композиції ПВП–Ag

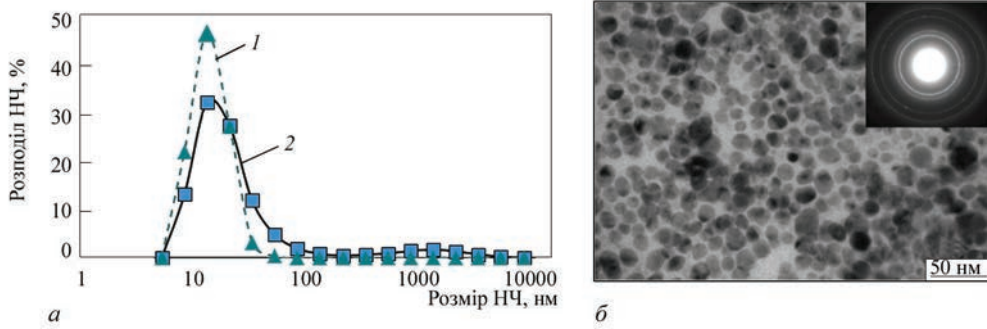


Рис. 6. Розподіл частинок срібла за розмірами в КС 1,4 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O; вимірювання методом ФКС (а) та частинки срібла (б) (ТЕМ): 1 — кількість; 2 — об’єм

Таблиця 3. Результати дослідження КС 1 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O

Номер зразка	Angle	КСps,	ZAve	Poly	Fit	Time
1	90,0	45,0	144,9	1,000	0,001786	14:53:54
2	→→	43,9	83,2	0,716	0,002595	14:54:56
3	→→	43,5	117,9	0,546	0,002834	14:55:58
4	→→	43,0	100,5	0,504	0,003230	14:57:00
Average	—	—	43,9	111,6	0,692	—
+/-	—	0,9	26,3	0,225	Стабільність	

після приготування досліджено в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (проф. Горчев В.Ф.). Отримані результати наведено в табл. 3.

Результати досліджень показали (рис. 7), що: зразок стабільний у часі; середній розмір усіх частинок близько 92 нм; точність визначення середнього ГДД близько 8 %; містить дві фракції частинок; перша фракція — близько 3...50 нм, кількість частинок 99,9 %, маса — 99,9 %, найімовірніший розмір частинок — 12,7 нм (об’єм) і 8,4 нм (кількість); друга фракція — від 50 до 500 нм, кількість частинок — менше 0,1 %, маса — 0,1 %, найімовірніший розмір частинок — 162 нм; полідисперсність (PI) становить 0,50.

**Результати дослідження антимікробної активності лікарських форм з наночастинками срібла.** На кафедрі заводської технології НФаУ було створено 6 гелів (табл. 4). Гостру токсичність субстанцій Глюкозамін із наносріблом та ПВП із наносріблом, а також гелів, які вводили внутрішньо шлунково, вивчали експрес-методом на мишах [20]. За результатами попереднього дослідження антимікробної активності *in vitro* було обрано 4 перспективні зразки гелів: 1, 2, 4 та 6 (табл. 4).

Репаративну активність вивчали паралельно з антимікробною активністю в умовах *in vivo* на моделі рани в щурів [20]. Дану модель обрано з огляду на те, що вона дозволяє дослідити не лише антибактеріальну активність препарату, але й репаративні властивості, оскільки відтворює одразу три фази ранового процесу: гнійно-некротичну, грану-

ляції та епітелізації. Досліджувані гелі, виходячи зі складу, найбільш активно повинні працювати саме в першій фазі, виявляючи антибактеріальні (наносрібло), протизапальні та анагетичні властивості (глюкозамін). Як відомо, адекватна терапія першої фази ранового процесу визначає швидкість подальших репаративних процесів у рані.

Препарат порівняння (крем Дермазин) обрано на підставі того, що він містить 1 % сульфадіазину срібла та показаний для лікування гнійних ран, тобто за складом та показаннями добре зіставляється із досліджуваними гелями.

Через три дні після інфікування ран починали лікування. Гелі наносили 1 раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі 20 мг/см<sup>2</sup>. Загоєння ран спо-

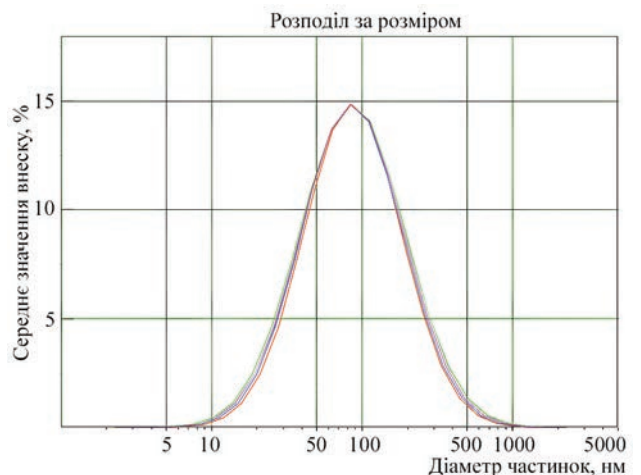


Рис. 7. Лазерний кореляційний спектр колоїдної системи 1 % ПВП–Ag–H<sub>2</sub>O



Таблиця 4. Склад гелів з наночастками срібла

Гель	Склад	
	Основні діючі речовини	Основа
1	Глюкозамін (1,0 %) + ПВП (2,0 %)	Гідрофільна: карбопол Ulter — 2,0 %, гліцерин — 5,0 %, вода очищена — до 100 %
2	ПВП (Ag 0,164 % — 0,1 %) + ПВП (2,0 %)	
3	ПВП (2,0 %)	
4	Глюкозамін (1,0 %) + ПВП (Ag 0,164 % — 0,1 %) + ПВП (до 2,0 %)	
5	Глюкозамін (Ag 0,175 % — 0,1 %) + глюкозамін (до 1,0 %) + ПВП (2,0 %)	
6	Глюкозамін (Ag 0,175 % — 0,01 %) + глюкозамін (до 1,0 %) + ПВП (2,0 %)	

Таблиця 5. Антимікробна активність тест-зразків

Тест-зразок	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм					
	S.aureus	E.coli	Kl.pneumoniae	P.aeruginosa	P.vulgaris	C.albicans
1	24 ± 1,08	0	0	31 ± 1,06	0	0
2	29 ± 1,07	—»—	21,5 ± 1,04	16 ± 1,13	—»—	14,5 ± 1,07
3	0	—»—	10,5 ± 1,1	21 ± 0,9	—»—	0
4	23,5 ± 0,95	—»—	0	17 ± 1,2	—»—	—»—
5	27,5 ± 0,96	—»—	—»—	0	—»—	—»—
6	16 ± 1,13	22,5 ± 0,45	—»—	—»—	—»—	14 ± 1,15

стерігали у динаміці на 1, 3, 5, 7, 9 день досліду. Для об'єктивної оцінки лікувальної дії досліджуваних гелів проводили морфологічне вивчення зони ранової поверхні, для верифікації системної дії — окремих внутрішніх органів. Гістологічному дослідженню підлягали зразки шкіри, серця, печінки, нирок, легень щурів, яким відтворювали модельну патологію — інфіковані рани, що загоювалися природним шляхом (контрольна патологія) та зразки аналогічних органів щурів з інфікованими ранами, яких лікували одним з гелів з наносріблом (1, 2, 4 та 6) або препаратом порівняння — маззю «Дермазин». Лікування досліджуваними гелями з наносріблом і препаратом порівняння проводили впродовж 9-ти днів, починаючи з 3-го дня після інфікування збудником. Огляд мікропрепаратів проведено під мікроскопом Micros 400.

За результатами проведених досліджень встановлено, що виявили антимікробну активність по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів (*S.aureus*) тест-зразки гелів 1, 2, 4, 5, 6. По відношенню до представників грамнегативних мікроорганізмів отримані наступні результати: до *P.aeruginosa* виявили антимікробну активність тест-зразки 1, 2, 3, 4; до *Kl.pneumoniae* — 2, 3; до *E.coli* — 6 відповідно. Тест-зразки 2, 6 виявили помірну фунгістатичну активність. Результати досліджень представлені в табл. 5.

Дослідженнями встановлено, що найбільш широкий спектр вибірково виражених антибактеріальних властивостей до відповідно регламентованих

ДФУ 1 тест-штамів притаманні тест-зразкам 2, 6, 4. При цьому, враховуючи особливості складу тест-зразка 2 (ПВП (Ag 0,164 % – 0,1 %) + ПВП (2,0 %)) та рівень антимікробної здатності тест-зразка 6, слід зазначити, що досліджений тест-зразок 4 позитивно характеризується вираженою бактерицидною дією по відношенню до грампозитивних (*S.aureus*) та грамнегативних (*P.aeruginosa*) мікроорганізмів.

### Висновки

1. Електронно-променева технологія випаровування та конденсації у вакуумі з використанням реактора для випаровування елементів (Ag, Cu, Au, Pt, Pd) дозволила синтезувати наноматеріал композиції ПВП–Ag з розміром частинок срібла 12,7 нм (об'єм) і 8,4 нм (кількість). Це було досягнуто вибором вихідної маси срібла (170...180 мг), струму нагріву реактора (0,20...0,23 А), тривалості процесу (5,5...6,0 хв).

2. Отриманий наноматеріал композиції ПВП–Ag був використаний у Національному Фармацевтичному Університеті (м. Харків), для розробки лікарських засобів на основі глюкозаміна та гелів з низькою токсичністю, ранозагоювальною здатністю та вираженою бактерицидною дією в умовах гнійно-некротичного ранового процесу.

3. Найкращу ранозагоювальну дію за показниками достовірної нормалізації біохімічних, імунобіохімічних та гематологічних показників при лікуванні виявив гель (тест-зразок 4) з глю-

козаміном за складом: глюкозамін + 1,0 %; ПВП + 0,164 % Ag у перерахунку на срібло 0,10 %; ПВП до 2,0 %; карбопол Ultrez 10...2,0 %; триетаноламін до рН 6,4; гліцерин 5,0 %; вода очищена до 100 %, який за швидкістю епітелізації перевищував референс-препарат — мазь Дермазин.

4. Досліджений гель позитивно характеризується вираженою бактерицидною дією по відношенню до грампозитивних (*S.aureus*) та грамнегативних (*P.aeruginosa*) мікроорганізмів.

5. Узагальнюючи результати дослідження, можна обґрунтовано дійти висновку про необхідність подальшого мікробіологічного та фармакологічного дослідження зразків 2, 6 (див. табл. 5), а найбільш перспективним слід визнати тест-зразок 4.

*Автор висловлює щиру подяку професору О.А. Рубан, зав. кафедри заводської технології НФаУ та професору Н.І. Філімоновій, зав. кафедри мікробіології НФаУ.*

#### Список літератури

1. Янов Ю.К. (1997) Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики послеоперационных инфекций. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*, 156(3), 106–109.
2. Борисевич В.Б., Борисевич Б.В., Каплуненко В.Г. (2009) *Нанотехнологія у ветеринарній медицині (впровадження інноваційних технологій)*. Київ, ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології».
3. Сергеев Г.Б. (2007) *Нанохимия*. 2-е изд. Москва, Изд-во МГУ.
4. Чекман І.С., Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Трахтенберг І.М. (2009) Нанотоксикологія: напрямки досліджень. *Довкілля та здоров'я*, 7, 3–7.
5. Сергеев Г.Б. (2009) *Нанохимия: учебное пособие*. 3-е изд. Москва, КДУ.
6. Nam K.T., Lee Y.J., Krauland E.M. et al. (2008) Peptide-mediated reduction of silver ions on engineered biological scaffolds. *ACS Nano*, 2(7), 1480–1486. DOI: 10.1021/nm800018n
7. Velusamy P., Das J., Pachaiappan R. et al. (2015) Greener approach for synthesis of antibacterial silver nanoparticles using aqueous solution of neem gum (*Azadirachta indica* L.). *Industrial Crops and Products*, 66(1), 103–109. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.12.042
8. Nanda A., Saravanan M. (2009) Biosynthesis of silver nanoparticles from *Staphylococcus aureus* and its antimicrobial activity against MRSA and MRSE. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 15(4), 452–456.
9. Albrecht M.A., Evans C.W., Raston C.L. (2006) Green chemistry and the health implications of nanoparticles. *Green Chemistry*, 18(5), 417–432.
10. Kaspar T.C., Droubay T., Chambers S.A., Bagus P.S. (2010) Spectroscopic evidence for Ag(III) in highly oxidized silver films by X-ray photoelectron spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, 114(49), 21562–21571.
11. Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросова В.П. (1964) Сравнительная оценка бактерицидных свойств серебряной воды и антибиотиков на чистых культурах микробов и их ассоциациях. *Научн. тр. Казанского мед. ин-та*, 14, 121–122.
12. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликова Г.П. (1989) Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия*, 11, 874–878.
13. Shahverdy A.R., Fakhimi Ali, Minaian Sara (2007) Synthesis and effect of silver nanoprecipitates on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus and escherichiacoli. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 3(2), 168–171.
14. Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И. (1995) *Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами*: Препринт № 4 «Серебро в медицине и технике». Новосибирск, Издательство СО РАМН, 53–62.
15. Alexander J.W. (2009) History of the medical use of silver. *Surgical Infections*, 10(3), 289–292.
16. Shahverdy A.R., Fakhimi Ali, Minaian Sara (2007) Synthesis and effect of silver nanoprecipitates on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus and escherichiacoli. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 3(2), 168–171.
17. 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.
18. Christian P., Kammer V., Balousha P., Hofman Th. (2008) Nanoparticles: structure, properties, preparation and behavior in environmental media. *Ecotoxicology*, 17, 326–343.
19. Антомонов М.Ю. (2006) *Математическая обработка и анализ медико-биологических данных*. Киев, ФМД.
20. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. (2008) Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*, 1, 41–45.
21. Брунь Л.В., Зупанець І.А., Ісаєв С.Г. (2002) Експериментальне вивчення взаємозв'язку протизапальних і репаративних властивостей N-фенілантранілових кислот та похідних глюкоза міну. *Фізіологічно активні речовини*, 34(2), 65–69.

#### References

1. Yanov, Yu.K. (1997) Actual problems of epidemiology and prophylaxis of postoperative infections. *Vestnik Khirurgii I.I. Grekova*, 156(3), 106–109 [in Russian].
2. Borysevych, V.B., Borysevych, B.V., Kaplunenko, V.G. (2009) *Nanotechnology in veterinary medicine (Implementation of innovative technologies)*. Kyiv, TOV Nanomaterialy i Nanotekhnologii [in Ukrainian].
3. Sergeev, G.B. (2007) *Nanochemistry*. 2<sup>nd</sup> Ed. Moscow, MGU [in Russian].
4. Chekman, I.S., Serdyuk, A.M., Kundiev, Yu.I., Trakhtenberg, I.M. (2009) Nanotoxicology: Directions of investigations. *Dovkillya ta Zdoroviya*, 7, 3–7 [in Ukrainian].
5. Sergeev, G.B. (2009) *Nanochemistry: Manual*. 3<sup>rd</sup> Ed. Moscow, KDU [in Russian].
6. Nam, K.T., Lee, Y.J., Krauland, E.M. et al. (2008) Peptide-mediated reduction of silver ions on engineered biological scaffolds. *ACS Nano*, 2(7), 1480–1486. DOI: 10.1021/nm800018n
7. Velusamy, P., Das, J., Pachaiappan, R. et al. (2015) Greener approach for synthesis of antibacterial silver nanoparticles using aqueous solution of neem gum (*Azadirachta indica* L.). *Industrial Crops and Products*, 66(1), 103–109. DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.12.042
8. Nanda, A., Saravanan, M. (2009) Biosynthesis of silver nanoparticles from *Staphylococcus aureus* and its antimicro-



- bial activity against MRSA and MRSE. *Nanomedicine: Nano-Technology, Biology, and Medicine*, 15(4), 452–456.
9. Albrecht, M.A., Evans, C.W., Raston, C.L. (2006) Green chemistry and the health implications of nanoparticles. *Green Chemistry*, 18(5), 417–432.
  10. Kaspar, T.C., Droubay, T., Chambers, S.A., Bagus, P.S. (2010) Spectroscopic evidence for Ag(III) in highly oxidized silver films by X-ray photoelectron spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, 114(49), 21562–21571.
  11. Bryzgunov, V.S., Lipin, V.N., Matrosova, V.R. (1964) Comparative evaluation of bacterial properties of silver water and antibiotics on pure culture microbes and their associations. *Tr. Kazanskogo Med. In-ta*, 14, 121–122 [in Russian].
  12. Savadyan, E.Sh., Melnikova, V.M., Belikova, G.P. (1989) Modern tendencies of application of silver-containing antiseptics. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 11, 874–878 [in Russian].
  13. Shahverdy, A.R., Fakhimi, Ali, Minaian, Sara (2007) Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotic against staphylococcus and escherichiacoli. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 3(2), 168–171.
  14. Ivanov, V.N., Larionov, G.M., Kulish, N.I. (1995) *Some experimental and clinical results of application of silver cations againt drug-resistant microorganisms*. Novosibirsk, SO RAMN, 53–62 [in Russian].
  15. Alexander, J.W. (2009) History of the medical use of silver. *Surgical Infections*, 10(3), 289–292.
  16. Shahverdy, A.R., Fakhimi, Ali, Minaian, Sara (2007) Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus and escherichiacoli. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 3(2), 168–171.
  17. Ershov, B.G. (2001) Nanoparticles of metals in aqueous solutions: Electron, optical and catalyst properties. *J. of the D.I. Mendeleev Russian Chemical Society*, 14(3), 20–30 [in Russian].
  18. Christian, P., Kammer, V., Balousha, P., Hofman, Th. (2008) Nanoparticles: Structure, properties, preparation and behavior in environmental media. *Ecotoxicology*, 17, 326–343.
  19. Antomonov, M.Yu. (2006) *Mathematical processing and analysis of biomedical data*. Kyiv, FMD [in Russian].
  20. Belova, O.V., Arion, V.Ya., Sergienko, V.I. (2008) Role of cytokines in immunological function of skin. *Immunopatologiya, Alergologiya, Infektologiya*, 1, 41–45 [in Russian].
  21. Brun, L.V., Zuoanets, I.A., Isaev, S.G. (2002) Experimental investigation of interaction of anti-inflammatory and reparative properties of N-phenylanthronilic acids and derivatives of glucosamine. *Fiziologichno Aktyvni Rechovyny*, 34(2), 65–69 [in Ukrainian].

## ELECTRON BEAM TECHNOLOGY

### OF PRODUCING NANOSTRUCTURED SILVER COATINGS, AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PHARMACEUTICAL FORMS OF NANOCOMPOSITES

G.G. Didikin

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

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

A technological scheme of the process of electron beam evaporation and condensation for synthesis of PVP–Ag nanocomposites is considered. The influence of output mass of silver, beam current, time and rate of silver evaporation on the size of silver nanoparticles is evaluated. The TEM method and photon-correlation spectroscopy were used to study the structure of PVP–Ag composite and PVP–Ag–H<sub>2</sub>O and PVP–Ag–alcohol colloid systems. Methodological and experimental developments of medicinal substances with antimicrobial activity based on Ag nanoparticles are considered. The studied substances were glucosamine with nanosilver, PVP with nanosilver and low-toxic gels with silver nanoparticles. A test sample with a pronounced bactericidal action against gram-positive (*S.aureus*) and gram-negative (*P.aeruginosa*) microorganisms was studied. 21 Ref., 5 Tables, 7 Figures.

*Keywords: electron beam evaporation and condensation (EB-PVD), nanoparticles, silver, colloid systems, gels with silver nanoparticles, bactericidal activity, drugs*

Надійшла до редакції 03.10.2022

### 19-та Міжнародна конференція з моніторингу технічного стану 12–14 вересня 2023 року, Нортгемптон, Велика Британія

Конференцію організовано BINDT у тісному партнерстві з Міжнародним товариством моніторингу стану (ISCM) і Товариством США з технології запобігання відмовам машин (MFPT). Таке поєднання зусиль цих провідних організацій створює одну з найбільших подій такого роду на дійсно міжнародному рівні та базується на дуже успішних 18-и міжнародних конференціях з моніторингу стану, організованих BINDT, Першому Всесвітньому конгресі з СМ у 2017 році, організованому BINDT і ISCM та 71-й щорічній конференції, організованій Товариством MFPT.

Щорічна конференція Інституту з моніторингу стану дає можливість усім, хто займається моніторингом стану, зустрітися в комфортній обстановці, повчитися у видатних людей у своїй галузі і обмінятися новинами та думками з колегами, а також є час для відновлення дружби та створення нових знайомств. Завдяки численним паралельним технічним презентаціям, постерним сесіям і громадським заходам з місцевим колоритом, бізнес і відпочинок поєднуються, щоб гарантувати, що справді знайдеться щось для кожного.

